

Avaliação dos Níveis de Citocinas e da Função Pulmonar de Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea

Luciano Brandão Machado, TSA¹, Elnara Marcia Negri², Wanderley Wesley Bonafé³,
Luciana Moraes Santos, TSA⁴, Luís Marcelo Sá Malbouisson, TSA⁵, Maria José Carvalho Carmona, TSA⁶

Resumo: Machado LB, Negri EM, Bonafé WW, Santos LM, Malbouisson LMS, Carmona MJC – Avaliação dos Níveis de Citocinas e da Função Pulmonar de Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea.

Justificativa e objetivos: A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica é uma ocorrência habitual em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC). O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis sistêmicos e pulmonares de citocinas e a correlação com a função pulmonar em pacientes submetidos à revascularização miocárdica (RM) com CEC.

Métodos: O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética institucional, com a avaliação de 13 pacientes submetidos à RM com CEC. Após a indução anestésica, ao término da CEC, realizaram-se dosagens plasmáticas e no lavado broncoalveolar de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α . Foram avaliados o tempo de CEC e de cirurgia, a relação PaO₂/FiO₂, o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (GA-aO₂), o shunt e a complacência pulmonares. Os resultados foram submetidos à análise de variância para medidas repetidas (*p < 0,05) e coeficiente de correlação de Spearman.

Resultados: Observaram-se aumento dos níveis de citocinas no plasma e no lavado broncoalveolar após a CEC e relação direta entre o aumento da IL-1 β e a diminuição da complacência pulmonar (p = 0,0439), assim como relação inversa entre o aumento da IL-10 e a redução da complacência (p = 0,0325). O aumento da IL-6 teve relação direta com o tempo de CEC (p = 0,012), enquanto o aumento da IL-8 teve relação direta com o tempo de cirurgia (p < 0,0001). Os níveis de IL-1 β , IL-8 e TNF- α foram maiores no LBA em relação ao plasma.

Conclusões: Ocorre aumento dos níveis de citocinas no plasma e lavado broncoalveolar após a CEC e há correlação entre o aumento dos níveis de citocinas e o tempo de CEC e de cirurgia e as alterações na complacência pulmonar.

Unitermos: CIRURGIA, Cardíaca: revascularização do miocárdio; EQUIPAMENTOS, Oxigenador: circulação extracorpórea; FARMACOLOGIA: citocinas; FISIOPATOLOGIA: resposta inflamatória sistêmica; TÉCNICAS DE MEDIÇÃO, Testes de função pulmonar.

Suporte Financeiro: Fapesp, processo nº 2002/02403-0.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(3): 275-285] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

O paciente submetido a tratamento cirúrgico de coronariopatia por revascularização do miocárdio (RM) com circulação

extracorpórea (CEC) invariavelmente desenvolve um processo inflamatório de intensidade variável que pode comprometer a evolução pós-operatória¹. Segundo Kollef e col.², a incidência de síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) em RM com CEC pode chegar a 11% e esse grupo apresenta taxa de mortalidade na ordem de 41%.

A inflamação pode ser entendida como uma resposta de proteção cujo objetivo central consiste em eliminar a causa inicial de lesão celular (bactérias, toxinas, trauma etc.), assim como a principal consequência de tal lesão: a necrose celular e tecidual³. A resposta inflamatória consiste em um processo sistêmico que ocorre mesmo na ausência de infecção, e é mais bem denominado de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)⁴. Em decorrência do pensamento em seu caráter multifatorial, alguns preferem referir-se a SIRS como PIRO (predisposição, insulto ou infecção, resposta, disfunção de órgão alvo)⁵. Na ausência do processo inflamatório, esperar-se-ia a disseminação da infecção, a cicatrização não ocorreria e o órgão lesado ficaria permanentemente sem função, mas, dependendo da intensidade do processo, a inflamação é potencialmente prejudicial³.

Recebido da Divisão de Anestesia do Instituto Central do Hospital das Clínicas, São Paulo, Brasil.

1. Anestesiologista; TSA-SBA; Doutor em Ciências Médicas pela FMUSP; Médico do Serviço de Anestesiologia UNIANEST, Bauru-SP
2. Pneumologista; Doutora em Ciências pela USP; Médica FMUSP
3. Aluno de graduação da FMUSP; Bolsista de iniciação científica Fapesp
4. Anestesiologista; TSA-SBA; Intensivista; Doutora em Ciências pela USP; Médica Assistente do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas - Ribeirão Preto, USP
5. Anestesiologista; TSA-SBA; Intensivista; Doutor em Ciências pela USP; Supervisor da UTI da Disciplina de Anestesiologia do Instituto Central do HCFMUSP
6. Anestesiologista; TSA-SBA; Intensivista; Professora Associada da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da USP; Diretora da Divisão de Anestesia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP

Submetido em 21 de julho de 2010.
Aprovado para publicação em 7 de dezembro de 2010.

Correspondência para:
Dra. Maria José Carvalho Carmona
Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 255, 8º andar
Cerqueira César
05403900 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail: maria.carmona@incor.usp.br

Clinicamente, para se identificar o paciente em SIRS, tem-se utilizado a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: taquicardia com FC > 90 bpm, taquipneia com FR > 20 ipm ou volume minuto > 10 L.min⁻¹ ou Pa-Co₂ < 32 mmHg, hipotermia ou hipertermia (t < 35,5°C ou > 38°C), leucocitose ou leucopenia (glóbulos > 1.2000 ou < 4.000.dL⁻¹)^{4,6,7}.

A SIRS pode evoluir para disfunção orgânica, principalmente com alterações na função pulmonar, choque, insuficiência renal e SDMO⁴.

Embora a CEC esteja entre os principais fatores determinantes da SIRS, em cirurgia cardíaca a etiologia e a importância clínica da SIRS após cirurgia cardíaca ainda são pouco compreendidas e o principal desafio é o desenvolvimento de um método clínico e laboratorial para quantificar sua intensidade (diagnóstico), a predição de quais serão os órgãos mais afetados (correlação clínica) e o estabelecimento de um tratamento correto⁶. A relação entre a intensidade da SIRS e a lesão de órgãos alvo ainda não está totalmente esclarecida⁸. Em seu estudo, Brix-Christensen não encontrou relação entre o nível de citocina plasmático e a expressão do RNA mensageiro correspondente a tal citocina no pulmão, rim e coração⁹.

Nos pulmões, durante a CEC total, a perfusão tecidual é feita apenas pelo fluxo não pulsátil proveniente das artérias brônquicas e, após a CEC, ocorre um processo de isquemia-reperfusão pulmonar. Tais alterações da fisiologia pulmonar dão início à produção local de mediadores inflamatórios, caracterizando o pulmão como um dos principais órgãos perpetuadores desse processo¹⁰⁻¹², inferindo a possibilidade de correlação entre função pulmonar e SDMO no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Os objetivos deste estudo foram: a avaliação das alterações nos níveis de citocinas sanguíneas e no lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes submetidos à revascularização miocárdica com circulação extracorpórea e a correlação com o tempo de CEC e as alterações da função pulmonar observadas no período pós-operatório.

MÉTODO

Após aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Ética institucional e obtenção do termo de consentimento pós-informado, foram estudados 13 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva para revascularização miocárdica. Foram excluídos do estudo pacientes com história recente de tabagismo (período de abstinência inferior a seis semanas), diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infecção pulmonar vigente ou neoplasia pulmonar, ICC classe funcional 4 (NYHA) ou FE < 40%, creatinina > 1,3 mg.dL⁻¹, diagnóstico de insuficiência hepática, presença de alteração radiológica pulmonar e portadores de obesidade (IMC ≥ 35). Também foram excluídos os pacientes que haviam feito uso de antiinflamatório hormonal nos últimos 30 dias antes da cirurgia, os pacientes classificados como ASA ≥ P4 ou como risco moderado ou maior para a cirurgia segundo Higgins e col.¹³. Outro critério para a exclusão foi a realização do procedimento cirúrgico sem a utilização de circulação extracorpórea.

Determinou-se um período mínimo de jejum alimentar de 8 horas e, como medicação pré-anestésica, utilizou-se midazolam 0,1 a 0,3 mg.kg⁻¹ (máximo 15 mg) por via oral, 30 minutos antes da cirurgia. Ao serem admitidos na sala cirúrgica, os pacientes foram monitorados com oxímetro de pulso e eletrocardiógrafo contínuo de cinco eletrodos, avaliando-se as derivações D_{II} e V₅. Após anestesia local dos sítios de punção vascular, realizaram-se venóclise periférica com cateter 16G ou 14G e punção percutânea da artéria radial com cateter 20G para monitoração da invasiva da pressão arterial. Os pacientes receberam, após venóclise periférica, 1g de metilprednisolona por essa via. Todos os pacientes foram submetidos à mesma técnica anestésica e, após pré-oxigenação por 3 minutos, a indução da anestesia geral foi realizada com midazolam 0,1 a 0,3 mg.kg⁻¹, sufentanil 0,1 a 0,5 µg.kg⁻¹ e etomidato 0,15 a 0,30 mg.kg⁻¹. Para o relaxamento muscular, foi utilizado atracúrio 0,5 mg.kg⁻¹. Foi, então, aplicada ventilação manual sob máscara de O₂ a 100% e, após a ação total do bloqueador neuromuscular, realizou-se intubação traqueal com tubo de diâmetro adequado. Após ausculta dos campos pulmonares e monitoração do P_{ET}CO₂ pelo método *side-stream*, foi instalada ventilação no modo controlado e ciclado a volume (respirador Cícero, Drager, Alemanha), com volume de 6 a 8 mL.kg⁻¹, frequência respiratória de 12 incursões por minuto (posteriormente guiada pela P_{ET}CO₂), limitada a pressão de 25 cmH₂O, fluxo de 2 L.min⁻¹, I:E = 1:2, FiO₂ de 50% (oxigênio e ar comprimido) e PEEP de 5 cmH₂O.

Após a intubação traqueal, realizou-se a passagem de cateter venoso central através de punção da veia jugular interna direita. Após a fixação do cateter central, deu-se início também à monitoração da diurese e da temperatura nasofaríngea. A manutenção da anestesia foi realizada com doses fracionadas de sufentanil 10 µg a cada 30 minutos associado ao isoflurano 0,5 a 1,0 CAM (fração expirada monitorada pelo analisador de gases, Cícero, Drager, Alemanha). No período da CEC, a inconsciência foi mantida com infusão alvo-controlada de propofol para manutenção de concentração-alvo de 1,0 a 2,5 µg.mL⁻¹. Para a hidratação, foi utilizada solução aquecida de Ringer com lactato.

Após anticoagulação plena com heparina, os pacientes foram submetidos à circulação extracorpórea com oxigenador de membrana (Braile, São José do Rio Preto, Brasil), com fluxo não pulsátil. O fluxo de CEC inicial foi obtido pelo cálculo 2,2 vezes a superfície corpórea e, posteriormente, adequado para a manutenção de uma pressão arterial mínima de 60 mmHg. Para o perfusato da CEC, utilizou-se solução de Ringer com lactato 1.500 mL, manitol 250 mL e heparina 10.000 unidades. Foi avaliado o tempo de CEC e, ao final da cirurgia, foram introduzidos fármacos vasodilatadores e/ou inotrópicos em doses variáveis, conforme indicação clínica.

Foram coletadas duas amostras de LBA de cada paciente, todas pelo mesmo anestesiológico, sendo a primeira imediatamente após a intubação traqueal (Pré-CEC) e a segunda ao final do procedimento, logo após a reversão da anticoagulação com a protamina (Pós-CEC). Para a impactação do aparelho, padronizou-se o lobo médio ou a línula do pulmão esquerdo, por conta da maior porcentagem de recuperação do lavado nessas regiões¹⁴. Através da cânula orotraqueal, após três instilações com lidocaína 10% *spray*, foi introduzido o aparelho de broncofibroscopia (Pentax- FB-15bs),

com 4,8 mm de diâmetro e 2 mm de canal. Durante o procedimento, o paciente foi ventilado com 100% de oxigênio. Foi utilizada uma quantidade de 60 a 100 mL de NaCl 0,9%, aquecida a 37°C e dividida em alíquotas de 20 mL. Após a infusão pelo canal do broncofibroscópio de 60 mL de salina, aspirou-se manualmente com seringa o LBA após duas incursões respiratórias do ventilador. Caso o volume recuperado fosse suficiente, não eram infundidas as alíquotas restantes (40 mL). As amostras foram armazenadas em tubos de polietileno para evitar a aderência de macrófagos no vidro, em temperatura de 5°C até a coleta da segunda amostra (tempo médio de 120 minutos). Após a coleta das amostras, os tubos foram encaminhados para processamento laboratorial.

Nos momentos da coleta do LBA, foram obtidas também amostras sanguíneas através do cateter arterial para a dosagem plasmática das citocinas. As amostras foram estocadas a 5°C até o término da cirurgia e posteriormente encaminhadas ao laboratório clínico. O material foi centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos, a uma temperatura de 10°C. Em seguida, pipetou-se o sobrenadante (LBA). As alíquotas foram armazenadas a -25°C para análise posterior. Após a coleta de toda a casuística, as alíquotas foram descongeladas em temperatura ambiente. Para a dosagem, recorreu-se ao método semiautomatizado e imunométrico, com a utilização de anticorpos específicos e enzima quimioluminescente (IMMULITE; DPC-Medlab, Los Angeles, CA).

Foram obtidas amostras sanguíneas para dosagem de hemoglobina, hematócrito, gasometria arterial e venosa nos momentos após a indução anestésica, ao final da cirurgia, uma hora após o término da cirurgia, três horas após o término da cirurgia, seis horas após o término da cirurgia e no primeiro dia de pós-operatório. Os resultados obtidos foram aplicados para os cálculos dos seguintes parâmetros:

- Relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio: obtido diretamente pela relação entre a PaO_2/FiO_2 , considerando-se normais valores acima de 200.
- Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (GA-aO₂): calculado pela diferença entre a pressão alveolar de oxigênio e a pressão arterial de oxigênio. A pressão alveolar de oxigênio (PAO₂) foi calculada pela fórmula $PAO_2 = [(PB - PH_2O) \times FiO_2] - PaCO_2$, sendo PAO₂ = pressão alveolar de oxigênio, PaO₂ = pressão arterial de oxigênio, PB = pressão barométrica, PH₂O = pressão de vapor de água, FiO₂ = fração inspirada de oxigênio e PaCO₂ = pressão arterial de CO₂. Como valores normais para o GA-aO₂, considerou-se a FiO₂ de 21% o valor de 10 a 15 mmHg e a FiO₂ de 100% valores de 10 a 65 mmHg.
- *Shunt* pulmonar: O *shunt* foi calculado pela fórmula $(CcO_2 - CaO_2)/(CcO_2 - CvO_2)$, sendo CcO₂ o conteúdo capilar de oxigênio, CaO₂ o conteúdo arterial de oxigênio e CvO₂ o conteúdo venoso de oxigênio. O conteúdo capilar de oxigênio foi calculado pela fórmula $[(Hb \times 1,34) + (PAO_2 \times 0,0031)]$, sendo Hb o valor hemoglobina (g.dL⁻¹) e PAO₂ a pressão alveolar de oxigênio. O conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) foi calculado pela fórmula $[(1,34 \times Hb \times SaO_2/100) + (PaO_2 \times 0,0031)]$, sendo SaO₂ a saturação arterial de

oxigênio e PaO₂ a pressão arterial de oxigênio. O conteúdo venoso de oxigênio (CvO₂) é calculado pela fórmula $[(1,34 \times Hb \times SvO_2/100) + (PvO_2 \times 0,0031)]$, sendo SvO₂ a saturação venosa de oxigênio e PvO₂ a pressão venosa de oxigênio. Consideraram-se valores de 3% a 5% normais para o *shunt* pulmonar.

Também se estudou a complacência pulmonar dinâmica (volume corrente/pressão de pico)¹⁵. Esse parâmetro foi estudado no início e no final da cirurgia, 1 hora e 3 horas após o término da cirurgia.

As variações dos valores de citocinas (V%IL) foram calculadas como $[100 \times (IL \text{ pós-CEC} - IL \text{ pré-CEC})/IL \text{ pré-CEC}]$, sendo que valores positivos indicam aumento do momento inicial para o final e valores negativos revelam diminuição do momento inicial para o final. Para a análise da relação entre os níveis de citocinas e os parâmetros de função pulmonar, foram considerados apenas seus valores plasmáticos e a variação entre o início e o final da cirurgia, com os valores dessas variáveis analisadas em módulo. Para avaliar a normalidade dos resultados, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk¹⁶, com transformação logarítmica na variável quando necessário. A medida de associação utilizada para os níveis de citocinas e os parâmetros estudados foi o coeficiente de correlação de Spearman¹⁷. Para comparar as amostras no plasma e no LBA e os momentos da coleta (antes e após a CEC) quanto aos níveis de citocinas, utilizou-se a Análise de Variância para medidas repetidas¹⁸. O valor $p < 0,05$ foi considerado erro alfa.

RESULTADOS

Dentre os pacientes estudados, cinco eram do sexo feminino e oito do masculino. Em relação à classe funcional dos pacientes, segundo a classificação da *New York Heart Association*¹⁹, onze foram classificados como classe 2, enquanto os demais como classe 3 e, pela classificação do risco cirúrgico conforme Higgins¹³, oito foram classificados como de risco mínimo e cinco como de risco cirúrgico baixo. Os dados descritivos referentes à idade, índice de massa corpórea (IMC), tempo de CEC e de cirurgia encontram-se na Tabela I.

Em relação à análise do lavado broncoalveolar, a primeira coleta foi realizada $35,00 \pm 13,84$ minutos após a intubação traqueal (média \pm DP), sendo o volume médio infundido de

Tabela I – Medidas Descritivas da Idade, IMC, Tempos de CEC e Cirurgia

Variável	Média \pm DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	55,46 \pm 5,36	55,00	46,00	66,00
IMC (kg.m ⁻²)	27,33 \pm 2,81	28,20	20,90	30,70
Tempo de CEC (min)	90,46 \pm 41,84	80	45	201

DP: desvio-padrão.

Tabela II – Valores (média ± DP) de Citocinas no Plasma e no Lavado Broncoalveolar (pg.mL⁻¹)

	Pré-CEC	Pós-CEC
Log IL-1β		
Plasma	-0,73 ± 0,84	-0,35 ± 0,87
LBA	0,32 ± 1,29	1,01 ± 1,48
IL-6		
Plasma	0,36 ± 1,30	54,71 ± 67,38
LBA	0,68 ± 1,43	3,22 ± 9,00
LogIL-8		
Plasma	1,88 ± 0,35	3,08 ± 0,98
LBA	2,37 ± 2,22	3,85 ± 1,60
IL-10		
Plasma	2,64 ± 1,99	1491,25 ± 963,60
LBA	2,58 ± 0,54	2,40 ± 0,62
TNF-α		
Plasma	5,76 ± 2,56	14,65 ± 13,75
LBA	17,12 ± 1,40	17,10 ± 1,49

67,69 ± 17,39 mL, com recuperação de 29,77% do volume. A segunda coleta foi realizada 43,23 ± 22,58 min após o término da CEC, sendo infundidos 69,23 ± 19,35 mL, com recuperação de 25,1% do volume. Os resultados referentes aos níveis de citocinas no plasma e no LBA encontram-se na Tabela II. Os dados referentes à avaliação da oxigenação sanguínea e da complacência pulmonar encontram-se na Tabela III, sendo que para a complacência os valores não determinados correspondem aos momentos em que os pacientes se encontravam extubados.

A Tabela IV mostra o coeficiente de correlação de Spearman para a variação dos valores de citocinas plasmáticas e os parâmetros de função pulmonar no início e no final da cirurgia. Foram identificadas correlações significativas entre a variação da IL-1β e da IL-10 com a variação da complacência

Tabela V – Coeficiente de Correlação de Spearman Entre a Variação dos Valores de Citocinas Plasmáticas e os Tempos de CEC e de Cirurgia (rho/p)

	Tempo de CEC	Tempo de cirurgia
IL-1β	- 0,140/0,665	0,078/0,809
IL-6	0,671/0,012	0,373/0,209
IL-8	0,273/0,391	0,895/< 0,0001
IL-10	0,272/0,368	- 0,119/0,699
TNF-α	0,154/0,632	0,011/0,974

pulmonar. O aumento da IL-1β teve relação com a diminuição da complacência pulmonar (p = 0,044 e rho = 0,589) e, quanto maior o aumento da IL-10, menor é a diminuição da complacência pulmonar (p = 0,032 e rho = -0,593).

A Tabela V mostra o coeficiente de correlação de Spearman entre a variação dos valores de citocinas plasmáticas e os tempos de CEC e de cirurgia. Identificou-se como algo importante a correlação entre o tempo de CEC e a variação absoluta na IL-6, ou seja, quanto maior for o tempo de CEC, maior será a variação absoluta na IL-6 (p = 0,012 e rho = 0,671). Com relação a IL-8, observou-se a variação em porcentagem correlacionada significativamente com o tempo de procedimento cirúrgico, sendo que, quanto maior o tempo de cirurgia, maior a variação da IL-8 (p < 0,0001 e rho = 0,895).

DISCUSSÃO

O presente estudo detectou alterações nos níveis de citocina no plasma e no lavado broncoalveolar em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas com CEC. Além da influência do tempo de circulação extracorpórea e de cirurgia sobre os

Tabela III – Valores (média ± DP) de Oxigenação Sanguínea e Complacência Pulmonar

	PaO ₂ / FiO ₂	GA-a O ₂ (mmHg)	Shunt (%)	Complacência (mL / cmH ₂ O)
Início da cirurgia	334,62 ± 85,05	265,92 ± 82,66	16,69 ± 6,08	38,65 ± 10,04
Final da cirurgia	193,77 ± 64,96	398,15 ± 70,43	32,53 ± 7,19	31,85 ± 6,94
1 hora após a cirurgia	212,15 ± 67,81	232,77 ± 72,66	21,55 ± 6,28	29,38 ± 5,12
3 horas após a cirurgia	240,23 ± 84,40	181,15 ± 107,27	18,34 ± 8,74	30,75 ± 5,83
6 horas após a cirurgia	251,31 ± 79,68	122,46 ± 45,50	15,37 ± 7,64	-
24 horas após a cirurgia	212,85 ± 53,73	136,38 ± 37,70	19,67 ± 6,69	-
p	< 0,0001	<,0001	< 0,0001	0,0003

O valor de p refere-se às alterações nas médias do parâmetro ao longo das avaliações.

Tabela IV – Coeficiente de Correlação de Spearman entre a Variação dos Valores de Citocinas Plasmáticas e os Parâmetros de Função Pulmonar no Início e no Final da Cirurgia (rho/p)

	PaO ₂ / FiO ₂	GA-a O ₂	Shunt	Complacência
IL-1β	0,349 / 0,266	0,508 / 0,092	0,399 / 0,199	0,589 / 0,044
IL-6	- 0,269 / 0,374	0,099 / 0,748	0,099 / 0,748	0,077 / 0,803
IL-8	0,070 / 0,829	0,077 / 0,812	0,147 / 0,649	0,259 / 0,417
IL-10	- 0,033 / 0,915	- 0,159 / 0,603	- 0,099 / 0,748	- 0,593 / 0,032
TNF-α	0,028 / 0,931	0,476 / 0,118	0,441 / 0,152	0,168 / 0,602

níveis de citocinas, observou-se também correlação entre essa reação inflamatória e as alterações da função pulmonar, e a magnitude das alterações na complacência estática pode ser uma estimativa da intensidade da resposta inflamatória sistêmica após a SIRS.

Os pulmões são fonte de citocinas pró-inflamatórias provavelmente devido à isquemia relativa observada no período de circulação extracorpórea, quando a oxigenação pulmonar é provida apenas pelo fluxo não pulsátil proveniente das artérias brônquicas¹². O miocárdio também é fonte de produção de IL-6²⁰. Reconhece-se o papel dos neutrófilos que, em geral, ativados no início da CEC, ativam a celularidade inflamatória e a via do complemento com a produção de citocinas²¹. Em seu estudo, Prondzinsky considera o trauma cirúrgico isolado fator de aumento de citocinas pró-inflamatórias, sugerindo que esse efeito é mais intenso que a CEC²².

Não está bem definida a relação causal direta entre a resposta inflamatória à cirurgia cardíaca e o desfecho clínico pós-operatório e as intervenções terapêuticas não estarão totalmente justificadas na ausência de uma clara relação causa-efeito⁴. Por outro lado, está bem demonstrada a ocorrência de aumento da resistência de vias aéreas após a CEC²³, como observado neste estudo. O aumento de celularidade observado no lavado broncoalveolar de pacientes submetidos à circulação extracorpórea²⁴ pode estar relacionado à resposta inflamatória.

Alguns estudos mostram que o aumento de citocinas pode ocorrer de 5 minutos a 2 horas pós CEC²⁵. Neste estudo, a coleta da segunda amostra de soro e LBA pós-CEC geralmente antes de 2 horas pode, em alguns casos, não ter detectado o pico de aumento de citocinas.

O uso de corticosteroides em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas pode alterar as concentrações esperadas de citocinas inflamatórias e antiinflamatórias^{26,27}. Embora a indicação de corticoterapia não seja totalmente estabelecida, admite-se que seu uso pode minimizar as alterações pós-operatórias da função pulmonar. Já se demonstrou que a metilprednisolona pode diminuir a produção de IL-6 e aumentar a produção de IL-10, embora não apresente efeitos sobre a duração da ventilação mecânica ou o tempo de internação hospitalar após cirurgia cardíaca²⁸. Neste estudo, os pacientes receberam o corticosteroide após a indução anestésica e observou-se significativo aumento dos níveis de IL-10 ao final da cirurgia, além de correlação negativa entre os níveis dessa interleucina e a redução da complacência pulmonar. A corticoterapia pode ter contribuído para a ausência de aumento significativo da IL-1 e TNF pós-CEC. Esses resultados podem sugerir um efeito benéfico da corticoterapia sobre a função pulmonar.

Além dos corticosteroides, outros fármacos imunomoduladores como endotoxinas, anticorpos anticitocinas e antagonistas de receptores de citocinas têm sido propostos para inibir a resposta inflamatória²⁹. O bloqueio da ação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF α com o uso de anticorpos monoclonais específicos pode também minimizar o efeito depressor miocárdico dessas substâncias³⁰.

Uma limitação do estudo atual é a existência do polimorfismo genético, que determina diferentes níveis de produção de diversas citocinas após um evento desencadeante³¹⁻³³. O polimorfismo presente no gene da IL-10 pode condicionar menor liberação dessa interleucina após a CEC. Em outros casos, pode haver aumento da resposta inflamatória sistêmica. O tamanho da amostra do estudo atual não levou em conta a existência desse polimorfismo e tal fator pode explicar, em parte, a alta variabilidade observada nos níveis de interleucinas. Neste estudo, não foram excluídos os pacientes que necessitaram de reposição volêmica com concentrado de hemácias e demonstrou-se que a transfusão alogênica de sangue não deleucocitado leva ao aumento de citocinas³⁴.

Considerando-se os objetivos deste estudo, pode-se concluir que a cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea provoca aumento dos níveis de citocinas no plasma e no lavado broncoalveolar, e que há correlação entre o aumento dos níveis de citocinas e a diminuição da complacência pulmonar e entre o aumento dos níveis de citocinas e o tempo de circulação extracorpórea e cirurgia.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Hall RI, Smith MS, Rocker G – The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*, 1997;85:766-782.
- Kollef MH, Wragge T, Pasque C – Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest*, 1995;107:1395-1401.
- Cotran RS, Kumar V, Robins SL – Inflammation and Repair, em: Cotran RS, Kumar V, Robins SL - Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994:51-94.
- Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC – The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97:215-252.
- Gerlach H, Keh D – Sepsis in 2003: are we still in the middle of nowhere? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2004;17:97-106.
- Bennett-Guerrero E – Systemic Inflammation, em: Kaplan JA - Cardiac Anesthesia. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999:297-318.
- Loisa P, Rinne T, Laine S et al. – Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:319-325.
- Brix-Christensen V – The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001;45:671-679.
- Brix-Christensen V, Vestergaard C, Chew M et al. – Plasma cytokines do not reflect expression of pro- and anti-inflammatory cytokine mRNA at organ level after cardiopulmonary bypass in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:525-531.
- Crestani B, Cornillet P, Dehoux M et al. – Alveolar type II epithelial cells produce interleukin-6 in vitro and in vivo. Regulation by alveolar macrophage secretory products. *J Clin Invest*, 1994;94:731-740.
- Friedman M, Sellke FW, Wang SY et al. – Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1994;90(5-part 2):II262-268.
- Massoudy P, Zahler S, Becker BF et al. – Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest*, 2001;119:31-36.
- Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD et al. – Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *Jama*, 1992;267:2344-2348.
- Crystal RG, Reynolds HY, Kalica AR – Bronchoalveolar lavage. The report of an international conference. *Chest*, 1986;90:122-131.

15. Crespo A, Carvalho AF - Capnografia, em: Terzi RGG – Monitorização Respiratória em UTI. São Paulo, Atheneu, 1998;283-298.
16. Shapiro SS, Wilk MB – An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 1965;52:591-611.
17. Rosner B – *Fundamentals of Biostatistics*, 2nd Ed, Massachusetts, PWS Publishers, 1986;575-579
18. Winer BJ – *Statistical Principles in Experimental Design*. 2nd Ed, New York, McGraw-Hill, 1971.
19. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF et al. – Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*, 1981;64:1227-1234.
20. Wan S, DeSmet JM, Barvais L et al. – Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996;112:806-811.
21. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL – Cytokine signaling regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med*, 2000;28(4/suppl):N3-12.
22. Prondzinsky R, Knupfer A, Loppnow H et al. – Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005;129:760-766.
23. Babik B, Asztalos T, Petak F et al. – Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2003;96:1280-1287.
24. Machado LB, Santos LM, Negri EM et al. – Broncho-alveolar lavage cellularity in patients submitted to myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass: three case reports. *Rev Bras Anestesiologia*, 2006;56:263-272.
25. Landis RC – Redefining the systemic inflammatory response. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009;13:87-94.
26. Levy JH, Tanaka KA – Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2003;75:S715-720.
27. Paparella D, Yau TM, Young E – Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002;21:232-244.
28. Fillinger MP, Rassias AJ, Guyre PM et al. – Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16:163-169.
29. Webster NR, Galley HF – Immunomodulation in the critically ill. *Br J Anaesth*, 2009;103:70-81.
30. Niemann JT, Youngquist S, Rosborough JP et al. – Infliximab attenuates early myocardial dysfunction after resuscitation in a swine cardiac arrest model. *Crit Care Med*, 2010;38:1162-1167.
31. Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A et al. – Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2003;97:944-949.
32. Galley HF, Lowe PR, Carmichael RL et al. – Genotype and interleukin-10 responses after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*, 2003;91:424-426.
33. Lin MT, Albertson TE – Genomic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Med*, 2004;32:569-579.
34. Bilgin YM, van de Watering LMG, Versteegh MIM et al. – Effects of allogeneic leukocytes in blood transfusions during cardiac surgery on inflammatory mediators and postoperative complications. *Crit Care Med*, 2010;38:546-552.

Resumen: Machado LB, Negri EM, Bonafé WW, Santos LM, Malbouisson LMS, Carmona MJC – Evaluación de los Niveles de Citocinas y de la Función Pulmonar de Pacientes Sometidos a la Cirugía Cardíaca con Circulación Extracorpórea.

Justificativa y objetivos: El Síndrome de la Respuesta Inflamatoria Sistémica es algo habitual en las cirugías cardíacas con circulación extracorpórea (CEC). El objetivo de este estudio fue evaluar los niveles sistémicos y pulmonares de citocinas y la correlación con la función pulmonar en los pacientes sometidos a la revascularización miocárdica (RM) con CEC.

Métodos: El estudio fue aprobado por la Comisión de Ética Institucional, con la evaluación de 13 pacientes sometidos a la RM con CEC. Después de la inducción anestésica al término de la CEC, se realizaron dosificaciones plasmáticas y también en el lavado broncoalveolar de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α . Se evaluaron el tiempo de CEC y de cirugía, la relación PaO₂/FiO₂, el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (GA-aO₂), el *shunt* y la complacencia pulmonares. Los resultados fueron sometidos al análisis de variancia para medidas repetidas (*p < 0,05) y al coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados: Se observó un aumento en los niveles de citocinas en el plasma y en el lavado broncoalveolar después de la CEC y una relación directa entre el aumento de la IL-1 β y la disminución de la complacencia pulmonar (p = 0,0439), como también una relación inversa entre el aumento de la IL-10 y la reducción de la complacencia (p = 0,0325). El aumento de la IL-6 tuvo una relación directa con el tiempo de CEC (p = 0,012), mientras que el aumento de la IL-8 tuvo una relación directa con el tiempo de cirugía (p < 0,0001). Los niveles de IL-1 β , IL-8 y TNF- α fueron mayores en el LBA con relación al plasma.

Conclusiones: Ocurre un aumento de los niveles de citocinas en el plasma y en el lavado broncoalveolar después de la CEC, con una correlación entre el aumento de los niveles de citocinas y el tiempo de CEC y de cirugía, y las alteraciones en la complacencia pulmonar.

Descriptor: CIRUGIA, Cardíaca: revascularización del miocardio; EQUIPOS, Oxigenador: circulación extracorpórea; FARMACOLOGÍA: citocinas; FISIOPATOLOGÍA: respuesta inflamatoria sistémica; TÉCNICAS DE MEDICIÓN, Testes de función pulmonar.

Soporte Financeiro: Fapesp, processo nº 2002/02403-0.