

CLÁUDIO LEO GELAPE

O valor pré-operatório dos níveis plasmáticos do receptor solúvel do fator de necrose tumoral tipo I (rs-FNT I) como preditor de complicações após revascularização do miocárdio e operações valvares

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2007

O valor pré-operatório dos níveis plasmáticos do receptor solúvel do fator de necrose tumoral tipo I (rs-FNT I) como preditor de complicações após revascularização miocárdio e operações valvares

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches.

Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG

2007

CLÁUDIO LEO GELAPE

**O valor pré-operatório dos níveis plasmáticos do receptor solúvel
do fator de necrose tumoral tipo I (rs-FNT I) como preditor de
complicações após revascularização miocárdio e operações
valvares**

Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal
de Minas Gerais

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

Prof. Dr. Charles Simão Filho

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches (orientador)

Prof. Dr. Rodrigo Gomes da Silva

Prof. Dr. Walter Villela de Andrade Vicente

Belo Horizonte, 2007.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Prof. Dr. Ronaldo Tadeu Pena

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Dr. Francisco José Penna

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Dr. Walter Antônio Pereira

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG.

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo (Coordenador)

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches (Sub-coordenador)

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Andy Petroianu

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Juliano Alves Figueiredo (Representante discente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram para realização deste trabalho. Em particular agradeço:

Aos meus pais

Ao Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Ao Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Ao Prof. Carlos Camilo Smith Figueroa

Ao amigo Renato Bráulio

Aos amigos do grupo de cardiologia do Hospital das Clínicas da UFMG

Ao Prof. Dr. Antônio Teixeira

Ao Prof. Dr. Mauro Teixeira

À Iara Pinto

Ao Frederico Galdino

Ao José Raimundo

À Prof^ª. Graziela Chequer

À Flávia Alvarenga

À secretária Gislene

Aos residentes de cardiologia

Aos médicos do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardíaca do HC/UFMG

À Débora, Silvana, Vanessa, Arlete

Aos colegas Josefino, Gustavo, Rodrigo, Fabiano

Aos funcionários e amigos do Bloco Cirúrgico do Hospital das Clínicas da UFMG

Ao Prof. Vítor Tostes

Aos colegas do Centro de Tratamento Intensivo do HC/UFMG

Aos Professores do Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina/UFMG

Ao CNPq, FAPEMIG

Às secretárias do Centro de Pós-graduação da Faculdade de Medicina/UFMG

Aos colegas do Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina/UFMG

Em especial à Cláudia, minha querida esposa, Fernanda, minha filha amada e meu lindo filhão Arthur, pelo amor incondicional, carinho, compreensão, ajuda e amizade em mais essa jornada juntos. Amo vocês demais.

RESUMO

Objetivo: O objetivo desse estudo foi avaliar a dosagem pré-operatória do receptor solúvel do Fator de Necrose Tumoral tipo I (rs-FNT I) como preditor de evolução desfavorável e mortalidade no pós-operatório de revascularização miocárdica (RM) e operações valvares.

Método: Avaliou-se prospectivamente, 62 pacientes (47 homens - 75,8%) submetidos a operações eletivas de RM com circulação extracorpórea (n=43) ou cirurgia valvar (n=19). O nível sérico do rs-FNT I (picogramas/mililitro) determinado no momento da indução anestésica, foi comparado com as características clínicas e cirúrgicas dos pacientes que apresentaram boa evolução (grupo I, n=46) ou evolução desfavorável (grupo II, n=16), definida como permanência no CTI maior que 72 horas ou óbito intra-hospitalar. **Resultados:**

Não houve diferença entre a mortalidade verificada (6,4%) e a prevista pelo EuroSCORE (3,0%), $p=0,48$. Níveis séricos de rs-FNT I foram mais altos nos pacientes do grupo II (1.322 [694-1.635]) do que nos do grupo I (748 [532-1.041]); $p=0,009$. Níveis maiores que 954, apresentaram sensibilidade de 69% e especificidade de 70% para evolução desfavorável com valor preditivo positivo 44% e negativo de 85%. Níveis séricos de rs-FNT I foram mais altos nos pacientes que faleceram (1.556 [1.117-1.995]) dos que nos que sobreviveram (759 [555-1.141]); $p=0,029$. Níveis > 1.230 apresentaram sensibilidade de 79%, especificidade de 75% (valor preditivo positivo 20% e negativo 98%). No modelo de regressão logística multivariada o rs-FNT I (OR = 1,002; IC95% 1,000-1,005; $p=0,014$) e a idade (OR = 1,083; IC95% 1,010-1,161; $p=0,025$) se relacionaram independentemente ao risco de evolução desfavorável. Rs-FNT I manteve-se como preditor independente para o óbito (OR = 1,002; IC95% 1,000-1,005; $p=0,031$). **Conclusão:** Níveis séricos pré-operatórios elevados de rs-FNT I predizem evolução desfavorável em pacientes que se submetem a revascularização miocárdica e operações valvares.

Abstract

Objective: The objective of this study was to estimate the sTNF-RI preoperative measure in the identification of patients with good outcome and post-operative cardiac surgery mortality rate. **Methods:** We assessed prospectively sixty-two patients (47 men- 75.8%) submitted electively to myocardial revascularization with extracorporeal circulation (n=43) or isolated heart valve surgery (n=19). The basal sTNF-RI levels (picograms/milliliters) were determined by the Sandwich-Type ELISA method, at the time of anesthetic induction. Clinical and surgical characteristics and sTNF-RI levels were compared among patients who had presented good outcome (group I, n=46) or bad outcome (group II, n=16), defined by length of stay in the ICU for over 72 hours or death. **Results:** No difference was found between the verified mortality (6.4%) and the mortality predicted by EuroSCORE (3.0%), $p=0.48$. The sTNF-RI levels (pg/ml) were higher in group II (1322 [694-1635]) as compared to group I (748 [532-1041]) $p=0.009$ (levels > 954, 69% sensitivity and 70% specificity for favorable development, 44% positive predicted value and 85% negative). The sTNF-RI levels were higher in patients who died (1556 [1117-1995]) than in those who survived (759 [555-1141]) $p=0.029$, (levels > 1230, 79% sensitivity, 75% specificity, 20% positive predicted value and 98% negative). In the multivariate logistic regression model, sTNF-RI (OR=1.002, IC95% 1.000-1.005, $p=0.014$) and age (OR=1.083, IC95% 1.010-1.161, $p=0.025$) were independently related to the risk of unfavorable evolution. STNF-RI remained as an independent predictive agent for death (OR = 1.002, IC95% 1.000-1.005, $p=0.031$). **Conclusions:** Basal levels of sTNF-RI yield prognostic information in patients who undergo heart surgery.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – Ácido acetilsalicílico

AI – Angina instável

CEC – Circulação extracorpórea

CTI – Centro de tratamento intensivo

DM – Diabetes mellitus

DPO – Dia de pós-operatório

FA – Fibrilação atrial

FE – Fração de ejeção

FNT – Fator de necrose tumoral

HC – Hospital das Clínicas

IAP – Insuficiência arterial periférica

IECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina

IL – Interleucina

IMC – Índice de massa corpórea

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

LTCE – Lesão de tronco de artéria coronária esquerda

NYHA – New York Heart Association

PAM – Pressão arterial média

RC – Razão de chance

RM – Revascularização do miocárdio

ROC – Receiver operating characteristic

Rs-FNT I – Receptor solúvel do fator de necrose tumoral tipo I

Rs-FNT II – Receptor solúvel do fator de necrose tumoral tipo II

TCA – Tempo de coagulação ativado

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas de acordo como o tipo de operação.....	27
Tabela 2	Características clínicas dos pacientes dos grupos I e II.....	32
Tabela 3	Dados operatórios dos pacientes dos grupos I e II.....	33
Tabela 4	Dados pós-operatórios dos pacientes dos grupos I e II.....	34
Tabela 5	Análise multivariada das variáveis associadas com evolução desfavorável em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio e operações valvares.....	39
Tabela 6	Análise multivariada das variáveis associadas com óbito em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio e operações valvares.....	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Nível sérico de rs-FNT I pré-operatório dos pacientes dos grupos I (n=46) e II (n=16). Mediana e valores mínimo e máximo são apresentados.....	35
Gráfico 2	Curva ROC da concentração sérica pré-operatória do rs-FNT I com respeito a previsão de resposta desfavorável no pós-operatório de revascularização do miocárdio e operações valvares.....	36
Gráfico 3	Comparação do nível sérico pré-operatório do rs-FNT I dos pacientes que faleceram (n=4) e dos que sobreviveram (n=58) após revascularização do miocárdio e operações valvares.....	37
Gráfico 4	Curva ROC da concentração sérica pré-operatória do rs-FNT I com respeito a previsão de resposta desfavorável no pós-operatório de revascularização do miocárdio e operações valvares.....	38
Gráfico 5	Evolução desfavorável e óbito em 62 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio e operações valvares distribuídos em quatro quartis de acordo com os níveis de rs-FNT I.....	40

ÍNDICE

RESUMO	07
ABSTRACT	08
LISTA DE ABREVIATURAS	09
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE GRÁFICOS	12
1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVO	18
3 REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1- INTRODUÇÃO.....	19
3.2- CITOCINAS.....	20
3.2.1 PROPRIEDADES DAS CITOCINAS.....	22
3.2.2 FATOR DE NECROSE TUMORAL (FNT).....	22
3.3- BIOMARCADORES.....	24
4 CASUÍSTICA E MÉTODO	26
4.1- CASUÍSTICA.....	26
4.2- AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA.....	28
4.3- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	28
4.4- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	29
4.5- ACOMPANHAMENTO PÓS-OPERATÓRIO.....	29
4.6- COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS.....	29
4.7- DOSAGEM DO RS-FNT I.....	30
4.8- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
5 RESULTADOS	32
6 DISCUSSÃO	41

7 CONCLUSÃO.....	46
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
9 ANEXOS.....	55

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares persistem como principal causa de morte nos países desenvolvidos, emergindo de forma epidêmica nos países em desenvolvimento (1). No último século houve melhora importante dos cuidados médicos dos pacientes com desenvolvimento de testes diagnósticos especializados, terapias sofisticadas e desenvolvimento de estratégias preventivas. Tais avanços acarretaram em aumento dos gastos com a saúde em todo o mundo (2). Os procedimentos invasivos, principalmente as operações, representam grande impacto no sistema de saúde mundial. Aproximadamente 400.000 pacientes são operados anualmente para revascularização do miocárdio (RM) apenas nos Estados Unidos, com gastos que ultrapassam 45 bilhões de dólares/ano (3). Projeta-se que em 2020 o número de cirurgias cardíacas aumentará em 25% o que acarretará custos ainda mais elevados (3). A cirurgia cardíaca, incluindo RM e operações para correções de doenças valvares, representa um dos procedimentos mais realizados no mundo, sendo feitas 800.000 operações com circulação extracorpórea (CEC) anualmente (4). Segundo o Instituto Nacional de Coração, Sangue e Pulmão dos Estados Unidos as complicações peroperatórias são em número expressivo e de alto custo devendo ser reconhecidas como preocupação nacional. A análise pré-operatória do risco ainda é inconsistente e mal elaborada na maioria das especialidades médicas (3). Esse órgão americano recomenda que a solução para melhora dos resultados cirúrgicos requer a identificação dos pacientes de alto risco com o objetivo de que se possa implementar medidas profiláticas efetivas (3).

No Brasil, dados do Sistema Único de Saúde revelam que entre 2000 e 2003 foram realizadas 115.021 operações cardíacas, com mortalidade hospitalar de 8% (5). Idade

avançada, sexo feminino e operações complexas (aorta torácica, procedimentos combinados) são variáveis associadas à alta mortalidade hospitalar (5-7).

A variabilidade da resposta individual ao estresse cirúrgico, às alterações hemodinâmicas e aos efeitos dos agentes anestésicos, representa o principal desafio peroperatório. As estratificações de risco que levam em conta dados clínicos dos pacientes, co-morbidades, capacidade fisiológica e tipos diferentes de procedimentos, explicam parcialmente a variabilidade observada e as complicações pós-operatórias (8). Por isto, o valor preditivo das características clínicas dos pacientes e dos escores de risco é limitado (8).

Entretanto, o tratamento cirúrgico ainda é considerado padrão para determinado grupo de pacientes com objetivo de prolongar a vida ou aliviar sintomas (9). Ao se considerar a indicação para uma operação cardíaca, a equipe médica e o paciente devem conhecer a taxa de mortalidade associada ao procedimento. Em particular, é importante prever a mortalidade hospitalar e o risco de complicações maiores tais como, as pulmonares, as renais e cerebrovasculares (9).

A despeito da melhora dos resultados, a morbidade e mortalidade associadas com as operações cardíacas ainda são elevadas. Além disso, os cuidados com o paciente durante o pós-operatório na vigência de complicações podem ser complexos e dispendiosos. Como consequência, vários modelos de avaliação de risco operatório foram criados nas últimas décadas. Relatos iniciais correlacionando fatores de risco com mortalidade pós-operatória foram úteis, porém são inadequados para medir risco operatório (10). Por isso, novos marcadores clínicos e biológicos têm sido pesquisados na tentativa de se identificar pacientes de alto risco para ter evolução desfavorável e assim permitir a realização de medidas profiláticas, capazes de melhorar a evolução pós-operatória (11,12).

O receptor solúvel do fator de necrose tumoral tipo I (rs-FNT I), um marcador mais estável de inflamação em relação ao fator de necrose tumoral (FNT), é sabidamente preditor

de evolução desfavorável e de mortalidade no infarto do miocárdio (12). Nas operações cardíacas, o rs-FNT I tem sido correlacionado à maior morbidade após RM com CEC (13,14). Assim, a mensuração de rs-FNT I no pós-operatório imediato de pacientes de alto risco permite a identificação precoce dos que evoluirão para sepse com prognóstico desfavorável, promovendo melhor estratificação do risco (13).

O objetivo desse estudo foi avaliar o valor da dosagem pré-operatória do rs-FNT I na identificação de pacientes com risco elevado para evolução desfavorável e mortalidade no pós-operatório de RM e operações valvares.

2. OBJETIVO

- Relacionar a dosagem sérica pré-operatória do rs-FNT I na identificação de pacientes com evolução desfavorável (permanência no CTI acima de 72 horas ou óbito) no pós-operatório de RM e operações valvares.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1- Introdução

Com o objetivo de se identificar pacientes de risco para operações cardíacas, novos marcadores (biomarcadores) têm sido estudados (11). Existe alto grau de variabilidade individual na magnitude da resposta inflamatória ao trauma com conseqüentes diferenças na evolução clínica pós-operatória. As razões para tal fato ainda não foram elucidadas. Alguns autores acreditam que o perfil inflamatório individual e outros fatores (tabagismo, estresse psicológico, presença de infecção, angina instável e doenças inflamatórias) podem contribuir para essa diferença na resposta inflamatória (15). Mais ainda, predisposição genética pode induzir respostas orgânicas diferentes a estímulos semelhantes (16). Evidencia-se a importância de se definir o padrão de resposta inflamatória em diferentes tipos de operações e estabelecer relação entre o estado inflamatório e a evolução clínica dos pacientes com o objetivo de se identificar diferentes fatores de risco e propor estratégias para o controle pós-operatório. Kawahito et al. (17) demonstraram que algumas citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), são liberadas de forma diferente nas operações valvares e na RM. Entretanto, Tadic et al. (18) não demonstraram alterações na liberação da IL-8 no pós-operatório até 24 horas após cirurgias cardíacas. Portanto, o comportamento das ILs em diferentes tipos de operações ainda está para ser definido, bem como, suas relações com eventos adversos no pós-operatório e sua eficácia como preditoras de risco.

Com finalidade de se prever mortalidade na cirurgia cardíaca, vários modelos de estratificação de risco foram idealizados (19-24). O Sistema Europeu para avaliação de risco em cirurgia cardíaca (EuroSCORE) começou a ser delineado em 1995, quando informações sobre fatores de risco e mortalidade foram coletados de 19.030 pacientes adultos, submetidos consecutivamente à operações cardíacas em 128 centros de oito países europeus (23). Foram

analisados 68 fatores de risco pré-operatórios e 29 operatórios, que poderiam ter influência na mortalidade hospitalar. A relação entre os diversos fatores de risco e os resultados foi estudada por análise univariada e regressão logística. Dezesete fatores de risco foram identificados e, para cada um deles, foi atribuído uma pontuação construindo-se assim, um modelo que permite distribuir os pacientes em três grupos de risco: baixo risco (0 a 2 pontos), médio risco (3 a 5 pontos) e alto risco (maior ou igual a 6 pontos) (24). Esse modelo de estratificação de risco é eficiente, mesmo quando aplicado a populações não européias (25,26). Os fatores de risco avaliados pelo EuroSCORE são: sexo, idade, doença pulmonar crônica, arteriopatia extracardíaca, disfunção neurológica, operação cardíaca prévia, creatinina sérica, endocardite ativa, estado crítico no pré-operatório, angina instável, disfunção de ventrículo esquerdo, infarto do miocárdio recente, hipertensão pulmonar, outras cirurgias além da RM, cirurgia na aorta torácica, emergência e comunicação inter-ventricular pós-infarto.

3.2. Citocinas

O termo citocinas foi inicialmente proposto na década de 1970 e compreende grande número de glicoproteínas envolvidas na sinalização entre as células. As citocinas são classificadas, convencionalmente, em uma de seis famílias: interleucinas, fatores de necrose tumoral (FNT), interferons, fatores estimulantes de colônias, fatores de crescimento e quimiocinas (quimioatrativas) (27). Existem outras classificações que diferem em seus objetivos. Pode-se distingui-las em pró-inflamatórias (FNT, IL-12, IL-18, interferon gama) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13, IL-1 antagonista do receptor). Alternativamente pode ser desejável identificá-las de acordo com sua principal função tais como as quimioatrativas (quimiocinas), incluindo proteína 1 quimioatrativa de monócitos, proteína 1 quimioatrativa de

macrófago, IL-8 e IL-16. Muitas dessas classificações são arbitrárias já que a mesma citocina pode agir em diferentes células alvo (pleiotropismo) (28).

O papel das quimiocinas e seus respectivos receptores foi originalmente relacionado à inflamação. Entretanto, atualmente, sabe-se que as quimiocinas apresentam importante função no movimento das células mononucleares pelo corpo, constituindo componente importante do sistema imune adaptativo e contribuindo na patogênese de grande variedade de doenças (29).

As citocinas, pequenos sinalizadores celulares, são produzidas na corrente sanguínea (hemácias, leucócitos, etc.) ou no ambiente extravascular (macrófagos, monócitos, etc.). Exercem seus efeitos agindo em receptores de membranas específicos. Os leucócitos e o endotélio são os principais produtores de citocinas. Os fibroblastos, células musculares lisas, astrócitos, células endometriais e epiteliais também o fazem. Elas são produzidas em resposta a um antígeno e estão intimamente envolvidas com a resposta imune e a inflamação. Na fase inicial do processo inflamatório, as citocinas estimulam o crescimento e a diferenciação de linfócitos e na fase tardia, ativam neutrófilos e macrófagos para eliminação dos antígenos (30). Toda resposta inflamatória terá em comum a produção de citocinas que agem como mensageiros intercelulares de forma a estimular ou inibir este processo (31). Muitas citocinas agem localmente, em concentrações extremamente baixas, na intimidade do sítio de sua produção e, sob condições fisiológicas, são praticamente indetectáveis. Em baixos níveis parecem ser essenciais para o funcionamento dos sistemas de defesa e de reparo orgânico. Sob condições de estresse (grande trauma, sepsis, choque, operações) algumas citocinas, como os hormônios, parecem agir modulando várias funções celulares à distância (32).

As citocinas podem agir também como mensageiros secundários e induzir a síntese e expressão de moléculas de adesão específicas nas células endoteliais e leucócitos e promover a ligação e transmigração de leucócitos (33). A secreção de citocinas pró e antiinflamatórias é

mediadora da cascata da inflamação iniciada pela CEC ou outros estímulos. A avaliação da síndrome inflamatória pós CEC pode ser aferida por amostragem sanguínea de mediadores como as interleucinas. Além disso, o melhor entendimento deste processo pode nos levar a considerar novas formas de controle e tratamento da síndrome inflamatória (34).

3.2.1. Propriedades das citocinas

Atualmente conhece-se mais de 20 tipos de citocinas. Algumas pró-inflamatórias (IL-1beta, IL-6, IL-8, FNT-alfa, Interferon), outras apresentando efeito quimioatrativo (IL-8, IL-12), e outras com papel antiinflamatório (IL-10, IL-1ra) (30).

Algumas propriedades são comuns a todas as citocinas: o processo de produção é curto e autolimitado (não há estoques); pleiotropismo; redundância (várias citocinas com o mesmo efeito funcional); estimulação ou inibição da produção de outras citocinas; ação local (autócrina), nas proximidades (parácrina), e à distância (endócrina); ligação a receptores específicos (28).

3.2.2. Fator de Necrose Tumoral (FNT)

O FNT era um fator desconhecido que fora assim chamado devido à sua capacidade de diminuir tumores em animais infectados com o bacilo de Calmette-Guérin (35). Foi isolado em 1984 e, desde então, é conhecido como citocina pleiotrópica produzida primariamente por macrófagos. Seu papel primário é de regulação de células imunes, mas está envolvido também em desordens inflamatórias como artrite reumatóide, choque séptico, asma, hemorragia, sepsis, febre, caquexia e período pós-operatório.

Atualmente o FNT é reconhecido como uma das mais importantes citocinas inflamatórias com atividades pleiotrópicas em diversos órgãos e células, particularmente endotélio e sistema imune (36). Experimentos em animais demonstraram atividade protetora

do FNT contra infecções por patógenos intracelulares como fator necessário nas fases precoces da resposta imune (36).

A interação entre FNT e seus receptores é complexa. Dois ligantes, FNT- α e FNT- β , também chamados de linfotoxinas, podem agir como citocinas secretadas ou como moléculas que se ligam a membranas. Eles interagem com dois receptores de FNT praticamente presentes em todas as células nucleadas: o receptor com peso molecular de 55-60 Kilodaltons (r-FNT I) e outro com peso de 75-80 Kilodaltons (r-FNT II). Esses receptores apresentam diferente cinética para seus ligantes e mediam diferentes efeitos. Efeitos inflamatórios são mediados pelo r-FNT I enquanto que efeitos imuno-estimulatórios têm como intermediário o r-FNT II (36).

Ambos receptores liberam sua parte extracelular como receptor solúvel (rs-FNT) na circulação periférica. Alguns estudos têm correlacionado níveis de rs-FNT com a atividade de doenças inflamatórias e o prognóstico destas. Kaufmann (37) demonstrou que concentrações de rs-FNT se correlacionam com o prognóstico na insuficiência de múltiplos órgãos em pacientes internados com pancreatite aguda. De-Beaux *et al.* (38) verificaram que rs-FNT é o melhor preditor de insuficiência orgânica em quadros de pancreatite grave internados em centro de terapia intensiva (CTI). Ueland *et al.* (39) concluíram que o rs-FNT I carrega importante informação de prognóstico em pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca após infarto do miocárdio. El-Barbary & Khabar (40) avaliaram 20 pacientes pediátricos que foram submetidos a operações cardíacas e concluíram que o rs-FNT I pode ser empregado como marcador de citocinemia e de desenvolvimento de síndrome de resposta inflamatória sistêmica após CEC.

Embora o FNT seja importante mediador de liberação do rs-FNT, outras citocinas e enzimas também exercem esse efeito (41).

3.3. Biomarcadores

O melhor entendimento da fisiopatologia de várias doenças e associado à identificação de marcadores biológicos de prognóstico aumentou a possibilidade do uso dessas substâncias na prática clínica. Um marcador biológico é considerado útil quando contribui para o diagnóstico ou define prognóstico, de tal forma que possa nortear a terapia (39,42). A IL-6, o peptídeo natriurético cerebral e a pró-calcitonina são exemplos de preditores independentes de piora da insuficiência cardíaca congestiva e da resposta inflamatória no pós-operatório de cirurgia cardíaca sem CEC (42,43). Marano *et al.* (44) verificaram correlação entre os valores séricos do rs-FNT I no pré-operatório de RM e a recuperação pós-operatória. Nesse trabalho, não foi observada a mesma correlação com o FNT- α , possivelmente demonstrando a superioridade do rs-FNT I em medir mais fidedignamente a atividade inflamatória dos pacientes. Ainda mais, em contraste com o FNT, que apresenta meia-vida curta e é uma molécula complexa com numerosos fatores que obscurecem sua aferição, o rs-FNT I tem meia-vida longa, e apresenta estrutura mais simples o que favorece sua imunodeteccção (14). Marano *et al.* (44) encontraram correlação positiva entre nível pré-operatório de rs-FNT I, idade, escore de risco de *Cleveland Clinic*, duração de clampeamento da aorta e estadia hospitalar.

O rs-FNT I tem sido utilizado para diversas situações. Rauchhaus *et al.* (45) concluíram que o rs-FNT I é a citocina mais importante para prever prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca. Valgimigli *et al.* (12) observaram que, entre vários marcadores inflamatórios, o rs-FNT I foi o único preditor independente de óbito e insuficiência cardíaca nos pacientes com infarto do miocárdio. Ueland *et al.* (39) verificaram associações entre variáveis clínicas e citocinas. O rs-FNT I e IL-6 elevados foram encontrados em pacientes com classe funcional NYHA>II. Pacientes em uso de diuréticos apresentaram níveis de IL-10

elevados e os que utilizavam estatina ou ácido acetilsalicílico apresentavam níveis de rs-FNT I baixos. Além disso, não houve correlação entre fração de ejeção e níveis de citocinas (39).

A origem da elevação pré-operatória do rs-FNT I ainda não é conhecida (lesão miocárdica, fontes extracardíacas, músculos esqueléticos periféricos, sistema imune ativado). O rs-FNT I pode ser um reflexo do estado inflamatório do paciente já que várias outras citocinas pró-inflamatórias promovem sua liberação. Associação positiva entre rs-FNT I e recuperação pós-operatória poderia sugerir aplicação de terapias anti-FNT no manejo dos pacientes que estariam sujeitos a algum tipo de estresse traumático. Entretanto, essas sugestões deverão ser substanciadas em estudos controlados para esclarecer se níveis pré-operatórios do rs-FNT I elevados impõem alguma abordagem diferente.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

Este é um estudo prospectivo realizado no Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Esta pesquisa faz parte de um projeto que avalia a resposta inflamatória em pacientes submetidos a operações cardíacas (valvopatas e grupo controle não valvopatas) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer nº ETIC 529/04) (ANEXO 1).

4.1. Casuística

Todos os pacientes consecutivos que foram submetidos a operações cardíacas eletivas de RM e operações valvares no período de fevereiro de 2005 a março de 2006 e que preencheram os critérios de inclusão do estudo foram convidados a participar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2).

Os pacientes foram submetidos à cirurgia no mesmo serviço e operados pelo mesmo cirurgião. A operação e anestesia foram realizadas seguindo-se o protocolo cirúrgico descrito no (ANEXO 3). O pós-operatório imediato foi realizado no CTI do HC-UFMG.

Foram estudados 62 pacientes (47 homens e 15 mulheres) com idade média de 58 ± 13 anos (mínimo 20 anos e máximo 82 anos), sendo 43 (69,4%) submetidos à cirurgia para RM e 19 (30,6%) submetidos à cirurgia valvar. Vinte e seis pacientes (42%) foram classificados em classe funcional III ou IV da New York Heart Association (NYHA) no momento da operação. As características clínicas pré-operatórias de acordo com o tipo de operação estão descritas na TAB. 1.

Tabela 1: Características clínicas de acordo como o tipo de operação.

Variável	Total (n= 62)	RM (n = 43) (69,4%)	Valvar (n = 19) (30,6%)	P
Idade (anos) ^a	59,5 (20-82)	60 (42-82)	54 (20-81)	0,134
Peso (Kg) ^a	65,5 (45-99)	70 (45-99)	57 (45-90)	0,058
IMC (Kg/m ²) ^a	23,9 (19-36,6)	24,6 (19-36,6)	22 (19,1-28)	0,014*
EuroSCORE	3 (0-8)	2 (0-8)	5 (2-7)	0,001*
FE (%) ^a	58 (20-84)	53 (30-76)	61 (20-84)	0,121
Sexo M/F	47/15	35/8	12/7	0,192
HAS	47 (75,8%)	42 (97,7%)	5 (26,3%)	0,001*
DM	11 (17,8%)	11 (25,6%)	0	0,013*
IAP	4 (6,4%)	4 (9,3%)	0	0,303
AI	5 (8%)	5 (11,6%)	0	0,312
Dislipidemia	34 (54,8%)	32 (74,4%)	2 (10,5%)	0,001*
Tabagismo	28 (45,1%)	27 (62,8%)	1 (5,2%)	0,001*
B-Bloqueador	42 (67,7%)	34 (79%)	8 (42,1%)	0,007*
IECA	36 (58,1%)	23 (54,5%)	13 (68,4%)	0,400
AAS	24 (38,7%)	22 (51,2%)	2 (10,5%)	0,004*
Diurético	22 (35,5%)	9 (20,9%)	13 (68,4%)	0,001*
Digitálico	10 (16,1%)	2 (4,6%)	8 (42,1%)	0,001*
Insulina	3 (4,8%)	3 (6,9)	0	0,540
Estatina	28 (45,2%)	28 (65,1%)	0	0,001*

^a Todos os dados são apresentados em mediana (valor mínimo e máximo). IMC, índice de massa corpórea; FE, fração de ejeção; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus; IAP, insuficiência arterial periférica; AI, angina instável; B-bloqueador, beta bloqueador; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; AAS, ácido acetilsalicílico; * p< 0,05. Teste do Qui-quadrado.

4.2. Avaliação pré-operatória

A avaliação clínica pré-operatória foi realizada no ambulatório Bias Fortes do HC-UFG, seguindo protocolo do Serviço (ANEXO 4). Foi utilizado o sistema de avaliação de risco (EuroSCORE - aditivo) descrito no (ANEXO 5) para avaliação do risco de mortalidade pós-operatória disponível no site: <http://www.euroscore.org>.

4.3. Critérios de inclusão

- Maiores de 18 anos
- Indicação cirúrgica para RM ou operações valvares. A indicação cirúrgica do grupo segue critérios internacionais (9). Todos os casos são discutidos e aprovados em reunião clínico-cirúrgica do Serviço.
- Operações realizadas com CEC.
- Operações eletivas.
- Primeira operação cardíaca.
- Ausência das seguintes condições clínicas (considerados fatores potencialmente associados à atividade inflamatória exacerbada no pré-operatório): angina instável definida como precordialgia que necessitasse de nitrato intravenoso antes da indução anestésica, doença pulmonar obstrutiva crônica definido como: uso de broncodilatadores ou antiinflamatórios para controle da doença pulmonar, uso de corticóide ou de antiinflamatórios não esteróides, endocardite ativa definido como: uso de antimicrobianos no momento da operação, estado crítico pré-operatório definido como: uso de inotrópicos, balão de contrapulsção aórtica, taquicardia ventricular ou parada cardíaca.
- Concordância em participar do estudo.

4.4. Critérios de exclusão:

- Óbito peroperatório.

4.5. Acompanhamento pós-operatório

Os pacientes foram acompanhados diariamente no período pós-operatório até a alta hospitalar ou óbito registrando-se as seguintes complicações: tempo de intubação, tempo de estadia no CTI, reintubação, reoperação por sangramento pós-operatório, hipotensão arterial sistêmica definida como pressão arterial média menor ou igual a 60 mmHg, uso de noradrenalina e dobutamina, mediastinite pós-operatória definida como: infecção esternal profunda que requer exploração do mediastino, cultura positiva e tratamento com antimicrobianos, sepse definida como: quadro infeccioso com hemocultura positiva, fibrilação atrial definida como nova fibrilação que ocorre no pós-operatória e não recorrência da arritmia e complicação pulmonar definida como: ventilação prolongada (>24 horas), embolia pulmonar (cintilografia ou tomografia de tórax positiva), pneumonia (infiltrado pulmonar na radiografia de tórax, hipersecreção pulmonar e cultura de escarro positiva).

4.6. Composição dos grupos

Para análise estatística os pacientes foram distribuídos em 2 grupos:

Grupo I (n=46): pacientes com evolução favorável (pacientes que sobreviveram e permaneceram no CTI por menos que 72 horas).

Grupo II (n=16): pacientes com evolução desfavorável (óbitos ou permanência no CTI maior ou igual a 72 horas).

4.7. Dosagem do rs-FNT I

Foram coletados, antes da indução anestésica, 10 ml de sangue do cateter previamente instalado para medida da pressão intra-arterial que foram acondicionados em tubos estéreis heparinizados (Becton & Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). O material foi centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos a 4°C. A seguir, pipetou-se o plasma que foi armazenado a - 80°C. Após coleta da amostra de todos os pacientes, as alíquotas para a dosagem do rs-FNT I foram descongeladas em temperatura ambiente para determinação dos níveis plasmáticos usando a técnica de ELISA tipo sanduíche (R&D Systems, NJ, USA) (ANEXO 6). A análise foi realizada no Laboratório de Imunofarmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

4.8. Análise estatística

Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS versão 10.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Foi criado um banco de dados (ANEXO 7) com as variáveis clínicas, cirúrgicas, exames complementares, escore de risco, complicações pós-operatórias e dosagem do rs-FNT I.

A análise descritiva e exploratória das variáveis contínuas foi realizada utilizando-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando apropriado. A análise das variáveis dicotômicas foi realizada pelo teste de Mann-Whitney.

O valor preditivo do rs-FNT I foi avaliado através da curva ROC (receiver operating characteristic), considerando-se tanto a presença de permanência acima de 72 horas no CTI ou óbito. Foi escolhido o ponto de corte no qual se obtinha maior acuidade, definida como razão entre os verdadeiros positivos e negativos sobre o total de pacientes, calculando-se a sensibilidade, especificidade e valores preditivos do aumento do rs-FNT I na predição de permanência acima de 72 horas no CTI ou óbito.

A existência de valor prognóstico independente da dosagem do rs-FNT I foi testada em análise multivariada, pela técnica de regressão logística, método backward, considerando-se como variável dependente permanência acima de 72 horas no CTI ou óbito. Foram incluídos no modelo de regressão variáveis com valor- p menor que 0,10 na análise univariada ou que apresentassem inequívoco valor prognóstico em estudos prévios.

A correlação dos níveis basais de rs-FNT I com variáveis clínicas e cirúrgicas foi feita pelo teste de correlação de Spearman. Em todas as análises, foi considerado estatisticamente significativo um valor- p menor que 0,05.

5. RESULTADOS

Foram avaliados todos os pacientes incluídos no estudo. Não houve óbito peroperatório. A TAB. 2 mostra as características clínicas dos pacientes.

Tabela 2: Características clínicas dos pacientes dos grupos I e II

Variável	Grupo I (n=46)	Grupo II (n=16)	p
Idade (anos) ^a	54 (48-65)	67,5 (60,5-71,5)	0,002*
Peso (Kg) ^a	69 (55-76)	62,5 (54,5-72,5)	0,310
IMC (Kg/m ²) ^a	23,9 (20,8-26,7)	22,0 (19,3-25,0)	0,119
EuroSCORE	2% (1%-4%)	4% (2,5%-6%)	0,046*
FE (%) ^a	60 (52-65)	48,5 (38-61)	0,097
Sexo M/F	35/11	12/4	0,930
HAS	34 (73,9%)	13 (81,3%)	0,739
DM	10 (21,7%)	1 (6,3%)	0,261
IAP	4 (8,7%)	0	0,565
AI	4 (8,7%)	1 (6,3%)	0,757
Dislipidemia	26 (56,5%)	8 (50%)	0,773
Tabagismo	22 (47,8%)	6 (37,6%)	0,454
B-Bloqueador	33 (71,7%)	9 (56,3%)	0,353
IECA	28 (60,9%)	8 (50%)	0,559
AAS	14 (30,4%)	10 (62,5%)	0,036*
Diurético	18 (39,1%)	4 (25%)	0,375
Digitálico	8 (17,4%)	2 (12,5%)	0,949
Insulina	2 (4,3%)	1 (6,3%)	0,766
Estatina	22 (47,8%)	6 (37,5%)	0,566
NYHA(3/4)	19 (41,3%)	7 (43,8%)	0,868
LTCE	9 (19,5%)	3 (18,8%)	0,796

^a Todos os dados são apresentados em mediana (p25-p75). IMC, índice de massa corpórea; FE, fração de ejeção; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus; IAP, insuficiência arterial periférica; AI, angina instável; B-bloqueador, beta bloqueador; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; AAS, ácido acetil salicílico; NYHA, New York Heart Association; LTCE, lesão de tronco de coronária esquerda. * p< 0,05. Teste Qui-quadrado.

Não houve diferença significativa quanto à maioria das características clínicas pré-operatórias dos pacientes dos grupos I (evolução favorável) e grupo II (evolução desfavorável). Entretanto, os pacientes do grupo II apresentaram idade mais avançada, EuroSCORE mais elevado e utilizaram ácido acetilsalicílico (AAS) com maior frequência (TAB. 2).

Os dados cirúrgicos estão sumariados na TAB. 3. Os tempos de cirurgia, de CEC e de clampeamento da aorta não diferiram entre os grupos I e II, assim como não houve diferença no número de enxertos por paciente. Os pacientes do grupo II receberam maior número de transfusões sanguíneas durante as operações (6 versus 5, $p=0,026$).

Tabela 3: Dados operatórios dos pacientes dos grupos I e II.

Variável	Grupo I (n=46)	Grupo II (n=16)	p
Tempo operatório (minutos) ^a	151,3 ± 29,9	156,8 ± 33,46	0,537
Tempo de CEC (minutos) ^a	60,22 ± 16,1	60,38 ± 12,9	0,972
Tempo de clampe aorta (minutos) ^a	45,65 ± 12,38	46,25 ± 14,58	0,874
Revascularização miocárdica	32 (69,6%)	11 (68,8%)	0,969
Cirurgia Valvar	14 (30,4%)	5 (31,3%)	0,866
Enxerto/paciente	2,63	2,33	0,408
Hemotransfusão transoperatória	5 (10,9%)	6 (37,5%)	0,026*

^a Todos os dados são apresentados como média ± desvio padrão. CEC, circulação extracorpórea. * $p < 0,05$.
Teste de Fisher.

Ocorreram quatro (6,4%) óbitos intra-hospitalares. Três óbitos (3/43, 6,9%) ocorreram em pacientes operados para RM, o primeiro devido à mediastinite (25 DPO, rs-FNT = 1.251,05), o segundo devido à isquemia mesentérica (4° DPO, rs-FNT=982,41) e o terceiro por acidente vascular encefálico (7° DPO, rs-FNT=2.595,43). O EuroSCORE previsto para o grupo submetidos a RM era de 3,6%. Um óbito ocorreu em paciente operado para troca valvar aórtica (1/19, 5,2%) devido a acidente vascular encefálico (26° DPO, rs-FNT=1.394). O EuroSCORE previsto para o grupo submetido a operações valvares era de 4,5%. A

mediana da mortalidade (RM + operações valvares) prevista pelo EuroSCORE foi de 3,0% (intervalo interquartil 2,0%-5,0%), não estatisticamente diferente do valor observado (p=0,48).

O tempo médio de estadia no CTI foi de 97 horas (mínimo de 12 horas e máximo de 984 horas). As complicações pós-operatórias foram mais frequentes nos pacientes do grupo II, incluindo maior tempo de intubação, uso mais frequente de aminas vasoativas (noradrenalina e dobutamina), maior incidência de sepse e de complicações pulmonares. Onze pacientes do grupo II (68,8%) utilizaram noradrenalina no pós-operatório com dose média de 0,28 mcg/kg/min (VN= 0,06 a 0,14 mcg/kg/min.) e todos os 16 utilizaram dobutamina (dose média de 6,7 mcg/kg/min; VN 2 a 10 mcg/kg/min.). 38,8% dos pacientes que usavam inibidor da enzima conversora de angiotensina utilizaram noradrenalina no pós-operatório. A incidência global de acidente vascular encefálico foi de 3,2% e de mediastinite 1,6%. Os dados pós-operatórios são resumidos na TAB. 4.

Tabela 4: Dados pós-operatórios dos pacientes dos grupos I e II.

Variável	Grupo I n=46	Grupo II n=16	p
Tempo de intubação (horas) ^a	7 (6-8)	24 (9,5-120)	<0,001*
Tempo de CTI (horas) ^a	48 (36-48)	120 (96-277)	<0,001*
Reintubação	0	1 (6,7%)	0,246
Reoperação (sangramento)	0	2 (12,5%)	0,063
Hipotensão (PAM<60 mmhg)	5 (11,1%)	6 (37,5%)	0,028*
Uso de Noradrenalina	15 (32,6%)	11 (68,8%)	0,018*
Uso de Dobutamina	24 (52,2%)	16 (100%)	<0,001*
Mediastinite	0	1 (6,3%)	0,258
Sepse	1 (2,2%)	4 (25%)	0,014*
FA	3 (6,5%)	2 (12,5%)	0,597
Complicação pulmonar	1 (2,2%)	9 (43,8%)	<0,001*

^a Todos os dados são apresentados em mediana (p25-p75). CTI, centro de tratamento intensivo; PAM, pressão arterial média; FA, fibrilação atrial. * p< 0,05. Teste Qui-quadrado.

Os níveis séricos pré-operatórios de rs-FNT I foram significativamente mais altos nos pacientes do grupo II do que no grupo I (1.322 [694-1.635] pg/ml versus 748 [532-1041] pg/ml, $p = 0,009$; Gráfico 1).

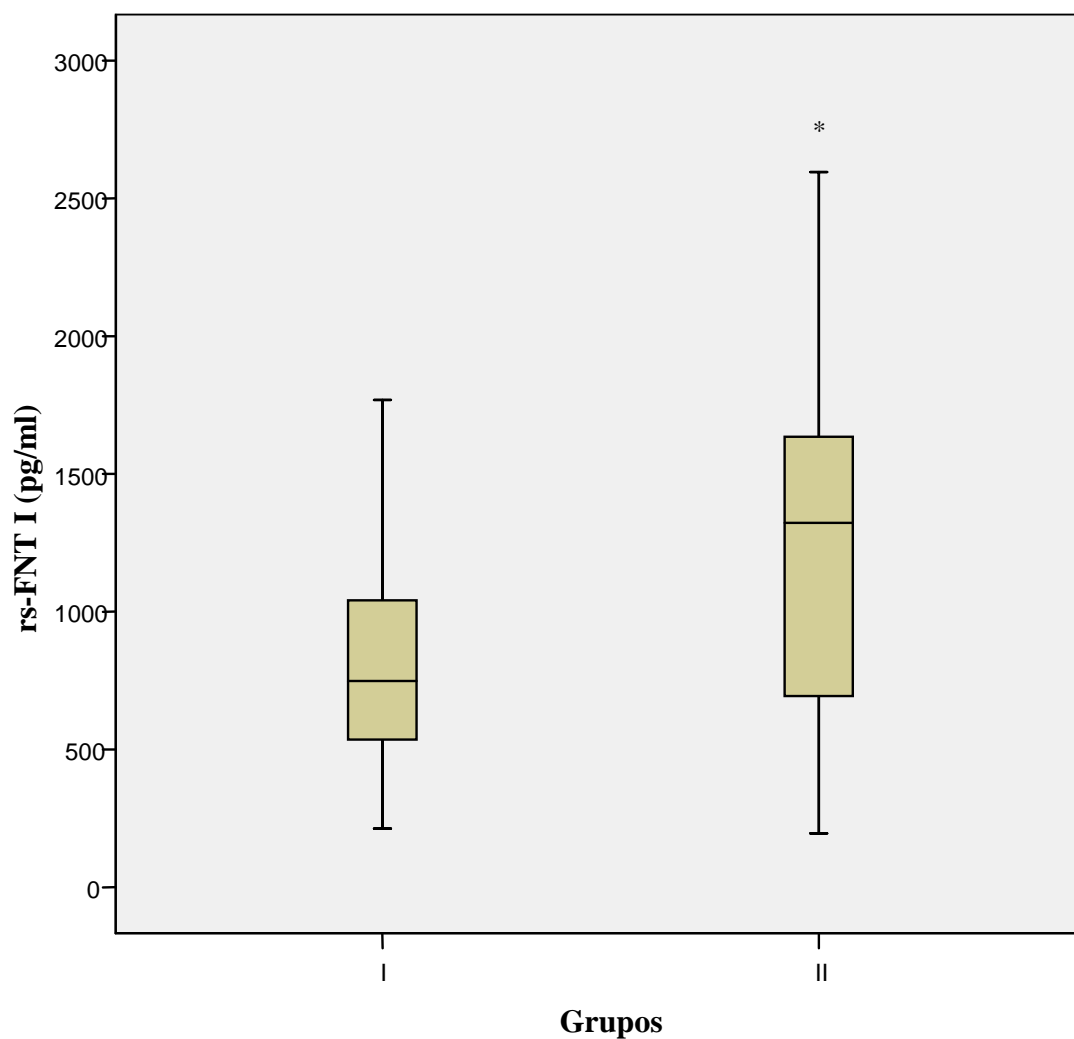


Gráfico 1: Nível sérico de rs-FNT I pré-operatório dos pacientes dos grupos I (n=46) e II (n=16). Mediana e valores mínimo e máximo são apresentados. * indica diferença estatística entre os grupos ($p=0,009$).

A curva ROC revela que os níveis de rs-FNT I têm boa acuidade para o reconhecimento prévio dos pacientes que terão evolução desfavorável (área sob a curva ROC = $0,72 \pm 0,08$, $p = 0,009$; Gráfico 2).

Níveis séricos pré-operatórios de 954 pg/ml têm sensibilidade de 69% e especificidade de 70% para reconhecimento daqueles que evoluirão de forma desfavorável, com valor preditivo positivo de 44% e negativo de 85%.

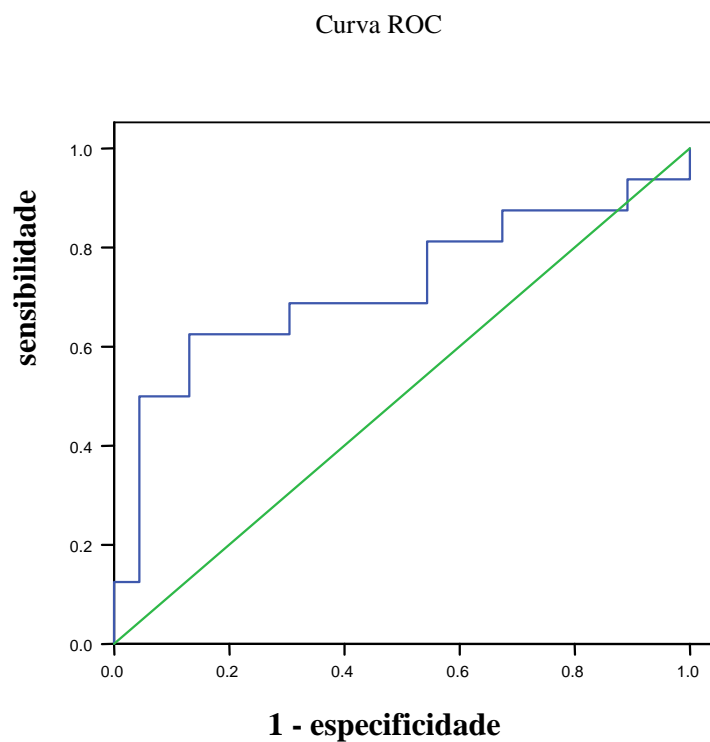


Gráfico 2: Curva ROC da concentração sérica pré-operatória do rs-FNT I com respeito a previsão de resposta desfavorável no pós-operatório de revascularização do miocárdio e operações valvares

Adicionalmente, os níveis séricos pré-operatórios de rs-FNT I foram mais elevados também nos pacientes que faleceram (1.556 [1.117-1.995] pg/ml) quando comparados aos que sobreviveram (759 [555-1.141] pg/ml, $p = 0,029$; Gráfico 3).

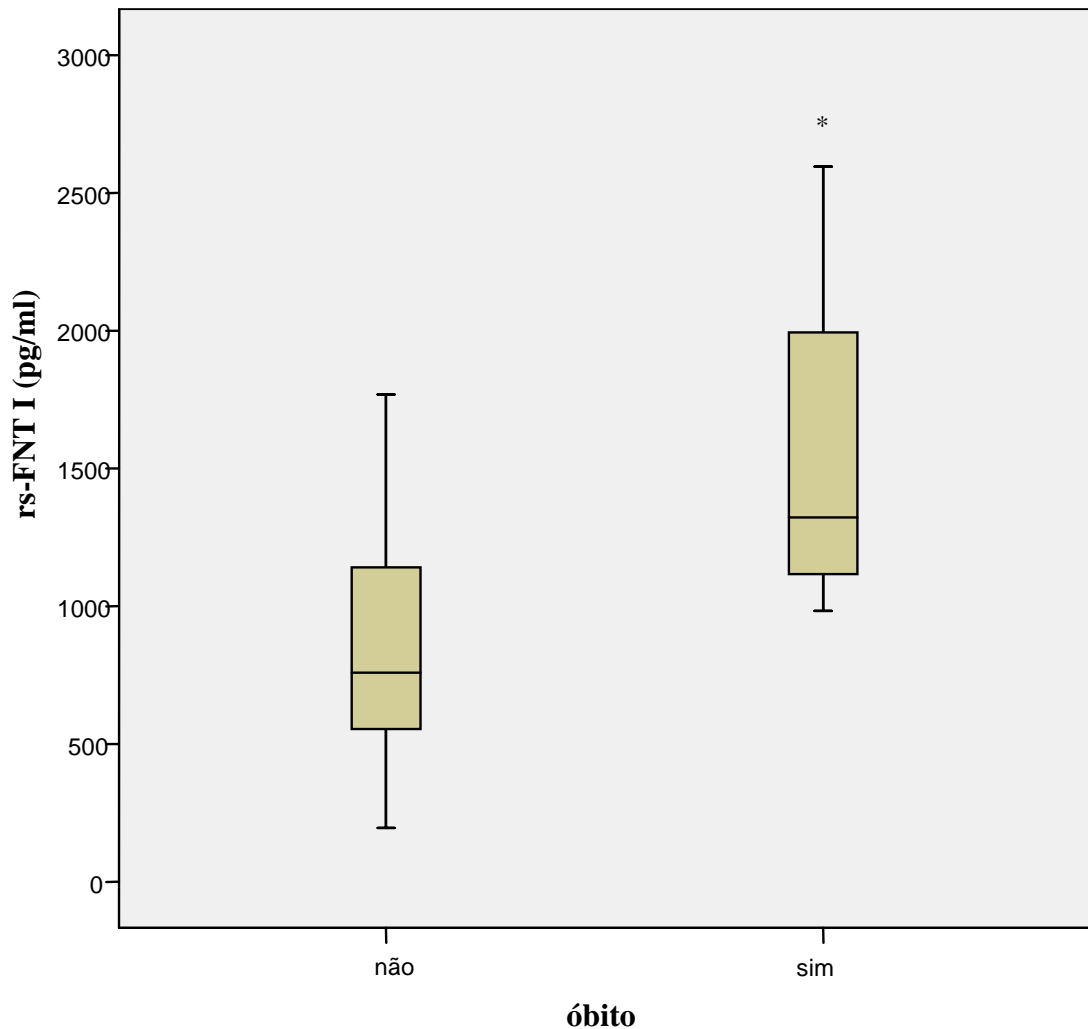


Gráfico 3: Comparação do nível sérico pré-operatório do rs-FNT I dos pacientes que faleceram (n=4) e dos que sobreviveram (n=58) após revascularização do miocárdio e operações valvares. * indica diferença estatística entre os grupos ($p=0,029$).

A acuidade do valor pré-operatório do rs-FNT I em reconhecer os pacientes que evoluíram para o óbito foi maior ainda, com área sob a curva ROC de $0,82 \pm 0,07$ ($p = 0,032$; Gráfico 4).

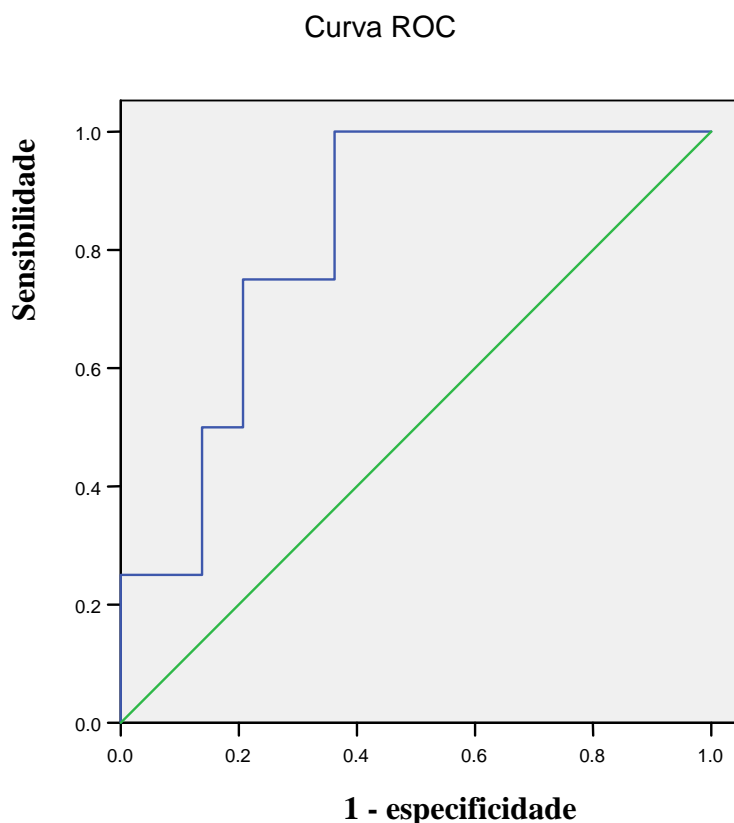


Gráfico 4: Curva ROC da concentração sérica pré-operatória do rs-FNT I com respeito a previsão de resposta desfavorável no pós-operatório de revascularização do miocárdio e operações valvares.

Valores pré-operatórios de rs-FNT I acima de 1.230 pg/ml têm sensibilidade de 79%, especificidade de 75%, com valor preditor positivo de 20% e negativo de 98% para reconhecimento daqueles que evoluirão para o óbito após RM ou operações valvares.

Os níveis séricos pré-operatórios de rs-FNT I não se correlacionaram com a idade ($rc = 0,171$; $p = 0,185$), apresentaram fraca associação com EuroSCORE calculado ($rc = 0,222$, $p = 0,083$) e correlação moderada com a creatinina sérica ($rc = 0,435$, $p = 0,001$). Não houve correlação entre os níveis séricos pré-operatórios de rs-FNT I e a duração da CEC ($rc =$

1,155, $p = 0,228$) ou com o tempo de intubação ($rc = 0,083$, $p = 0,523$), mas sim com tempo de permanência no CTI ($rc = 0,286$, $p = 0,025$).

No modelo de regressão logística multivariada, os níveis séricos pré-operatórios de rs-FNT I ($rc = 1,002$, IC95% 1,000-1,005, $p=0,014$) e a idade ($rc = 1,083$, IC95% 1,010-1,161, $p=0,025$) se relacionaram independentemente ao risco de evolução desfavorável (TAB. 5).

Tabela 5: Análise multivariada das variáveis associadas com evolução desfavorável em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio e operações valvares

Variável	Razão de chance	IC 95%	Valor p
Rs-FNT I	1,002	1,000-1,005	0,014*
Idade	1,083	0,930-1,23	0,025*
EuroSCORE	0,939	0,208-1,32	0,860
Sexo	1,693	0,007-9,02	0,590
Disfunção VE	2,71	0,124-11,13	0,470
Tipo de cirurgia	1,69	0,180-148,6	0,710

* $p < 0,05$.

Considerando-se o desfecho morte após a cirurgia, apenas a dosagem de rs-FNT I manteve-se como preditor independente para o óbito (OR = 1,002, IC95% 1,000-1,005; $p=0,031$) (TAB. 6).

Tabela 6: Análise multivariada das variáveis associadas com óbito em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio e operações valvares

Variável	Razão de chance	IC 95%	Valor p
Rs-FNT I	1,002	1,000-1,005	0,031*
Idade	1,083	0,930-1,23	0,290
EuroSCORE	0,939	0,208-1,32	0,173
Sexo	1,693	0,007-9,02	0,450
Disfunção VE	2,71	0,124-11,13	0,880
Tipo de cirurgia	1,69	0,180-148,6	0,820

* $p < 0,05$

O aumento do risco de evolução desfavorável ou morte com elevação do nível sérico pré-operatório altos níveis de rs-FNT I pode ser observado no Gráfico 5. No quartil mais alto, 60% dos pacientes apresentaram evolução desfavorável e 20% evoluíram para óbito.

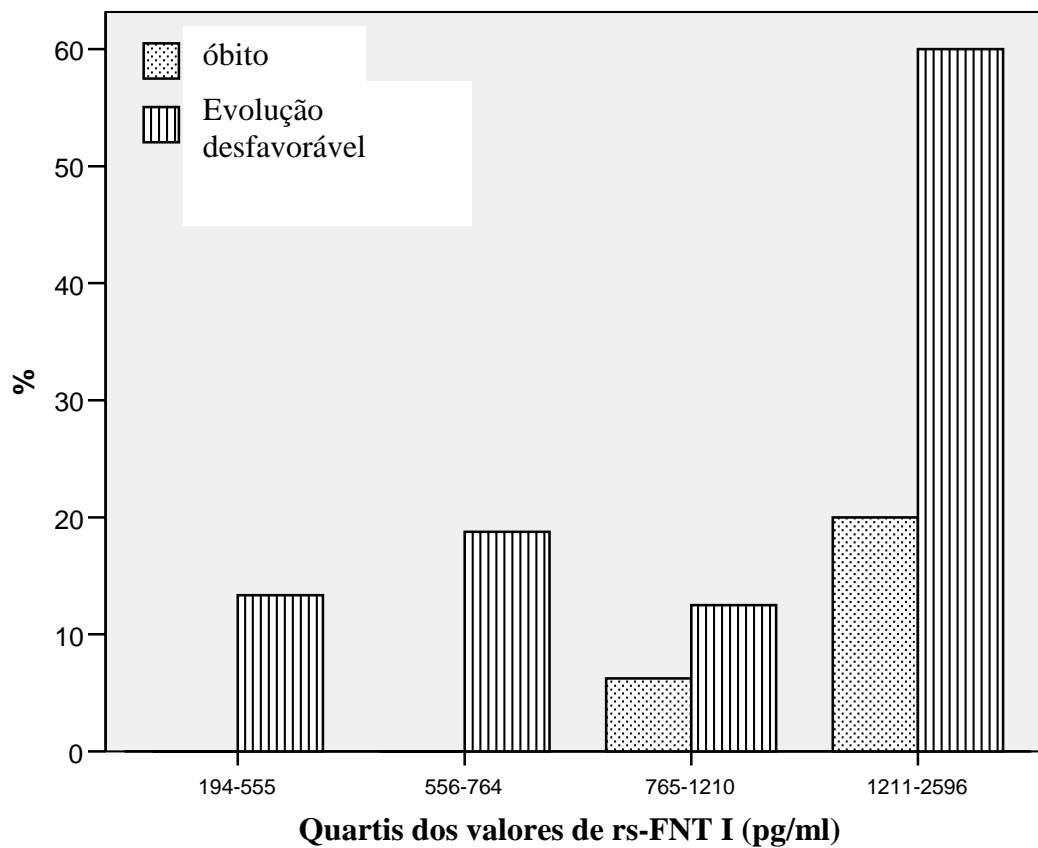


Gráfico 5: Evolução desfavorável ou óbito em 62 pacientes submetidos à RM ou abordagem valvar, divididos em quatro quartis de acordo com os níveis de rs-FNT I (%).

6. DISCUSSÃO

A cirurgia cardíaca com CEC é sabidamente um estímulo à liberação de citocinas e seus receptores solúveis na circulação. Assim, reconhece-se que a cirurgia cardíaca provoca a elevação dos níveis circulantes de FNT- α (45,46) e de seus receptores solúveis (12,38,42), que é mais pronunciada nos pacientes que evoluem com síndrome da resposta inflamatória sistêmica ou com disfunção de múltiplos órgãos (38,42). Mais recentemente, a dosagem do rs-FNT I (massa de 55kD – p55) tem sido recomendada como mais adequada para a caracterização da resposta inflamatória após a cirurgia cardíaca do que a dosagem do FNT- α . O rs-FNT I apresenta níveis plasmáticos mais estáveis, é dosado mais facilmente (12) e é marcador mais fidedigno da citocinemia, correlacionando-se com o aumento de outras citocinas além do FNT. Além disso, alguns autores correlacionaram o rs-FNT I à evolução clínica desfavorável dos pacientes após eventos agudos e à gravidade das doenças de base (38,42).

A principal contribuição do presente estudo é, neste contexto, mostrar que o nível plasmático de rs-FNT I antes de RM e operações valvares é preditor forte e independente do risco de evolução desfavorável no pós-operatório, definida como permanência no CTI por mais que 72 horas ou óbito. Níveis acima de 954 pg/ml têm sensibilidade de 69% e especificidade de 70% para reconhecimento daqueles que evoluirão de forma desfavorável, enquanto valores acima de 1.230 pg/ml têm sensibilidade de 79% e especificidade de 75% para reconhecimento daqueles que evoluirão para o óbito.

Observações iniciais de Marano *et al.* (44) e El-Barbary & Khadar (40) já indicavam a possibilidade do uso da dosagem sérica de rs-FNT I no pré-operatório de cirurgias cardíacas para reconhecimento dos pacientes que evoluiriam com complicações no pós-operatório. Assim, Marano *et al.* (44) avaliando apenas pacientes submetidos à RM (n=36) observaram

que os níveis séricos pré-operatórios de rs-FNT I se correlacionavam ao escore de morbidade, à idade, a duração da CEC e ao tempo de permanência hospitalar, entretanto não correlacionaram com óbitos. El-Barabary & Khabar (40), em estudo realizado com 20 pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca aberta com CEC, observaram que níveis séricos pré-operatórios de rs-FNT p55 podiam prever tanto a citocinemia após a operação como o desenvolvimento de complicações típicas do pós-operatório de cirurgias cardíacas, incluindo a síndrome da resposta inflamatória sistêmica e a disfunção de múltiplos órgãos.

Os resultados da presente pesquisa confirmam os estudos citados, em uma população amostral maior e mais representativa da cirurgia cardíaca em adultos, já que inclui tanto pacientes submetidos à RM como a operações valvares. O valor da dosagem sérica pré-operatória de rs-FNT I foi calculado utilizando-se a curva ROC e o cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivos. Através de métodos de análise multivariada, constatou-se que a dosagem sérica pré-operatória do rs-FNT I e a idade são preditores independentes de risco de evolução desfavorável sugerindo a superioridade destes sobre marcadores clássicos, como a classe funcional, e escores de risco, como o EuroSCORE. Por fim, os resultados deste trabalho mostram que os níveis séricos pré-operatórios de rs-FNT I são capazes de prever a mortalidade relacionada a operações cardíacas (RM e operações valvares), informação não obtida em nenhum dos estudos prévios e de enorme relevância clínica. Até onde é de nosso conhecimento, trata-se da primeira vez que se reconhece o valor do rs-FNT I pré-operatório na predição do risco de morte após operações cardíacas.

Entre as limitações do presente estudo, deve-se considerar a mortalidade observada de 6,4%, relativamente elevada para os padrões internacionais, apesar de não significativamente diferente da prevista pelo EuroSCORE de 3,0% ($p = 0,48$). Em revisão de 139 pacientes maiores de 18 anos, operados no HC-UFGM no ano de 2004 observou-se mortalidade de 5,4%, enquanto a prevista pelo EuroSCORE foi de 4,9% ($p = 0,75$) (47). Em revisão 115.021

operações cardíacas realizadas no Brasil, entre 2000 e 2003, em adultos, utilizando banco de dados administrativo do Sistema Único de Saúde brasileiro, Ribeiro *et al.* (5) encontraram taxa de mortalidade de 8%. Deste modo, os resultados obtidos neste trabalho não são significativamente diferentes do esperado pelo cálculo do EuroSCORE e estão ainda abaixo da média nacional brasileira.

Embora 69,4% dos pacientes tenham sido operados para RM pôde-se constatar que a incidência da utilização de terapia protetora miocárdica no momento da operação não era baixa: 79% dos pacientes usavam beta-bloqueadores; 54,5% inibidores da enzima conversora da angiotensina; 51,2% ácido acetilsalicílico e 65,1% usavam estatinas. Estes dados refletem os observados em outros centros que tendem a utilizar em maior porcentagem apenas o ácido acetilsalicílico (71%) (48-51) fato que poderia ter influência no estado inflamatório pré-operatório dos pacientes e alterar a resposta aos estímulos traumáticos. Questiona-se por esse motivo se os mesmos resultados referentes à dosagem do rs-FNT I poderiam ser encontrados nos Estados Unidos da América ou na Europa onde se utilizam mais drogas como o ácido acetilsalicílico que tem efeito protetor do miocárdio e que sabidamente tem influência no perfil inflamatório.

Ressalta-se a alta incidência (42%) da utilização de noradrenalina mesmo que por curto tempo no período pós-operatório. Ryan *et al.* (52) relataram incidência de 23% e atribuíram esse fato a fatores genéticos. A indicação do uso de noradrenalina no CTI foi pressão arterial média abaixo de 60 mmHg a despeito da reposição de volume e início da dobutamina. Relatos na literatura demonstram associação de hipotensão não responsiva à reposição de volume em pacientes que utilizam inibidores da enzima conversora da angiotensina fato que pode ter ocorrido nesse grupo estudado, pois 58,1% utilizavam essa medicação no pré-operatório (53). Destes 38,8% receberam noradrenalina no pós-operatório.

A isquemia mesentérica foi responsável pelo óbito de um paciente. Apesar de incomum (aproximadamente 0,5%) esta é uma complicação grave e ameaçadora à vida com taxas de mortalidade acima de 70% (54). A isquemia mesentérica após cirurgias cardíacas geralmente ocorre por embolia arterial. Alguns fatores de risco como doença pulmonar grave e fibrilação atrial estão relacionados a essa complicação. Esse paciente especificamente apresentou fibrilação atrial no pós-operatório fato que pode explicar sua má evolução.

Dois pacientes (3,2%) apresentaram acidente vascular encefálico no pós-operatório como causa do óbito. A incidência dessa complicação na literatura é de aproximadamente 2% com aumento dramático para 9% em doentes acima de 80 anos de idade (48). Nesse estudo um dos pacientes (64 anos) operado para RM apresentava aterosclerose difusa com insuficiência arterial periférica grave. O exame ultra-sonográfico das artérias carótidas não evidenciava lesões acentuadas, entretanto, no momento da operação, observou-se calcificação importante da aorta ascendente que dificultou sua canulação e pode ter contribuído para a complicação observada. Outra paciente (68 anos) foi operada para troca valvar aórtica devido estenose aórtica calcificada grave e o acidente vascular encefálico foi atribuído à embolização de cálcio. A incidência dessa complicação é desconhecida desde que o movimento desse material e seu alojamento em diversos locais do corpo ocorrem geralmente sem seqüelas (55). Vários mecanismos como cânulas protetoras, podem ser utilizados para prevenir essa complicação com bons resultados (55).

O mecanismo pelo qual o aumento do nível sérico pré-operatório do rs-FNT I pode estar relacionado ao risco aumentado de evolução desfavorável ou óbito ainda permanece sem explicação. Estudos em pacientes cardiopatas sugerem que a elevação do FNT basal pode ter origem cardíaca e extracardíaca (músculos esqueléticos periféricos, sistema imune ativado) (56). O rs-FNT I pode refletir o estado inflamatório do paciente já que várias outras citocinas pró-inflamatórias promovem sua liberação (10). Os resultados deste trabalho

sugerem que o estado inflamatório do paciente no início da operação pode influenciar diretamente na sua recuperação. O nível sérico pré-operatório do rs-FNT I elevado nos pacientes com evolução ruim, pode refletir algum dano ou atividade inflamatória prévia que influenciaria desfavoravelmente a evolução pós-operatória.

O reconhecimento de que candidatos a operações cardíacas com níveis de FNT acima de determinado limiar têm evolução pós-operatória desfavorável sugere que a dosagem do rs-FNT I deva ser feita de forma sistemática em todos os pacientes no pré-operatório imediato. Pacientes com níveis séricos pré-operatórios elevados de rs-FNT I seriam os candidatos ideais ao tratamento com terapias específicas (57-59), que objetivem atenuar a citocinemia e suas conseqüências negativas no pós-operatório das operações cardíacas. Entretanto, tais estratégias diagnósticas e terapêuticas não foram testadas nesse estudo e pesquisas adicionais serão necessárias para se avaliar a pertinência e a eficácia de tais abordagens.

Em conclusão, os resultados apresentados nesse estudo indicam que, no pré-operatório de operações de RM ou valvares com utilização de CEC, a presença de níveis elevados de rs-FNT I é preditor forte e independente do risco de evolução desfavorável ou óbito. A utilização da dosagem de sérica pré-operatória de rs-FNT I na estratificação de risco poderá auxiliar na identificação dos casos potencialmente abordáveis por terapias específicas, visando reduzir a morbidade e a mortalidade relacionadas com as operações cardíacas.

Análise prospectiva da evolução dos níveis séricos do rs-FNT I está sendo realizada e evidenciará seu comportamento durante a CEC e no pós-operatório. Além disso, possíveis diferenças entre doentes operados para doença valvar e RM serão pesquisadas à procura de fatores que possam influenciar na resposta inflamatória de cada grupo de paciente. O comportamento de outras interleucinas também é objeto de estudos em nosso grupo. A taxa de sobrevivência em um ano e sua correlação com níveis séricos de rs-FNT I também será objeto de análise.

7. CONCLUSÃO

- Nível sérico pré-operatório elevado de rs-FNT I de RM e operações valvares é preditor independente do risco de evolução desfavorável definida como permanência no CTI por mais de 72 horas ou óbito.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998;97:596-601.
- 2- Murray CJL, Lopez AD. World Health Organization: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 1997;349:1269-76.
- 3- Mangano DT. Perioperative medicine: NHLBI Working Group deliberations and recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:1-6.
- 4- Biscegli JF. Desenvolvimento de um sistema de oxigenação artificial tipo membrana capilar. [tese de doutorado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia de Campinas, 1989. 192p.
- 5- Ribeiro AL, Gagliardi SP, Nogueira JL, Silveira LM, Colosimo EA, Lopes do Nascimento CA. Mortality related to cardiac surgery in Brazil, 2000-2003. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:907-9.
- 6- David TE. Should cardiac surgery be performed in low-volume hospitals? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:773-4.
- 7- Ferraris VA, Ferraris SP. Risk Stratification and Comorbidity. In: Lawrence M. Cohn, L. Henry Edmunds, Jr. Editor New York: McGraw-Hill 2006,187-224.
- 8- The American College of Physicians: Clinical Guideline, Part I: Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1997;27:309-12.
- 9- Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ et al. American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

(Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery).
Circulation 2004;110:340-437.

10- O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LH, Morton JR, Maloney CT, et al. A regional prospective study of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass grafting. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *JAMA* 1991;266:803-9.

11- Osawa M, Hayashi T, Nomura H, Funami J, Miyazaki A, Iguchi A, et al. Nitric oxide (NO) is a new clinical biomarker of survival in the elderly patients and its efficacy might be nearly equal to albumin. *Nitric Oxide* 2007;16:157-63.

12- Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, et al. Tumor necrosis factor- α receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the cytokine-activation and long-term prognosis in myocardial infarction (c- α) study. *Circulation* 2005; 111:863-70.

13- Pilz G, Fraunberger P, Appel R, Kreuzer E, Werdan K, Seidel D, et al. Early prediction of outcome in score-identified postcardiac surgical patients at high risk for sepsis, using soluble tumor necrosis factor receptor-p55 concentrations. *Crit Care Med* 1996;24:596-600.

14- Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Pehkonen E, Kaukinen S, Tarkka M, et al. Inflammatory cytokines and soluble receptors after coronary artery bypass grafting. *Cytokine* 2001; 15:223-8.

15- Paparellaa D, Yaua TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232-44.

16- Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, Wasslavik C, Bengtsson A, Ricksten SE. Tumor Necrosis Factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic

inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003;97:944-9.

17- Kawahito K, Adachi H, Ino T. Influence of surgical procedures on interleukin-6 and monocyte chemotactic and activating factor response: CABG vs. valvular surgery. *J Interferon Cytokine Res* 2000;20:1-6.

18- Tadic S, Ristic M, Balint B, Milic N. Interleukin-8 serum levels in patients with types of open heart surgical procedures performed under extracorporeal circulation. *Acta Chir Jugosl* 2003;50:31-5.

19- Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79(6 Pt 2):I3-12.

20- Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Parandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. *JAMA* 1992;267:2344-8.

21- Hattler BG, Madia C, Johnson C, Armitage JM, Hardesty RL, Kormos RL, et al. Risk stratification using the Society of Thoracic Surgeons program. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1348-52.

22- Roques F, Gabrielle F, Michel P, de Vincentiis C, David M, Baudet E. Quality of care in adult heart surgery: proposal for a self-assessment approach based on a French multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:433-40.

23- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816-9.

- 24- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Saloamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
- 25- Kawachi Y, Nakashima A, Toshima Y, Arinaga K, Kawano H. Risk stratification analysis of operative mortality in heart and thoracic aorta surgery: comparison between Parsonnet and EuroSCORE additive model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:961-6.
- 26- Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:101-5.
- 27- von der Thusen JH, Kuiper J, van Berkel TJ, Biessen EA. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol Rev* 2003;55:133-66.
- 28- Machado BL. Avaliação da resposta inflamatória em revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea: correlação com a função pulmonar e evolução pós-operatória. [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade São Paulo, Faculdade de Medicina de São Paulo, 2004. 117p.
- 29- Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptor in inflammation. *N Engl J Med* 2006;354:610-21.
- 30- Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signalin-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000;28: 3-12.
- 31- Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97, 215-52.
- 32- Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:341-54.

- 33- Li-Chien Hsu. Biocompatibility in Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:376-82.
- 34- Hsing C-H, Hsieh M-Y, Chen W-Y, Cheung E, Cheng B-C, Chang M-S. Induction of interleukin-19 and interleukin-22 after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2196-201.
- 35- MacEwan DJ. TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. *Cell Signal* 2002;14:477-92.
- 36- Brockhaus M. Soluble TNF receptor: what is the significance? *Intensive Care Med* 1997;23: 808–9.
- 37- Kaufmann P. Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 1997;23:841–8.
- 38- de-Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, Carter DC, Fearon KC. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996;83: 349–53.
- 39- Ueland T, Kjekshus J, Froland SS, Omland T, Squire IB, Gullestad L, et al. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor type I during the acute phase following complicated myocardial infarction predicts survival in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2018-21.
- 40- El-Barbary M, Khabar KS. Soluble tumor necrosis factor receptor p55 predicts cytokinemia and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 2002;8:1712-6.
- 41- Lantz M, Malik S, Slevin ML, Olsson I. Infusion of tumor necrosis factor (TNF) causes an increase in circulating TNF-binding protein in humans. *Cytokine* 1990;2:402-6.
- 42- Jaffe A, Babuin L, Apple F. Biomarkers in acute cardiac disease the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1-11.

- 43- Kerbaul F, Giorgi R, Oddoze C, Collart C, Guidon C, Lejeune PJ, et al. High concentrations of N-BNP are related to non-infectious severe SIRS associated with cardiovascular dysfunction occurring after off-pump coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 2004; 93:639-44.
- 44- Marano CW, Garulacan LA, Laughlin KV, Igidbashian L, Trace C, Goldman SM, et al. Plasma concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor I and tumor necrosis factor during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1313-8.
- 45- Rauchhaus M, Kochner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Anker SD, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-7.
- 46- Biancari F, Kangasniemi OP, Luukkonen J, Vuorisalo S, Satta J, Juvonen T, et al. EuroSCORE predicts immediate and late outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82:57-61.
- 47- Gelape, CL; Junqueira, LL; Figueroa, CCS; Dutra, FGL; Pinto, IF; Ribeiro AL. Utilização do sistema EuroSCORE para análise de risco em uma instituição pública brasileira. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(suppl 1):S09.
- 48- Aboyans V, Labrousse L, Lacroix P, Guilloux J, Sekkal S, Le Guyader A, et al. Predictive factors of stroke in patients undergoing coronary bypass grafting: statins are protective. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:300-4.
- 49- Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:203-12.
- 50- Okrainec K, Pilote L, Platt R, Eisenberg MJ. Use of cardiovascular medical therapy among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: results from the ROSETTA-CABG registry. *Can J Cardiol* 2006;22:841-7.

- 51- Foody JM. Aspirin and lipid-lowering agents reduce cardiovascular events following CABG, but there is little evidence about other therapies. *Evid Based Cardiovasc Med* 2005 ;9:148-50.
- 52- Ryan R, Thornton J, Duggan E, McGovern E, O'Dwyer MJ, Ryan AW, et al. Gene polymorphism and requirement for vasopressor infusion after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82:895–901.
- 53- Licker M, Neidhart P, Lustenberger S, Vallotton MB, Kalonji T, Fathi M, et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1996;84:789-800.
- 54- Mangi AA, Christison-Lagay ER, Torchiana DF, Warshaw AL, Berger DL. Gastrointestinal complications in patients undergoing heart operation: an analysis of 8709 consecutive cardiac surgical patients. *Ann Surg* 2005; 241:895-901.
- 55- Neri E, Toscano T, Frati G, Capannini G, Bizzarri F, Sassi C. A simple method to prevent calcium embolization during aortic valve surgery. *Tex Heart Inst J* 2001;28:320-1.
- 56- TsumamotoT, Wada A, Matsumoto T, Maeda D, Mabuchi N, Kinoshita M, et al. Relationship between tumor necrosis factor-alpha production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardio* 2001;37:2086-2092.
- 57- Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, Wei J, Endo S, Inada K. Nicorandil attenuates NF-kappaB activation, adhesion molecule expression, and cytokine production in patients with coronary artery bypass surgery. *Shock* 2005;24:103-8.

58- Scholz M, Cinatl J, Barros RT, Lisboa AC, Genevcius CF, Bitu-Moreno J, et al. First efficacy and safety results with the antibody containing leukocyte inhibition module in cardiac surgery patients with neutrophil hyperactivity. *ASAIO J* 2005;51:144-7.

59- Bourbon A, Vionnet M, Leprince P, Vaissier E, Copeland J, Gandjbakhch I, et al. The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:932-8.