

**RENATO BRAULIO**

**RESPOSTA INFLAMATÓRIA MEDIADA POR CITOCINAS EM OPERAÇÕES  
DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO UTILIZANDO BOMBA DE  
ROLETES OU BOMBA CENTRÍFUGA PARA CIRCULAÇÃO  
EXTRACORPÓREA**

**Belo Horizonte**  
**Faculdade de Medicina da UFMG**  
**2009**

**RENATO BRAULIO**

**RESPOSTA INFLAMATÓRIA MEDIADA POR CITOCINAS EM OPERAÇÕES  
DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO UTILIZANDO BOMBA DE  
ROLETES OU BOMBA CENTRÍFUGA PARA CIRCULAÇÃO  
EXTRACORPÓREA**

Dissertação apresentada no Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre em medicina.

Orientador: Prof. Marcelo Dias Sanches

Coorientador: Prof. Antônio Luiz Pinho  
Ribeiro

**Belo Horizonte**

**Faculdade de Medicina da UFMG**

**2009**

**RENATO BRAULIO**

**RESPOSTA INFLAMATÓRIA MEDIADA POR CITOCINAS EM OPERAÇÕES  
DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO UTILIZANDO BOMBA DE  
ROLETES OU BOMBA CENTRÍFUGA PARA CIRCULAÇÃO  
EXTRACORPÓREA**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia  
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.**

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Sérgio Figueiredo Campos Christo

---

Prof. Dr. Rodrigo Gomes da Silva

---

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches (orientador)

---

Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Coorientador)

---

Prof. Dr. Ricardo Costa Val do Rosário (Suplente)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS****REITOR**

Prof. Dr. Ronaldo Tadeu Pena

**PRÓ-REITORA DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof<sup>a</sup>. Dra Elizabeth Ribeiro da Silva

**DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Dr. Francisco José Penna

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

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

**CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA**

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA**

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo (Coordenador)

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Dr. Tarcizo afonso Nunes

Juliano Alves Figueiredo (Representante Discente)

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à minha esposa  
Edriene, à minha mãe Iêda e ao meu pai  
José Braulio (*sempre presente*) e a todos os  
meus irmãos.

## AGRADECIMENTOS

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

A Deus.

Aos meus pais.

Aos meus irmãos

Ao amigo Prof. Dr. Cláudio Léo Gelape, pelo incentivo e formação.

Ao Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro pela coorientação.

Ao Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches, meu orientador.

Ao amigo Prof. Carlos Camilo Smith Figueroa, pela formação.

Aos colegas do grupo de cardiologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Ao Prof. Dr. Antônio Teixeira e ao Prof. Dr. Mauro Teixeira, pelo apoio no Laboratório de Imunologia e Bioquímica no Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG.

À Iara Pinto.

Ao Frederico Galdino.

Ao José Raimundo.

À Prof<sup>ª</sup>. Graziela Chequer.

À Flávia Alvarenga.

Ao Luis Ricardo.

À secretária Gislene.

Aos residentes de cardiologia e da cirurgia cardiovascular.

Aos médicos do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do HC/UFMG.

À Débora, Silvana, Vanessa e Arlete.

Aos amigos do grupo de anesthesiologia: Josefino, Rodrigo, Fabiano, Gustavo e Eunilson.

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

Ao Prof. Vítor Tostes e a todos os colegas e funcionários do Centro de Tratamento Intensivo do HC/UFMG.

Aos Professores do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da UFMG.

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

Aos colegas do Programas de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da UFMG.

A todos os pacientes participantes dessa pesquisa.

Agradeço em especial à minha amada esposa Edriene, pelo amor, apoio e incentivo.

## ÍNDICE

<b>RESUMO</b> .....	
<b>ABSTRACT</b> .....	
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>2 OBJETIVO</b> .....	<b>22</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>23</b>
3.1- Introdução.....	<b>19</b>
3.2- Citocinas.....	<b>25</b>
<b>4 MÉTODO</b> .....	<b>28</b>
4.1 Aspectos Éticos.....	<b>28</b>
4.2 Seleção dos pacientes.....	<b>28</b>
4.2.1 Critérios de inclusão.....	<b>28</b>
4.2.2 Critérios de exclusão.....	<b>29</b>
4.3- Técnica anestésica.....	<b>30</b>
4.4- Técnica Cirúrgica.....	<b>30</b>
4.5- Técnica de circulação extracorpórea.....	<b>31</b>
4.6- Dosagem das citocinas FNT rs <sub>1</sub> , IL <sub>6</sub> , MCP <sub>1</sub> e MIP <sub>1</sub> α.....	<b>32</b>
4.7- Análise estatística.....	<b>32</b>
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>44</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>52</b>

<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>53</b>
<b>FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS.....</b>	
<b>TERMO DE CONSENTIMENTO.....</b>	
<b>ATA DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO.....</b>	
<b>DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO.....</b>	

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo dessa pesquisa foi comparar a intensidade da resposta inflamatória sistêmica (RIS) após a utilização da bomba de roletes ou da bomba centrífuga para circulação extracorpórea (CEC) em operações de revascularização do miocárdio (RM), tendo como parâmetro as medidas das citocinas: Receptor Solúvel tipo 1 do Fator de Necrose Tumoral (FNT rs<sub>1</sub>), Interleucina 6 (IL<sub>6</sub>), Proteína Quimiotática do Monócito tipo 1 (MCP<sub>1</sub>) e Proteína Inflamatória Macrocitária tipo 1 alfa (MIP<sub>1</sub>α)

**Método:** Foram realizadas as dosagens das citocinas FNT rs<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, MCP<sub>1</sub> e MIP<sub>1</sub>α pelo método ELISA, em 43 pacientes submetidos a RM com CEC, sendo 22 pacientes (grupo I) com o uso de bomba de roletes e 21 pacientes (grupo II) com o uso de bomba centrífuga. Em cada paciente foram realizadas seis coletas de sangue arterial para as análises. 1ª coleta: antes da indução anestésica; 2ª coleta: durante a CEC; 3ª coleta: após a desclampagem da aorta; 4ª coleta: 2 horas após a operação; 5ª coleta: 6 horas após a operação; 6ª coleta: 24 horas após a operação. Os dados encontrados foram analisados e comparados entre os grupos.

**Resultados:** Em ambos os grupos houve aumento dos níveis séricos de todas as citocinas após a CEC. Na análise multivariada o aumento do MCP<sub>1</sub> foi significativamente maior (P= 0,028) no grupo I do que no grupo II. O pico sérico de aumento das citocinas ocorreu duas horas (medida 4) e seis horas (medida 5) após a operação. As análises das diferenças entre os picos na medida 4 e 5 comparadas aos níveis basais, medida 1, demonstraram diferenças significativas entre IL<sub>6</sub> (5-1) (P= 0,013); FNT rs<sub>1</sub> (5-1) (P=0,049); MCP<sub>1</sub> (5-1) (P= 0,035); FNT rs<sub>1</sub> (4-1) (P=0,037). Não ocorreram modificações significativas nos níveis de MIP<sub>1</sub>α.

**Conclusão:** Ambos os métodos de CEC induziram resposta inflamatória mediada por citocinas. Entretanto, a CEC com o uso de bomba de roletes induziu maior resposta inflamatória do que o uso de bomba centrífuga.

## ABSTRACT

**Objective:** This study is aimed at comparing the intensity of inflammatory response after the use of either the roller pump or the centrifugal pump for Cardiopulmonary Bypass (CPB) purposes in Coronary Artery Bypass Graft (CABG) surgeries, having as parameter the values of the following cytokines: Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP<sub>1</sub>), Interleucin 6 (IL<sub>6</sub>), Soluble Tumoral Necrosis Factor Receptor type 1 (sTNF R<sub>1</sub>) and the Macrophage Inflammatory Protein 1 alfa (MIP<sub>1</sub> α).

**Methods:** The dosages of the MCP<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, sTNF R<sub>1</sub> and MIP<sub>1</sub>α cytokines through the ELISA method were performed in 43 patients, 22 of them being submitted to the use of roller pumps (group I) and the other 21 to the use of centrifugal pumps for the CPB (group II). Six samples of arterial blood were collected from each patient for the analyses: the 1<sup>st</sup> sample, before the anesthetic induction; the 2<sup>nd</sup> sample, during CEC; the 3<sup>rd</sup> sample, after the declamping of the aorta; the 4<sup>th</sup> sample, 2 hours after surgery; the 5<sup>th</sup> sample, 6 hours after surgery; and the 6<sup>th</sup> sample, 24 hours after surgery. The resulting data were analyzed and a comparison between the two groups was carried out.

**Results:** In both groups, the levels of all the cytokines increased after the CPB. In the multivariate analysis of all samples for each cytokines, the increase of the MCP<sub>1</sub> was significantly higher (P= 0.028) in group I than in group II. The increase peak of the mediators occurred two hours (measure 4) and six hours (measure 5) after surgery. The analysis of the difference between the peaks in measures 4 and 5 compared to the basal

levels (measure 1) demonstrated significant differences among: MCP1 (5-1) (P= 0,035); IL6 (5-1) (P= 0,013); sTNF R<sub>1</sub> (5-1) (P=0,049); and sTNF R<sub>1</sub> (4-1) (P=0,037). No significant changes in the levels of MIP1 $\alpha$  were observed.

**Conclusion:** Both CPB methods induced inflammatory response mediated by the MCP<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, sTNF R<sub>1</sub>, and MIP<sub>1</sub> $\alpha$  cytokines. However, the CPB with the use of the roller pump induced higher inflammatory response than the CPB with the use of the centrifugal pump.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – Ácido acetilsalicílico

AI – Angina instável

CABG - *Coronary artery bypass graft*

CEC – Circulação extracorpórea

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CPB – *Cardiopulmonary bypass*

CTI – Centro de tratamento intensivo

DM – Diabetes mellitus

DPO – Dia de pós-operatório

EV– Endovenoso

FA – Fibrilação atrial

FE – Fração de ejeção

FNT – Fator de necrose tumoral

FNT rs<sub>1</sub> – Receptor Solúvel tipo 1 do Fator de Necrose Tumoral

FiO<sub>2</sub> – Fração de oxigênio inspirado

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

MCP<sub>1</sub> – Proteína Quimiotática do Monócito tipo 1

MIP<sub>1</sub> $\alpha$  – Proteína Inflamatória Macrocitária tipo 1 alfa

NYHA – New York Heart Association

PAM – Pressão arterial média

PEEP – Pressão expiratória final positiva

RIS – Resposta inflamatória sistêmica

RM – Revascularização do miocárdio

SIRS – Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

SISNEP – Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa

sTNF R<sub>1</sub> – *Soluble Tumoral Necrosis Factor Receptor type 1*

SUS – Sistema Único de Saúde

TCA – Tempo de coagulação ativado

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

## LISTA DE TABELAS

	<b>Página</b>
<b>Tabela 1:</b> .....	35
Características demográficas dos pacientes.	
<b>Tabela 2</b> .....	36
Dados trans-operatórios.	
<b>Tabela 3:</b> .....	37
Dados pós-operatórios.	
<b>Tabela 4:</b> .....	39
Médias dos valores quantitativos das medidas do MCP <sub>1</sub> nos percentis 25 e 75, nas medidas 1, 4 e 5, e as diferenças quantitativas das medidas 4 para 1 e 5 para 1, entre os grupos I e II, com seus respectivos valores p.	
<b>Tabela 5:</b> .....	40
Médias dos valores quantitativos das medidas da IL <sub>6</sub> nos percentis 25 e 75, nas medidas 1, 4 e 5, e as diferenças quantitativas das medidas 4 para 1 e 5 para 1, entre os grupos I e II, com seus respectivos valores p.	
<b>Tabela 6:</b> .....	41
Médias dos valores quantitativos das medidas da FNT rs <sub>1</sub> nos percentis 25 e 75, nas medidas 1, 4 e 5, e as diferenças quantitativas das medidas 4 para 1 e 5 para 1, entre os grupos I e II, com seus respectivos valores p.	
<b>Tabela 7:</b> .....	42
Médias dos valores quantitativos das medidas da MIP <sub>1</sub> α nos percentis 25 e 75, nas medidas 1, 4 e 5, e as diferenças quantitativas das medidas 4 para 1 e 5 para 1, entre os grupos I e II, com seus respectivos valores p.	
<b>Tabela 8:</b> .....	43
Comparação entre as medidas das citocinas nos picos 5 e 4 com os níveis basais 1 entre os grupos I e II.	

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b> .....	39
<p>Curvas do <math>MCP_1</math> com aumento no grupo rolete maior que no grupo bomba centrífuga na análise multivariada (p: 0,021) e nas diferenças da medida 5 para 1 entre os dois grupos (p: 0,035).</p>	
<b>Gráfico 2:</b> .....	40
<p>Curvas da <math>IL_6</math> com pico na medida 5 e maior aumento no grupo rolete, com diferença significativa nas medidas 5 para m1 entre os grupos (p: 0,013).</p>	
<b>Gráfico 3:</b> .....	41
<p>Curvas do FNT <math>rs_1</math>, com maior aumento no grupo I, tanto nas diferenças 5 para 1 (0,049) , quanto 4 para 1 (p: 0,037).</p>	
<b>Gráfico 4:</b> .....	42
<p>Curvas do <math>MIP_{1\alpha}</math>, nas quais ão foram encontradas diferenças significativas entre os grupos I e II nas análises.</p>	

## 1. INTRODUÇÃO

A presente pesquisa comparou a RIS em operações de RM, utilizando-se de dois diferentes equipamentos para a realização da Circulação Extracorpórea (CEC), a bomba de roletes ou a bomba centrífuga. Análise da RIS foi feita a partir das medidas laboratoriais de quatro citocinas:

a- Proteína quimiotática monocitária tipo 1 (MCP<sub>1</sub>)

b- Interleucina 6 (IL<sub>6</sub>)

c- Fator de Necrose Tumoral - receptor solúvel tipo 1 (FNT rs<sub>1</sub>)

d- Proteína Inflamatória macrocitária tipo 1 alfa (MIP<sub>1</sub>α)

As características peculiares do nosso meio, como os problemas sociais relacionados à população carente provinda do Sistema Único de Saúde (SUS), além dos déficits de infra-estrutura dos serviços públicos no Brasil, aumentam a importância de pesquisas de adequação de equipamentos baseada em resultados. Assim, faz-se necessário a definição de qual dos dois equipamentos, disponíveis hoje no mercado brasileiro, devemos utilizar para a realização da CEC, considerando-se que essa dúvida existe também na literatura internacional, e ainda não foi pesquisada no Brasil.

A bomba centrífuga se caracteriza por impulsionar o sangue por meio eletromagnético, sem o contato mecânico com os tubos da CEC. Produz força do tipo cinética, responde à resistência da pós-carga, não é oclusiva e nem valvulada. Tem a desvantagem de gerar pressão negativa na entrada e de produzir hemólise em baixo fluxo<sup>1</sup>. O material necessário para o uso da bomba centrífuga tem custo mais alto, quando comparado ao da bomba de roletes, o que frequentemente gera discussões entre gestores do SUS ou de planos de saúde, limitando a sua utilização.

A bomba de roletes impulsiona o sangue por meio da compressão dos roletes sobre os tubos de polivinil da CEC. Seu fluxo não é limitado pela pós-carga. É oclusiva e depende de adequada calibração dos roletes para o bom funcionamento.

A RIS, em maior ou menor grau, ocorre em praticamente todos os pacientes submetidos à operação cardíaca com o uso de CEC, como consequência principalmente do contato do sangue com superfícies não endotelizadas, levando a uma cascata de reações inflamatórias com consequências variadas no trans e pós-operatório<sup>2</sup>. A RIS continua sendo intrigante e importante causa de morbidade e mortalidade pós-operatória em operação cardíaca nos dias atuais e seus mecanismos após a CEC ainda não foram totalmente elucidados.

Além do contato do sangue com superfícies não endotelizadas, existem ainda outros mecanismos importantes relacionados à CEC, como o período de isquemia e reperfusão tissular, hipotermia, manipulações feitas no sistema de coagulação, passagem do sangue por filtros e aspiradores, substâncias incorporadas ao perfusato (solução para iniciar a CEC) e as trocas gasosas não naturais feitas pelo oxigenador. A RIS pode ocorrer sem a presença de infecção e apresentar desde manifestações clínicas leves até graves, com discrasias sangüíneas, retenção líquida no espaço intersticial, vasoconstrição, grande sensibilidade às infecções e insuficiência múltipla de órgãos, podendo levar à morte<sup>2</sup>.

Diversos outros fatores não relacionados à CEC podem desencadear reações inflamatórias sistêmicas com graus variados de gravidade como infecções, traumas, agentes químicos e físicos (lesões térmicas, radiações e medicações), necrose tissular, corpos estranhos e reações imunológicas como as reações de hipersensibilidade. As reações inflamatórias agudas possuem três componentes principais que influenciam o perfil hemodinâmico do paciente: 1- alterações do calibre vascular, aumentando ou

diminuindo o fluxo sanguíneo; 2- alterações na estrutura microcirculatória, que permitem a passagem de leucócitos e proteínas plasmáticas para o espaço intersticial; 3- migração dos leucócitos da microcirculação, seus acúmulos nos focos das lesões e suas ativações para eliminar os agentes nocivos<sup>3</sup>.

A exposição do sangue a superfícies sem revestimento endotelial do circuito de CEC resulta em maior adesão de neutrófilos, maior desprendimento de produtos da degradação do complemento e de citocinas. Mudanças nas células endoteliais pró-inflamatórias promovem seqüestro de leucócitos, que se aderem a capilares renais, hepáticos, cerebrais, das extremidades e, mais notadamente, nos capilares cardíacos e pulmonares<sup>1</sup>.

A resposta inflamatória à CEC tem sido evidenciada em estudos que mostram o aumento dos níveis de várias citocinas (p. ex.: IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub> e IL<sub>8</sub>, FNT) e oxigênio derivado dos radicais livres, os quais são comumente provenientes de danos nas células endoteliais, migração de neutrófilos e macrófagos<sup>4</sup>.

Os sistemas de CEC são essenciais para a realização da maioria das operações cardíacas ou assistências circulatórias. Embora ainda não estejam claros os superiores benefícios da bomba centrífuga em relação à bomba de roletes para a CEC de curta duração (abaixo de cento e vinte minutos), muitos cirurgiões cardiovasculares preferem utilizar a bomba centrífuga, em função de seus benefícios teóricos, como a ausência de contato mecânico com o sangue, menor incidência de embolia aérea e fluxo não dependente de calibração.

Existem inúmeras pesquisas avaliando a RIS em cirurgia cardíaca. Porém poucos estudos compararam a resposta inflamatória utilizando bombas de roletes ou bombas centrífugas para CEC. Alguns avaliaram a resposta inflamatória em operações de RM com CEC, comparando os dois tipos de bombas, com medidas de diferentes

citocinas<sup>5, 6, 7</sup>. Porém, até o momento não encontramos trabalhos que mediram ao mesmo tempo os marcadores inflamatórios MCP<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, FNT rs<sub>1</sub> e MIP<sub>1α</sub>, comparando o uso de bomba de roletes ou bomba centrífuga em operações de RM.

Esse trabalho pretendeu, portanto, no que se refere à RIS, avaliar se é melhor utilizar bomba centrífuga ou bomba de roletes para a CEC, principalmente se considerarmos as CECs com duração, haja vista que em CECs mais longas ou assistências circulatórias existem trabalhos que constatam menores RIS e hemólise<sup>8, 9</sup> com o uso de bombas centrífugas.

## 2. OBJETIVO

O objetivo dessa pesquisa foi comparar a intensidade da RIS após a utilização da bomba de roletes ou da bomba centrífuga para a realização da CEC em operações de RM, através da dosagem sérica trans e pós-operatória das citocinas: MCP<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, FNT rs<sub>1</sub> e MIP<sub>1α</sub>.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1- Introdução

O primeiro estudo sobre as repercussões sistêmicas da CEC foi publicado em 1957 por Mc Caughan e cols.<sup>10</sup>, estudando a hemólise causada por bombas de roletes oclusivos e não oclusivos.

Os primeiros estudos sobre RIS e CEC iniciaram-se na década de 1960 com Hairston e cols.<sup>11</sup>. Esses autores comprovaram a diminuição das imunoglobulinas e a redução do “poder bactericida do soro sanguíneo” após a CEC.

Em 1972, Parker e cols.<sup>12</sup> descreveram o aumento da permeabilidade capilar e a formação de edema intersticial causando disfunção e desnaturação das imunoglobulinas, a ativação do complemento e a formação de anafilotoxinas. Também sugeriram que a ativação do complemento, a ativação e adesão plaquetárias e a agregação de leucócitos estariam associadas à lesão da membrana endotelial durante a perfusão, levando ao aumento da permeabilidade renal e possível disfunção renal, hepática e pulmonar<sup>2,11</sup>.

Em 1981, com a descrição da ativação do complemento durante a CEC por Chenoweth e cols.<sup>13</sup> foi possível uma melhor compreensão e identificação da RIS. Esses autores concluíram que os mediadores inflamatórios derivados do complemento 3a e 5a (C3a e C5a), produzidos durante a CEC poderiam contribuir para a patogênese da então chamada “síndrome pós CEC”.

Steinberg e cols.<sup>14</sup>, em 1993, mediram várias citocinas em pacientes submetidos a operação cardíaca com CEC, quais sejam os produtos da ativação do complemento (C3a, C4a, C5a e C5b-9), interleucinas 1 beta ( $IL_1-\beta$ ),  $IL_2$ ,  $IL_4$  e  $IL_6$  e fator de necrose tumoral alfa (FNT  $\alpha$ ). Observaram significativo aumento da  $IL_6$  durante a CEC, com pico após 3 horas de pós-operatório. Um aumento também significativo de C3a, C4a e

C5b-9 foi observado, verificando que o C5b-9 teve pico máximo precedendo o aumento da IL<sub>6</sub>. Assim, concluíram que a IL<sub>6</sub> pode contribuir para diversas RIS associadas à CEC.

Baufreton e cols.<sup>15</sup> mediram citocinas em dois grupos randomizados submetidos à cirurgia de RM com CEC. Em um grupo com 15 pacientes foi usado bomba de roletes para a CEC e no outro, com 14 pacientes, bomba centrífuga. Os autores concluíram que no transoperatório o grupo que usou a bomba centrífuga teve maior ativação do complemento e dos neutrófilos. Após a operação, a RIS foi semelhante entre os dois grupos.

Não está claro ainda se o uso de bomba centrífuga ou bomba de roletes modifica significativamente a RIS. Segundo Steinbrueckner e cols.<sup>8</sup> o uso de bomba centrífuga evita excesso de ativação da coagulação assim como o excesso de fibrinólise e reduz significativamente a hemólise. Também há evidências de que as bombas centrífugas são superiores às bombas de roletes para os suportes circulatórios prolongados, em termos de hemólise induzida pela bomba<sup>16</sup>. Por outro lado diversos trabalhos comparando a CEC com o uso de bomba de roletes ou bomba centrífuga não observaram diferenças significativas entre os dois grupos do ponto de vista hematológico ou hemodinâmico<sup>17,18,19</sup>.

Hansbro e cols.<sup>20</sup> demonstraram que o retorno do sangue aspirado para a circulação através do circuito de CEC é o principal causador de hemólise, independentemente do uso de bomba de roletes ou bomba centrífuga.

Ashraf e cols.<sup>5</sup> mediram as citocinas IL<sub>1β</sub>, IL<sub>6</sub>, IL<sub>8</sub>, FNTα, o complemento C5b-9 e a elastase neutrofílica em pacientes submetidos à operações de RM eletivas, distribuídos em dois grupos. Em um grupo foi utilizado bomba de roletes (20 pacientes) e no outro bomba centrífuga (21 pacientes) para a realização da CEC. Os autores

encontraram maior RIS no pós-operatório (PO) no grupo que usou bomba centrífuga em relação ao grupo bomba de roletes.

Também Ashraf e cols.<sup>6</sup> realizaram trabalho semelhante em grupos pediátricos com cardiopatias congênitas complexas submetidos a correção cirúrgica com CEC, distribuídos em dois grupos com 17 crianças cada. Um grupo com o uso de bomba centrífuga e outro com o uso de bomba de roletes. Apesar de terem confirmado a natureza pró-inflamatória da cirurgia com CEC nessas crianças, não encontraram diferenças significativas em termos de resposta inflamatória entre os dois grupos.

Por outro lado, Morgan e cols.<sup>7</sup> também com pacientes pediátricos, além avaliar os mediadores inflamatórios, compararam a hemólise e ativação plaquetária entre os grupos com o uso de bomba de roletes ou bomba centrífuga. Obtiveram resultados diferentes dos encontrados por Ashraf e cols., observando vantagens nos pacientes que foram submetidos a CEC com o uso de bomba centrífuga, com menores trauma sanguíneo (hemólise), ativação plaquetária e resposta inflamatória.

### **3.2 - Citocinas**

O MCP<sub>1</sub> é uma citocina responsável pelo recrutamento de monócitos para o sítio da inflamação<sup>23</sup>. Portanto, faz quimiotaxia, podendo também ser chamada de quimiocina. Além disso, recruta monócitos para lesões ateroscleróticas e está presente em várias fases do processo aterosclerótico, inclusive durante o rompimento de placa aterosclerótica no infarto agudo do miocárdio (IAM) e na região infartada após esse evento isquêmico<sup>22, 30, 34</sup>. Recentemente, vem sendo considerado um marcador de prognóstico independente para síndrome coronariana aguda<sup>23, 24, 34</sup>. O MCP<sub>1</sub> parece ser uma das citocinas que mais sofrem aumento quando em contato com as superfícies sintéticas de polivinil durante a CEC em testes experimentais de laboratório<sup>23</sup>.

A IL<sub>6</sub> é uma citocina pró-inflamatória produzida por monócitos, células endoteliais e linfócitos, que está fortemente relacionada à produção e liberação das proteínas de fase aguda dos hepatócitos (proteína C reativa, selectinas) e pode induzir febre e causar a liberação de hormônio adrenocorticotrófico<sup>2</sup>.

Este padrão de resposta é consistente com o papel de um mediador importante na resposta de fase aguda à CEC e parece ser o indicador mais preciso da evolução do estado do paciente, podendo ser considerada um bom marcador de dano tissular.

Estudos demonstram que a IL<sub>6</sub> aumenta significativamente no plasma durante as primeiras horas a partir do início da CEC e que há uma correlação entre seus níveis plasmáticos e mortalidade em pacientes pós-CEC (quanto maiores os níveis de IL<sub>6</sub>, maior a probabilidade de morte) e a intensidade da RIS correlaciona-se com a duração da operação<sup>31, 32, 33</sup>. Ela também tem sido detectada em níveis maiores que os níveis basais normais em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e da mesma maneira, seus níveis foram bons preditores independentes de mortalidade<sup>34</sup>.

Um estudo experimental de Casey<sup>35</sup> sugere que a IL<sub>6</sub> seria mais um marcador que um mediador, representando o grau de inflamação ativa das células endoteliais.

Curiosamente, parece existir correlação inversa entre as concentrações de IL<sub>6</sub> e de lipídios no plasma, o que também poderia explicar a variabilidade dos resultados obtidos de estudo para estudo. O mecanismo proposto para explicar o fato é a neutralização da endotoxina pela fixação de lipídios, sobretudo os de alta densidade.

O FNT rs<sub>1</sub>, um marcador mais estável de inflamação em relação ao fator de necrose tumoral (FNT), é sabidamente preditor de evolução desfavorável e de mortalidade no IAM, detectando-se níveis mais elevados nos pacientes com pior evolução<sup>25, 26</sup>.

O FNT rs<sub>1</sub> alto no IAM tem sido correlacionado à maior mortalidade, podendo ser também preditor de falência miocárdica<sup>21</sup>. Na cirurgia cardíaca, seus níveis pré-operatórios correlacionam-se com maior morbidade após a RM com CEC<sup>25, 27</sup>. Observações iniciais de Marano e cols.<sup>27</sup> e El-Barbary e Khadar<sup>28</sup> já indicavam para a possibilidade do uso da dosagem de FNT rs<sub>1</sub> no pré-operatório para reconhecimento dos pacientes que evoluíram com complicações no pós-operatório. Assim, Marano e cols.<sup>23</sup>, estudando 36 pacientes submetidos a RM, observaram que os níveis pré-operatórios de FNT rs<sub>1</sub> se correlacionavam ao escore de morbidade, à idade, a duração da CEC e ao tempo de permanência hospitalar.

Gelape e cols.<sup>26</sup> observaram que níveis pré-operatórios altos de FNT rs<sub>1</sub> são preditores de evolução desfavorável ou óbito no pós-operatório em pacientes submetidos à cirurgia de RM ou cirurgia valvar.

A MIP<sub>1</sub>α é um membro da sub-família das C-C quimiocinas, uma molécula de baixo peso molecular com atividade pró-inflamatória, que estimula a ativação e migração de leucócitos<sup>29</sup>. Em relação às outras citocinas já citadas, a MIP<sub>1</sub>α ainda foi pouco estudada na operação de RM e suas alterações com o uso de bomba de roletes ou bomba centrífuga para a CEC ainda não foram comparadas.

## **4. MÉTODO**

### **4.1 - Aspectos Éticos**

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (Parecer n° ETIC 529/04) no ano de 2006, cadastrado e protocolado no Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa (SISNEP) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tendo seguido todas as normas exigidas para a execução de pesquisas com seres humanos.

### **4.2 - Seleção dos pacientes**

O estudo foi do tipo randomizado prospectivo. O tamanho da amostra, foi calculado baseado em vários trabalhos com mesmo perfil de pesquisa encontrados na literatura.

A seleção foi feita no ambulatório de pré-operatório do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG, por convite e consentimento livre, esclarecido e assinado pelos pacientes em termo próprio, obedecendo-se os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

#### **4.2.1 - Critérios de inclusão**

- Maiores de 18 anos
- Indicações cirúrgicas para RM, baseadas em critérios internacionais<sup>36</sup>.
- Operações realizadas com CEC.
- Operações eletivas.
- Primeira operação cardíaca.
- Fração de ejeção ventricular maior que 30%.
- Concordância em participar do estudo.

#### 4.2.2 - Critérios de exclusão

- Óbito trans-operatório.
- Presença das seguintes condições clínicas:
  - angina instável definida como precordialgia que necessitasse de nitrato intravenoso antes da indução anestésica;
  - doença pulmonar obstrutiva crônica definida como: uso de broncodilatadores ou anti-inflamatórios para controle da doença pulmonar, uso de corticóide ou de anti-inflamatórios não esteróide;
  - endocardite ativa;
  - estado crítico pré-operatório definido como: paciente em uso de inotrópicos, balão de contrapulsção intra-aórtico, presença de taquicardia ventricular ou parada cardíaca recente (< 30 dias).

Durante o ano de 2006 foram selecionados 43 pacientes, por ordem de chegada ao pré-operatório, para coletas de dados e amostras. A seqüência entre o uso de bomba de roletes ou bomba centrífuga para a CEC foi alternada um a um de modo sistemático por ordem de chegada à operação, formando-se por fim dois grupos= **grupo I** (bomba de roletes) com 22 pacientes e **grupo II** (bomba centrífuga) com 21 pacientes. Todos os 43 pacientes foram internados no dia da operação e submetidos a anamnese, exame físico e cálculo do risco operatório pelo *European System for Cardiac Risk Evaluation (EuroSCORE)* <sup>56</sup>. Observações: Um paciente foi excluído por ter sido usado dexametasona no trans-operatório. Não ocorreram óbitos trans-operatórios ou pós-operatórios imediatos.

Todas as operações foram realizadas no bloco cirúrgico do HC-UFMG pela mesma equipe cirúrgica e o mesmo grupo de anestesistas e perfusionistas.

### 4.3 - Técnica anestésica

Monitorização com eletrocardiograma contínuo no dorso do paciente, pressão arterial contínua pela artéria radial, oximetria de pulso no dedo indicador, pressão venosa central por punção de veia subclávia ou jugular interna, medida da temperatura corporal por termômetro localizado na nasofaringe.

Os pacientes foram operados com anestesia geral balanceada e intubação orotraqueal para ventilação mecânica. A indução anestésica foi realizada com Midazolan endovenoso (EV) (Fenelon<sup>®</sup>, Hipolabor, Brasil) 0,1 a 0,3 mg/Kg; Citrato de Fentanil EV (Fentanest<sup>®</sup>, Cristalia, Brasil), 5 a 10 mcg/Kg; Etomidato EV (Hypnomidate<sup>®</sup>, Cristalia, Brasil) 0,15 a 0,30 mg/Kg. Pancurônio EV (Pancuron<sup>®</sup>, Cristalia, Brasil) 0,1mg/Kg foi usado como relaxante muscular. A ventilação mecânica foi do tipo controlada (Ventilador 9200 CalGimed Equipamentos, Brasil) com volume corrente de 6 a 8mL/Kg, frequência respiratória de 12 incursões por minuto, pressão de 25 cm de H<sub>2</sub>O, fluxo de 2 L/min, relação I/E= 1:2, Fração de oxigênio inspirado (FiO<sub>2</sub>) de 50% e Pressão expiratória final positiva (PEEP) de 5 cmH<sub>2</sub>O.

A manutenção anestésica foi realizada com doses fracionadas de Citrato de Fentanil EV (Fentanest<sup>®</sup>, Cristalia, Brasil) e Isoflurano por via inalatória 0,5% a 1,0% de concentração alveolar mínima. Nenhum tipo de antifibrinolítico ou anti-inflamatório foi utilizado durante a operação. Cefazolina 2 g EV foi usada a cada 2 horas no ato operatório e a cada 8 horas por 24 horas no pós-operatório para profilaxia antibiótica de infecção do sítio cirúrgico.

### 4.4 - Técnica operatória

Antissepsia do campo operatório foi feita com solução iodada degermante a 10% e em seguida solução iodada alcoólica a 1%; Colocação de campos estéreis;

esternotomia mediana; heparinização sistêmica (Liquemine<sup>®</sup>, Roche, Brasil) EV na dose de 400 UI /Kg, canulação da aorta, átrio direito e introdução de cânula de cardioplegia na raiz da aorta. Iniciada a CEC; procedido o pinçamento da aorta. A cardioproteção foi feita com cardioplegia cristalóide (Citofarma<sup>®</sup>, St. Thomas, Brasil) fria (4°C a 8°C) a cada 20 minutos, associada a hipotermia de 32°C. Para a RM foram utilizados enxertos de artéria torácica interna esquerda para artéria descendente anterior e veia safena magna para as outras artérias do coração. Após a confecção das anastomoses, fez-se a abertura da pinça de aorta; aquecimento do paciente a 36,5°C; saída de CEC e retirada das cânulas. A anticoagulação foi neutralizada com Protamina EV (Roche<sup>®</sup>, Brasil) 10 mg para cada 1.000 UI de heparina. Foram colocados drenos mediastinal e torácico(s) em selo d'água. Em seguida fez-se a revisão da hemostasia e o fechamento por planos.

#### **4.5 – Técnica da CEC**

Todos os pacientes foram operados utilizando o mesmo equipamento para a CEC. O circuito de CEC continha um oxigenador de membrana (Trillium<sup>TM</sup>, Affinity<sup>®</sup>; Medtronic) de prolipropileno microporoso (área de superfície de 2,5 m<sup>2</sup>) com reservatório de cardiectomia venoso integrado, trocador de calor e sistemas de tubos de cloreto de polivinil siliconizados (Medex<sup>®</sup>) não impregnados com heparina. Para o preenchimento do circuito utilizou-se solução de NaCl 0,9% (800 ml).

A CEC foi realizada com bomba de roletes (Modelo 310<sup>®</sup>, Alcard) ou bomba centrífuga (Biopump<sup>®</sup> Medtronic), fluxo não pulsátil (2,4 L/min/m<sup>2</sup>), pressão arterial média (50 a 60 mmHg), hipotermia a 32°C e hemodiluição (hematócrito mantido entre 20% e 30%). A pressão parcial de oxigênio no sangue arterial foi mantida próximo de 250 mmHg, com FiO<sub>2</sub> inicial de 50%. O tempo de coagulação ativado (TCA) foi mantido acima de 480 segundos. A drenagem venosa foi realizada por gravidade.

Foi realizada calibração manual dos roletes do conduto arterial, com o ponto oclusivo sendo obtido observando-se a queda lenta da coluna líquida do tubo arterial a 120 cm de altura do chão, até que a queda ficasse a menos de 2,5 cm por minuto, através da aproximação micrométrica dos roletes comprimindo os tubos de polivinil nas caçapas da bomba<sup>44</sup>.

Foi considerado CEC curta aquelas com duração abaixo de cento e vinte minutos.

#### **4.6 - Dosagem das citocinas MCP<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, FNT rs<sub>1</sub> e MIP<sub>1</sub>α**

Para cada paciente foram coletadas seis amostras de 3 mL de sangue da artéria radial para análise. 1ª coleta: Antes da indução anestésica; 2ª coleta: Durante a CEC; 3ª coleta: Após o despinçamento da aorta; 4ª coleta: 2 horas após a operação; 5ª coleta: 6 horas após a operação; 6ª coleta: 24 horas após a operação. Foram usados tubos estéreis contendo heparina (Becton & Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). O material foi centrifugado a 3.000 rpm (rotações por minuto) durante 10 minutos à temperatura de 4°C. A seguir, pipetou-se o plasma que foi armazenado a - 80°C para análise posterior. Após coleta de todas as amostras, as alíquotas para a dosagem dos MCP<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, FNT rs<sub>1</sub> e MIP<sub>1</sub>α foram descongeladas em temperatura ambiente para a determinação dos níveis plasmáticos usando a técnica de ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) tipo sanduíche (R&D Systems, NJ, USA).

#### **4.7 – Análise estatística**

Após a análise descritiva dos dados colhidos, estudamos as variáveis por grupo, utilizando a mediana e os percentis 25 e 75 para a análise das variáveis contínuas e construção das tabelas 1, 2 e 3 comparativas entre os grupos I e II. Foram usados os

testes não paramétricos de Mann-Whitney e Wilcoxon para as comparações entre os dois grupos e entre o próprio grupo respectivamente. O valor de p foi considerado significativo quando  $p < 0,05$ . O estudo das variáveis qualitativas foi feito usando-se tabelas 2 x 2 com o valor p encontrado pelos testes de Pearson (qui-quadrado) ou teste exato de Fisher. Em seguida realizou-se a análise multivariada das medidas repetidas de cada citocina, comparação entre os grupos e construção dos gráficos 1, 2, 3 e 4.

Como o pico das citocinas ficou nas medidas 4 e 5, foi feito também a análise da diferença entre as medidas 4 e 1 e medidas 5 e 1. Também foi feita análise comparando todas as medidas de todas as citocinas em bloco do grupo I com o grupo II, além da comparação de todas as medidas de cada citocina dos dois grupos em separado.

O dados foram obtidos usando-se o *software SPSS 9 (Statistical Package for the Social Sciences 9 Inc, Chicago, IL)*.

## 5. RESULTADOS

A análise dos dados demográficos e clínicos no pré, trans e pós-operatórios (Tabela 1, 2, e 3), demonstra que os grupos são semelhantes entre si. Não ocorreram diferenças significativas entre os grupos em relação à idade, peso, sexo, *EuroScore*, doenças associadas, uso de medicações pré-operatórias, classe funcional ou fração de ejeção ventricular. Nos dados demográficos ocorreu diferença significativa apenas em relação à presença de angina instável, com cinco casos no grupo I e nenhum caso no grupo II (Tabela 1).

Os tempos de CEC, pinçamento da aorta e tempo da operação foram semelhantes entre os grupos. Também não ocorrem diferenças trans-operatórias em relação ao uso de aminas vasoativas ou hemotransfusão. O uso de nitroprussiato de sódio foi significativamente menor no grupo I (10 pacientes) do que no grupo II (19 pacientes) durante o trans-operatório com  $p= 0,003$  (tabela 2).

No pós-operatório não ocorreram diferenças significativas em relação ao tempo de intubação ou de permanência no CTI, presença de hipotensão, uso de aminas vasoativas ou infecção (Tabela 3).

Tabela 1: Características demográficas dos pacientes

Variável	Grupo I N=22	Grupo II N=21	P
Idade (anos)	60 (50-73)	61 (53-67)	0,884
Peso (Kg)	69 (57-77)	62,5 (54-82)	0,942
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,9 (±7,8)	22,0 (±2,4)	0,064
EuroSCORE	2,5(1,75-4,32)	2 (1,75-3,5)	0,145
FE (%)	51 (40-56)	48,5 (39-71)	0,257
SEXO - M/F	16/06	19/2	0,240
HAS	21 (95,5%)	21 (100%)	1,000
DM	3 (13,6%)	8 (38,1%)	0,088
IAP	1 (4,5%)	3 (14,3)	0,345
AI	5 (22,7%)	0 (0,0%)	0,048
Dislipidemia	14 (63,3%)	18 (85,7%)	0,162
Tabagismo	12 (54,5%)	15 (71,4%)	0,649
β-Bloqueador	20 (90,9%)	14 (66,7%)	0,069
IECA	12 (54,5%)	11 (52,4%)	1,000
AAS	14 (63,6%)	8 (38,1%)	0,131
Diurético	2 (9,1%)	7 (33,3%)	0,069
Digitálico	0 (0,0%)	2 (9,5%)	0,233
Insulina	0 (0,0%)	3 (14,3%)	0,108
Estatina	12 (54,5%)	16 (76,2%)	0,203
NYHA(3/4)	7 (31,8%)	4(19,0%)	1,000

IMC, índice de massa corpórea; FE, fração de ejeção; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes *mellitus*; IAP, insuficiência arterial periférica; AI, angina instável; β-bloqueador, beta bloqueador; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; AAS, ácido acetil salicílico; NYHA, *New York Heart Association*;

Tabela 2: Dados trans-operatórios

<b>Variável</b>	<b>Grupo I</b> <b>N=22</b>	<b>Grupo II</b> <b>N=21</b>	<b>p</b>
Tempo da operação (min.)	160 (± 30)	165 (± 26,6)	0,599
Tempo de CEC (min.)	55,5 (± 15,1)	65 (± 17,1)	0,435
Tempo de pinçamento da aorta (min.)	42,5 (± 13,7)	49 (± 12,3)	0,406
Enxerto/paciente	2,4	2,66	0,142
Hemotransfusão transoperatória	4 (18,1%)	2 (9,5%)	0,188
Dobutamina	17 (51,5%)	16 (48,5%)	1,000
Noradrenalina	0	1 (4,8%)	0,488
Nitroprussiato	10 (45,5)	19 (90,5%)	0,003
Adrenalina	0	2 (9,5%)	0,233

Min= minutos; CEC= circulação extracorpórea.

Tabela 3: Dados pós-operatórios

Variável	Grupo I N=22	Grupo II N=21	p
Tempo de intubação (horas)	8 (4 -888)	8 (4 – 144)	0,519
Tempo de CTI (horas)	48 (24-984)	48 (24-194)	0,717
Reintubação	0	0	-
Reoperação (sangramento)	2 (10,1%)	0 (0,0%)	0,488
Hipotensão (PA<50 mmhg)	6 (27,3%)	3 (14,3%)	0,45
Uso de aminos PO	16 (72,7%)	16 (76,2%)	1,000
Noradrenalina	9 (40,9%)	11 (52,4%)	0,547
Dobutamina	15 (68,2%)	11 (52,4%)	0,358
Adrenalina	0	0	-
Mediastinite	1(4,5%)	0 (0,0%)	1,000
Sepse	4 (18,2%)	0 (0,0%)	0,108

CTI: centro de tratamento intensivo; PO: pós-operatório.

Em ambos os grupos houve aumento de todos os marcadores inflamatórios após a CEC, confirmando natureza pró-inflamatória da CEC. Na análise multivariada de todas as medidas por cada citocina, o aumento do MCP<sub>1</sub> foi significativamente maior no grupo I do que no grupo II (p= 0,028) (Gráfico 1). A análise multivariada comparando todas as medidas de todas as citocinas do grupo I com o grupo II, em bloco, demonstrou que o aumento no grupo I foi maior do que no grupo II (p= 0,020).

O pico de aumento dos mediadores ocorreu duas horas (medida 4) e seis horas (medida 5) após o término da operação. A análise da diferença entre os picos nas medidas 4 e 5 comparadas aos níveis basais (medida 1) entre os grupos I e II (Tabela 4) demonstrou que as seguintes medidas foram significativamente maiores no grupo I do que no grupo II= IL<sub>6</sub> (5-1) p= 0,013; FNTrs<sub>1</sub> (5-1) p= 0,049; MCP<sub>1</sub> (5-1) p= 0,035;

FNTrs<sub>1</sub> (4-1) p= 0,037. As análises das medidas 4 e 5 do grupo I comparadas às medidas 4 e 5 do grupo II demonstraram as seguintes diferenças significativas : MCP<sub>1</sub> (5/5) p= 0,020; IL<sub>6</sub> (5/5) p= 0,006; FNT rs<sub>1</sub> (4/4) p= 0,028. Não ocorreram diferenças significativas nos níveis de MIP<sub>1</sub> $\alpha$  na comparação entre os grupos I e II.

Gráfico 1 – Curvas do MCP<sub>1</sub> com aumento no grupo I maior que no grupo II na análise multivariada (p= 0,021) e nas diferenças da medida 5 para 1 entre os dois grupos (p= 0,035).

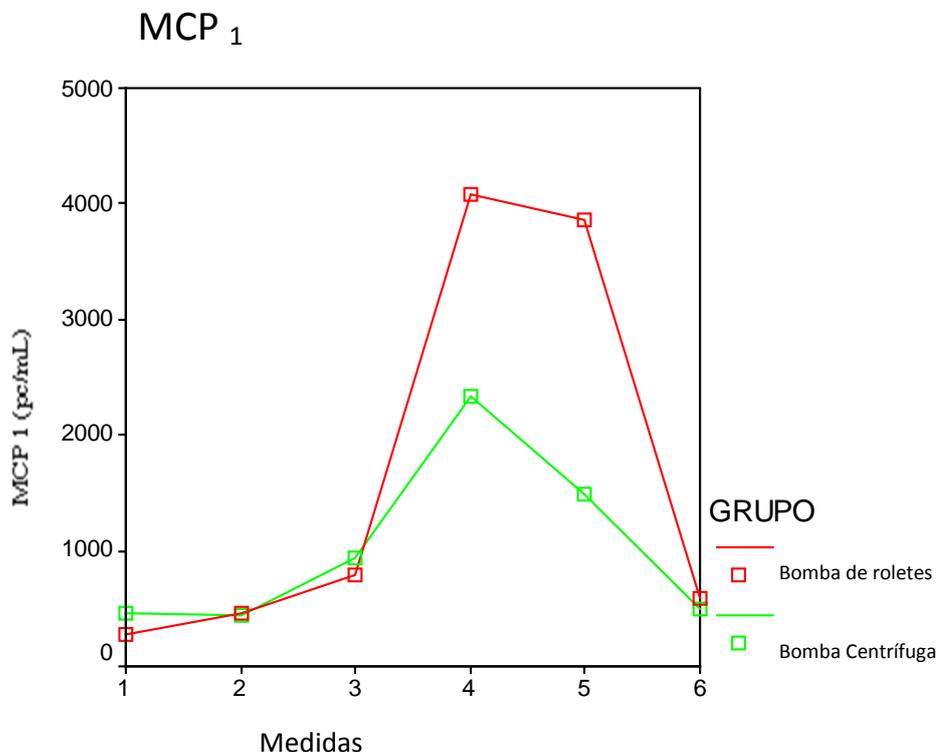


Tabela 4 – Médias dos valores quantitativos das medidas do MCP<sub>1</sub> nos percentis 25 e 75, nas medidas 1, 4 e 5, e as diferenças quantitativas das medidas 4 para 1(4/1) e 5 para 1 (5/1), entre os grupos I e II, além das diferenças 1/1, 4/4 e 5/5 entre os próprios grupos I e II, com seus respectivos valores p.

	Grupo I - N: 22	Grupo II - N: 21	Valor p
<b>MCP<sub>1</sub> – medida 1</b>	271,4 pc/mL	465,3 pc/mL	<b>0,004</b>
Média (p25-p75)	(219,1-324,4)	(247,4-585,4)	
<b>MCP<sub>1</sub> – medida 4</b>	4078,8 pc/mL	2340,0 pc/mL	<b>0,096</b>
Média (p25-p75)	(1278,0-5835,5)	(1265,6-2270,5)	
<b>MCP<sub>1</sub> – medida 5</b>	3863,2 pc/mL	1488,7 pc/mL	<b>0,020</b>
Média (p25-p75)	(664,2-7103,6)	(792,0-1919,8)	
<b>Diferença 4/1</b>	<b>3807,4 pc/mL</b>	<b>1874,7 pc/mL</b>	<b>0,159</b>
<b>Diferença 5/1</b>	<b>3591,8 pc/mL</b>	<b>1023,4 pc/mL</b>	<b>0,035</b>

Gráfico 2 – Curvas da IL<sub>6</sub> com pico na medida 5 e maior aumento no grupo I, com diferença significativa nas medidas 5 para 1 entre os grupos I e II (p= 0,013).

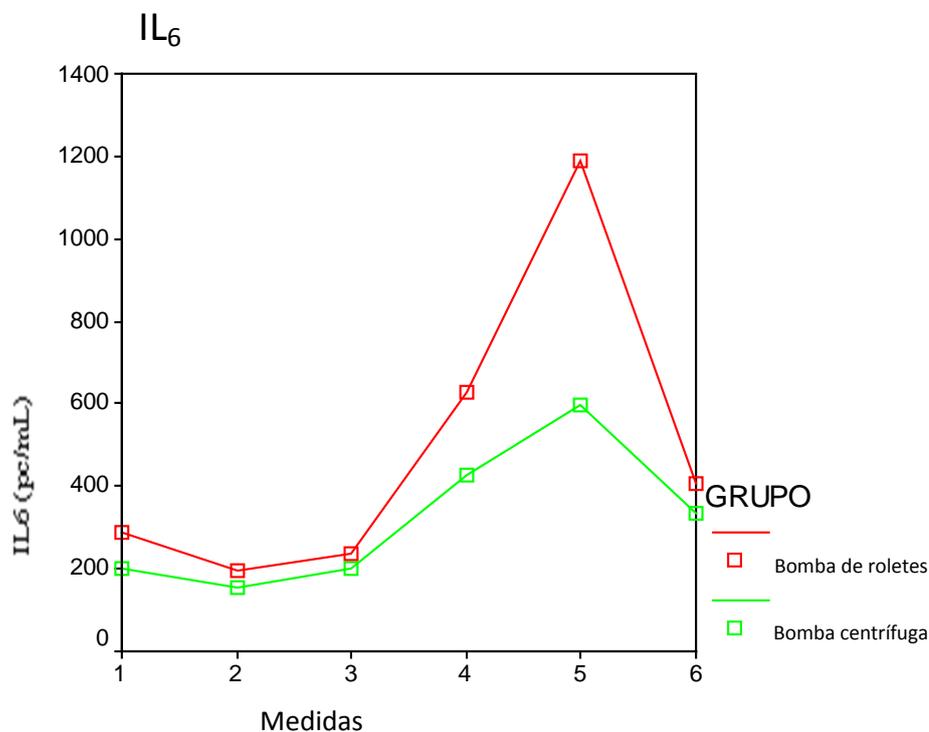


Tabela 5 – Médias dos valores quantitativos das medidas da IL<sub>6</sub> nos percentis 25 e 75, nas medidas 1, 4 e 5, e as diferenças quantitativas das medidas 4 para 1(4/1) e 5 para 1 (5/1), entre os grupos I e II, além das diferenças 1/1, 4/4 e 5/5 entre os próprios grupos I e II, com seus respectivos valores p.

	Grupo I - N: 22	Grupo II – N: 21	Valor p
<b>IL<sub>6</sub> – medida 1</b> Média (p25-p75)	285,8 pc/mL (5,0-161,7)	203,2 pc/mL (7,4-96,4)	<b>0,680</b>
<b>IL<sub>6</sub> – medida 4</b> Média (p25-p75)	627,6 pc/mL (282,9-1010,5)	427,1 pc/mL (191,5-493,1)	<b>0,197</b>
<b>IL<sub>6</sub> – medida 5</b> Média (p25-p75)	1190,2 pc/mL (401,9-1912,9)	596,4 pc/mL (122,1-997,3)	<b>0,006</b>
<b>Diferença 4/1</b>	<b>341,8 pc/mL</b>	<b>223,9 pc/mL</b>	<b>0,466</b>
<b>Diferença 5/1</b>	<b>904,4 pc/mL</b>	<b>393,2 pc/mL</b>	<b>0,013</b>

Gráfico 3 – Curvas do FNT<sub>rs1</sub>, com maior aumento no grupo I tanto nas diferenças 5 para 1 ( $p=0,049$ ), quanto 4 para 1 ( $p=0,037$ ) entre os grupos I e II.

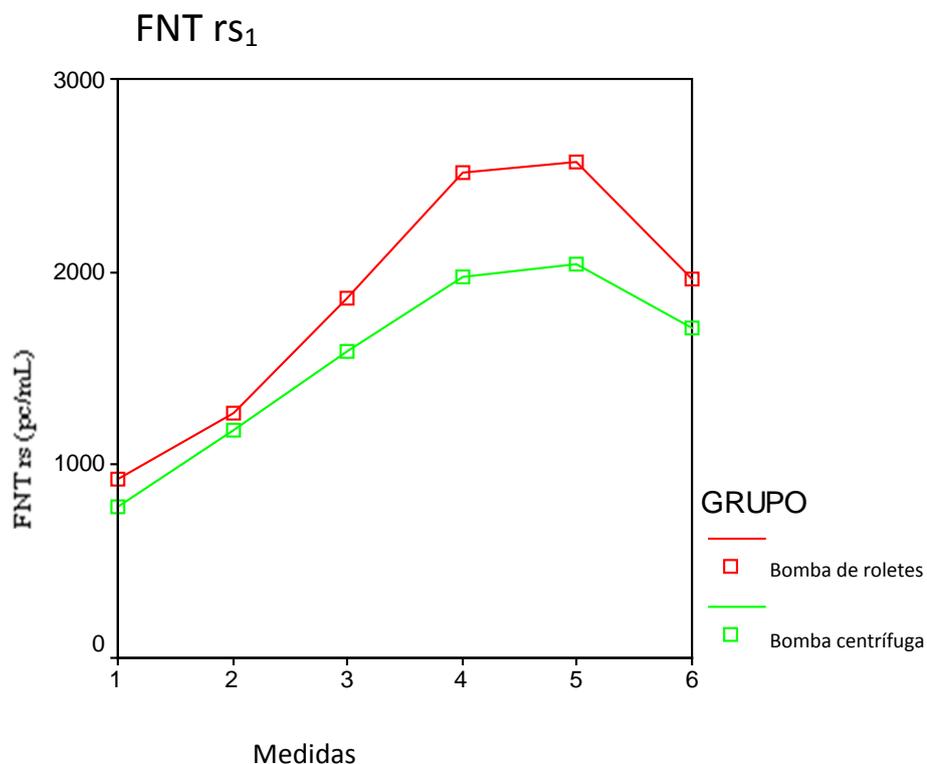


Tabela 6 – Médias dos valores quantitativos das medidas da FNT<sub>rs1</sub> nos percentis 25 e 75, nas medidas 1, 4 e 5, e as diferenças quantitativas das medidas 4 para 1 (4/1) e 5 para 1 (5/1), entre os grupos I e II, além das diferenças 1/1, 4/4 e 5/5 entre os próprios grupos I e II, com seus respectivos valores P.

	Grupo I - N: 22	Grupo II - N: 21	Valor P
<b>FNT rs<sub>1</sub> – medida 1</b>	927,3 pc/mL	785,7 pc/mL	<b>0,349</b>
Média (p25-p75)	(585,9-1262,3)	(513,4-1023,8)	
<b>FNT rs<sub>1</sub> – medida 4</b>	2515,5 pc/mL	1969,8 pc/mL	<b>0,028</b>
Média (p25-p75)	(2066,0-3218,7)	(1548,6-2560,4)	
<b>FNT rs<sub>1</sub> – medida 5</b>	2575,3 pc/mL	2041,5 pc/mL	<b>0,096</b>
Média (p25-p75)	(1858,7-3471,2)	(1554,1-2470,9)	
<b>Diferença 4/1</b>	<b>1588,2 pc/mL</b>	<b>1184,1 pc/mL</b>	<b>0,037</b>
<b>Diferença 5/1</b>	<b>1648,0 pc/mL</b>	<b>1255,8 pc/mL</b>	<b>0,049</b>

Gráfico 4 – Curvas do MIP<sub>1</sub> $\alpha$ , nas quais não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos I e II nas análises.

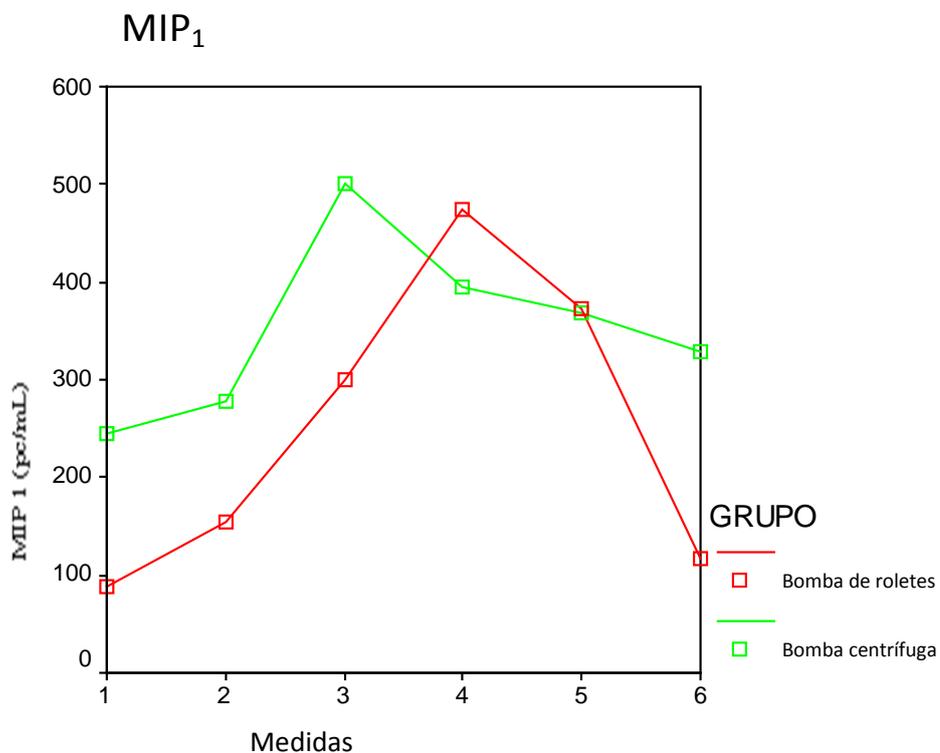


Tabela 7 – Médias dos valores quantitativos das medidas da MIP<sub>1</sub> $\alpha$  nos percentis 25 e 75, nas medidas 1,3, 4 e 5, e as diferenças quantitativas das medidas 4 para 1 e 5 para 1, entre os grupos I e II, além das diferenças 1/1, 3/3, 4/4 e 5/5 entre os próprios grupos I e II, com seus respectivos valores p.

	Grupo I – N: 22	Grupo II – N: 21	Valor p
<b>MIP<sub>1</sub><math>\alpha</math> – medida 1</b>	85,3pc/mL	245,6 pc/mL	0,001
Média (p25-p75)	(35,0-122,8)	(139,9-330,3)	
<b>MIP<sub>1</sub><math>\alpha</math> – medida 4</b>	473,2 pc/mL	395,3 pc/mL	0,549
Média (p25-p75)	(169,3-556,6)	(266,6-635,2)	
<b>MIP<sub>1</sub><math>\alpha</math> – medida 5</b>	373,3 pc/mL	368,4 pc/mL	0,969
Média (p25-p75)	(127,6-563,3)	(205,9-418,0)	
<b>Diferença 4/1</b>	<b>407,9 pc/mL</b>	<b>147,0 pc/mL</b>	<b>0,181</b>
<b>Diferença 5/1</b>	<b>308,0 pc/mL</b>	<b>122,8 pc/mL</b>	<b>0,138</b>

Tabela 8 – Comparação entre as medidas das citocinas nos picos 5 e 4 com os níveis basais 1 entre os grupos I e II e os testes estatísticos.

	IL6- 5/1	FNT <sub>rs1</sub> - 5/1	MCP <sub>1</sub> - 5/1	MIP <sub>1</sub> -5/1	IL6- 4/1	FNT <sub>rs1</sub> - 4/1	MCP <sub>1</sub> -4/1	MIP <sub>1</sub> -4/1
Teste <i>Mann-Whitney</i>	129,000	150,000	144,000	170,000	201,000	145,000	173,000	176,000
Teste <i>Wilcoxon W</i>	360,000	381,000	375,000	401,000	432,000	376,000	404,000	407,000
<b>Z</b>	-2,478	-1,968	-2,114	-1,482	-0,729	-2,089	-1,409	-1,336
<b>Significância (p)</b>	<b>0,013</b>	<b>0,049</b>	<b>0,035</b>	0,138	0,466	<b>0,037</b>	0,159	0,181

## 6. DISCUSSÃO

Esta pesquisa demonstrou que a bomba centrífuga induziu menor liberação de citocinas inflamatórias em relação à bomba de roletes, baseada nos aumentos laboratoriais das citocinas medidas.

A superioridade das bombas centrífugas comparadas às de roletes foi constatada em vários trabalhos na literatura<sup>37, 38, 39, 40, 41, 42, 43</sup>, principalmente em relação às perfusões prolongadas no que se refere à hemólise, alterações na coagulação sanguínea, resposta inflamatória e alterações clínicas trans e pós-operatórias. Entretanto, ainda são controversos os benefícios da bomba centrífuga no que diz respeito às perfusões de curta duração<sup>1, 18</sup>.

Inúmeros autores vêm estudando a RIS em operações cardíacas nas últimas décadas. A relação do trauma operatório na cirurgia de grande porte, associado ao contato do sangue e tecidos humanos com materiais não endotelizados durante a circulação extracorpórea, a passagem do sangue por filtros e membrana de oxigenação, o período de isquemia cardíaca e injúria de reperfusão, o trauma gerado pela aspiração do sangue, além da presença de impulsos mecânicos ou eletromagnéticos gerados respectivamente pelas bombas de roletes ou bombas centrífugas parecem ser fatores pró-inflamatórios sempre, em maior ou menor grau, sem maiores dúvidas na literatura especializada<sup>44, 45, 46, 47</sup>. Isso pode gerar ativação de complemento, macrófagos, citocinas, sistema fibrinolítico e da coagulação, além de hemólise<sup>48</sup>.

Diversos trabalhos comparando a CEC com o uso de bomba rolete ou bomba centrífuga não observaram diferenças significativas entre os dois grupos do ponto de vista hematológico ou hemodinâmico<sup>17, 18, 19</sup>. Entretanto, esses trabalhos avaliaram pacientes cardiopatas em geral (valvopatas, coronariopatas e cardiopatas congênitos)

submetidos à CEC e analisaram o nível de hemólise, o perfil hematológico e hemodinâmico pós CEC, sem avaliações específicas sobre a RIS em operação de RM.

Por outro lado, trabalhos prévios de Ashraf e cols.<sup>5</sup>, Baufreton e cols.<sup>15</sup>, Morgan e cols.<sup>7</sup> analisaram a RIS em cirurgia de RM com CEC.

Assim, Ashraf e cols.<sup>5</sup> mediram as citocinas IL<sub>1β</sub>, IL<sub>6</sub>, IL<sub>8</sub>, FNT<sub>α</sub>, o complemento (C5b-9) e a elastase neutrofílica em pacientes submetidos à cirurgia de RM eletiva com CEC, distribuídos em dois grupos. Em um grupo foi utilizado bomba de roletes (20 pacientes) e no outro bomba centrífuga (21 pacientes). Os autores encontraram maior RIS no grupo que usou bomba centrífuga em relação ao grupo bomba de roletes. Nesse trabalho foram excluídos pacientes diabéticos e com fração de ejeção ventricular menor que 40%.

Baufreton e cols.<sup>15</sup> mediram as citocinas FNT<sub>α</sub>, IL6 e IL8, moléculas de adesão, complexos de ativação do complemento (sc5b-9) e elastase em dois grupos randomizados submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC. Num grupo com 15 pacientes foi utilizada bomba de roletes para a CEC e o outro, com 14 pacientes, bomba centrífuga. Assim, verificou-se que durante a operação no grupo em que foi utilizada bomba centrífuga ocorreu maior ativação do complemento e dos neutrófilos. Após a operação a RIS foi semelhante entre os dois grupos. Vale lembrar que nesse estudo a maioria dos pacientes usou aprotinina durante a operação e o uso de ácido acetil salicílico (AAS) pré-operatório não foi interrompido.

Também Ashraf e cols.<sup>6</sup> fizeram trabalho semelhante em grupos pediátricos com cardiopatias congênitas complexas submetidos a correção cirúrgica com circulação extracorpórea, distribuídos em dois grupos de 17 crianças cada. Num grupo foi usado bomba de roletes e, no outro, bomba centrífuga para a CEC. Apesar de terem confirmado a natureza pró-inflamatória das operações com CEC nessas crianças, não

foram encontradas diferenças significativas em termos de resposta inflamatória entre os dois grupos.

Por outro lado, Morgan e cols.<sup>7</sup>, além de avaliarem os mediadores inflamatórios, compararam a hemólise e a ativação plaquetária entre os grupos com o uso de bomba de roletes (20 pacientes) ou bomba centrífuga (19 pacientes) para a CEC. Foram avaliados a hemólise através da hemoglobina plasmática livre, o número e grau de ativação plaquetárias, contagem de leucócitos, as citocinas IL2, IL6 e IL8 e a ativação do complemento (C3a e C5a). Obtiveram resultados diferentes dos encontrados por Ashraf e cols.<sup>6</sup>, observando vantagens nos pacientes que foram submetidos a CEC com o uso de bomba centrífuga, com menor trauma sangüíneo (hemólise), redução da ativação plaquetária e menor resposta inflamatória.

No presente trabalho foram observados aumentos de todas as citocinas em relação aos níveis basais, principalmente na quarta e quinta medidas, ou seja, durante a segunda e sexta horas após o término da operação, com retorno aos níveis basais após 24 horas. Esses dados corroboram com a literatura, que tem mostrado aumentos mais significativos das citocinas nas primeiras horas de pós-operatório e decréscimo em 24 a 48 horas<sup>2, 15, 17, 18, 19, 5, 6, 49, 50</sup>, confirmando a natureza pró-inflamatória da circulação extracorpórea.

Optamos por manter, em nosso trabalho, os pacientes diabéticos e com fração de ejeção acima de 30% por considerarmos que esses pacientes são importantes e completam, com maior realismo, o grupo de pacientes coronariopatas que vão para tratamento operatório eletivo.

Inicialmente nessa pesquisa foi feito uma dosagem piloto de vários marcadores em amostras aleatórias de 10 pacientes, cinco com uso de bomba de roletes e cinco com o uso de bomba centrífuga. Dessa forma, escolhemos as citocinas com maiores

alterações em suas curvas, priorizando marcadores inflamatórios ainda pouco estudados em operações coronarianas, como o FNT  $rs_1$ ,  $MCP_1$  e  $MIP_1\alpha$ , e incluindo uma das citocinas clássicas nos estudos de resposta inflamatória em cirurgia cardíaca, que é a  $IL_6$ . Assim, optamos por fazer a dosagem do FNTs  $rs_1$ ,  $IL_6$ ,  $MCP_1$  e  $MIP_1\alpha$ .

Na análise multivariada comparando todas as medidas de cada citocina do grupo bomba de roletes com o grupo bomba centrífuga, observamos diferença significativa apenas com o  $MCP_1$  ( $p= 0,028$ ), com menor aumento no grupo bomba centrífuga.

Estudos recentes têm demonstrado que o  $MCP_1$  pode ser um marcador prognóstico independente para síndrome coronariana aguda<sup>23, 30, 34</sup>. O  $MCP_1$  recruta monócitos para lesões ateroscleróticas e está presente em várias fases do processo aterosclerótico, inclusive durante o rompimento de placa aterosclerótica no IAM e na região infartada após o IAM<sup>22</sup>, além de recrutar monócitos para sítios inflamatórios<sup>21</sup>. Com o progressivo conhecimento desta citocina, é possível que, no futuro, sejam desenvolvidas estratégias terapêuticas, como por exemplo a produção comercial de antagonistas dos receptores de  $MCP_1$  para o tratamento da aterosclerose<sup>36</sup>.

Testes laboratoriais experimentais têm demonstrado que o  $MCP_1$  é uma das citocinas que mais sofrem alterações quando em contato com superfícies não endoteliais de polivinil da CEC<sup>24</sup>. É possível supor que o contato do sangue com as superfícies dos tubos de polivinil seja mais intenso com o uso da bomba de roletes, pois esta oferece contato compressivo direto sobre os tubos e o sangue o tempo todo durante a CEC, podendo contribuir para um aumento mais significativo do  $MCP_1$  por esse método.

A análise da diferença entre os picos nas medidas 4 e 5 comparadas aos níveis basais (medida 1) entre os grupos I e II (Tabela 4) demonstrou que os níveis das citocinas  $IL_6$  (5-1)  $p= 0,013$ , FNT  $rs_1$  (5-1)  $p= 0,049$ ,  $MCP_1$  (5-1)  $p= 0,035$  e FNT  $rs_1$  (4-1)  $p= 0,037$  foram significativamente maiores no grupo I do que no grupo II. Isso

confirmou que o aumento dessas citocinas, assim como a maioria das citocinas já medidas em outras pesquisas, ocorre nas primeiras horas após a CEC. Além disso, é importante ressaltar que o aumento dessas citocinas ocorrem em picos, com tempos relativamente homogêneos. Assim, podemos prever que as análises dos picos em relação aos níveis basais se fazem mais relevantes nesses casos.

A  $MIP_{1\alpha}$  é uma citocina com função quimiotática, portanto uma quimiocina. Está envolvida na patogênese de muitas doenças inflamatórias e atua na resposta inflamatória aguda e crônica, principalmente na quimiotaxia de células T e regulação da migração transendotelial de monócitos, células dendríticas e células *NK* (*natural Killer*). Entretanto, os neutrófilos e eosinófilos são menos responsivos para os efeitos quimiotáticos do  $MIP_{1\alpha}$ <sup>51</sup>.

Apesar de não terem ocorrido diferenças significativas nas comparações dos níveis de  $MIP_{1\alpha}$  entre os grupos bomba de roletes e bomba centrífuga, é possível observar no gráfico 1 que seus níveis aumentaram após a CEC em ambos os grupos. Mais estudos com essa citocina serão necessários para entendermos melhor seu comportamento na RM com CEC.

As análises das diferenças dos picos do FNT  $rs_1$  nas medidas 4 e 5, comparadas com os níveis basais (medida 1), foram significativamente maiores no grupo bomba de roletes que no grupo bomba centrífuga: FNT  $rs_1$  (5-1)  $p= 0,049$  e FNT  $rs_1$  (4-1)  $p= 0,037$  com perfil de curva e picos semelhantes entre eles.

Valores altos dos níveis pré-operatórios de FNT  $rs_1$  parecem ser marcadores de mau prognóstico e mortalidade em cirurgia cardíaca, sendo evidenciados em vários trabalhos<sup>25, 27, 35, 52, 26</sup>.

A comparação da diferença dos valores da  $IL_6$  entre as medidas 5 e 1, nos grupos I e II, foi significativa ( $p= 0,013$ ), com perfil de curva semelhante a trabalhos prévios na

literatura<sup>52</sup>. Essa é talvez a citocina mais conhecida na avaliação de resposta inflamatória. Sabe-se que há uma correlação comprovada entre suas concentrações e gravidade do quadro clínico do paciente<sup>2, 52</sup>.

O objetivo deste trabalho não foi a avaliação prognóstica ou correlações clínicas individualizadas dos níveis das citocinas medidas em cada paciente, mas sim, a comparação dos níveis das citocinas em cada grupo como preditor de maior ou menor resposta inflamatória laboratorial. Entretanto, vale ressaltar que apesar de não ocorrerem diferenças significativas de mortalidade entre os dois grupos, houveram dois óbitos pós-operatórios no grupo I – bomba de roletes (9,09 %)- e nenhum óbito no grupo II - bomba centrífuga (0,0%). A mortalidade geral foi de 4,65%. Vale lembrar que no grupo I haviam cinco casos de angina instável, em uso de nitrato oral domiciliar, contra nenhum caso no grupo II ( $p= 0,048$ ), o que poderia predispor a infartos trans-operatórios não diagnosticados, e suas consequências pós-operatórias com tendência à má evolução. Um óbito ocorreu por pneumonia e outro por mediastinite. Ambos os pacientes que foram a óbito receberam alta do CTI com 48 horas e retornaram posteriormente com as complicações. Um deles tinha angina instável no pré-operatório. O uso de aminas vasoativas nesses pacientes foi habitual durante a primeira passagem pelo CTI, não se observando diferenças relevantes em relação aos outros pacientes dos grupos. A presença de angina instável nos pacientes do grupo I, portanto, foi a única diferença clínica pré-operatória estatisticamente significativa entre os grupos. No trans-operatório, o uso de nitroprussiato de sódio foi significativamente maior no grupo bomba centrífuga em relação ao grupo bomba de roletes ( $p: 0,003$ ). Possivelmente, isso poderia ser entendido como uma melhor condição para a saída de CEC e controle operatório e até pós-operatório no grupo que usou bomba centrífuga.

Em relação à calibração dos roletes, optamos por fazer calibração manual do rolete arterial para o grupo I e também manual para os três roletes de aspiração tanto para o grupo I como para o grupo II, como é feito rotineiramente em nosso serviço, em detrimento do uso da calibração dinâmica para calibração dos roletes arteriais.

Hansbro e cols.<sup>20</sup> demonstraram que o retorno do sangue aspirado para a circulação através do circuito de CEC é o principal causador de hemólise, independentemente do uso de bomba rolete com calibração manual (20 pacientes), bomba rolete com calibração dinâmica (20 pacientes) ou bomba centrífuga (20 pacientes), na comparação entre os três grupos. Nesse trabalho não foi avaliado a resposta inflamatória.

Por fim, vale lembrar que no Brasil ainda não foram realizados trabalhos específicos comparando a resposta inflamatória entre bombas de roletes e bomba centrífuga em operações coronarianas. Também é importante ressaltar que a calibração dinâmica de roletes não é feita de rotina pela maioria dos serviços brasileiros, assim como a monitorização contínua de PH e hematócrito. A CEC é um tempo operatório em que as mudanças hemodinâmicas, hidroeletrólíticas e gasométricas podem ocorrer muito rapidamente. Não é infrequente nossos laboratórios liberarem resultados de gasometrias e eritrogramas da CEC com atraso, às vezes após a CEC, fazendo com que as devidas correções sejam feitas também com atraso. Não sabemos até que ponto isso afetaria negativamente a qualidade de nossas CECs e se isso geraria maior resposta inflamatória.

Em nosso meio deve-se considerar importante as questões relacionadas ao custo de equipamentos e seu impacto social, avaliando-se com correção o custo-benefício do uso de cada equipamento. Mais trabalhos feitos dentro dessa realidade serão necessários para definir se é melhor usar bomba centrífuga ou bomba de roletes para a circulação extracorpórea. Não basta uma definição laboratorial de maior ou menor resposta

inflamatória sendo, também, necessária a avaliação de um maior número de pacientes e definição clínica, com dados como morbidade, mortalidade e custo total por paciente quando se usa um ou outro equipamento.

Enfim, devemos vislumbrar para o futuro próximo medicamentos inibidores específicos da RIS, sem causar imunossupressão, equipamentos de CEC revestidos com inibidores da RIS, desenvolvimento de filtros, oxigenadores e aspiradores não traumáticos e de técnicas operatórias que reduzam o tamanho e a duração das operações cardíacas.

## 7. CONCLUSÃO

**Conclusão:** Ambos os métodos de CEC induziram resposta inflamatória mediada pelas citocinas MCP<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, FNT rs<sub>1</sub> e MIP<sub>1α</sub>. Entretanto, a CEC com o uso de bomba de roletes induziu maior resposta inflamatória sistêmica do que o uso de bomba centrífuga.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza MHL, Elias DO. Fundamentos da Circulação Extracorpórea. Centro Editorial Alfa Rio, Rio de Janeiro/RJ – Brasil, 2º ed. 2006; 186-199.
2. Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. Rev Bras Cir Cardiovasc 2001; 16(4):376-87.
3. Robbins SL, Kumar V, Cotran RS. Patologia estrutural e funcional: Inflamação aguda e crônica. Editora Guanabara Koogan, 6ª ed. 2000; 51-88.
4. Verrier ED, Boyle EM Jr. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. Ann Thorac Surg 1996 sep; 62(3):915-22.
5. Ashraf S, Butler J, Tian Y, Cowan D, Lintin S, Saunders NR, Watterson KG, Martin PG. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. Ann Thorac Surg. 1998 Feb; 65(2):480-4.
6. Ashraf S, Tian Y, Cowan D, Shaikh R, Parsloe M, Martin P, Watterson KG. Proinflammatory cytokine release during pediatric cardiopulmonary bypass: influence of centrifugal and roller pumps. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997 oct; 11(6):718-22.
7. Morgan IS, Codisoti M, Sanger K, Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in pediatric cardiac surgery: prospective randomized trial. Eur J Cardiothorac Surg 1998 May; 13(5):526-32.
8. Steinbrueckner BE, Steigerwald U, Keller F, Neukam K, Elert O, Babin-Ebell J. Centrifugal and roller pumps: are there differences in coagulation and fibrinolysis during and after cardiopulmonary bypass. Heart Vessels 1995; 10(1):46-53.
9. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Gonçalves Jr. I, Buffolo E. Vasoplegic syndrome: a new dilemma. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107:942-3.
10. McCaughan JS, McMichael H, Schuder JC, Kirby CK. The use of a totally occlusive pump as a flowmeter with observations on hemolysis caused by occlusive and

nonocclusive pumps and other pump-oxygenator components. *Surgery*. 1958 Jul;44(1):210-9.

11. Hairston P, Manos JP, Graber CD, Lee WH Jr. Depression of immunologic surveillance by pump-oxygenation perfusion. *J Surg Res*. 1969;587-93.

12. Parker DJ, Cantrell G, Stroud R, Karp R, Digerness SB. Changes in serum complement and the immunoglobulins after cardiopulmonary bypass. *Br J Surg* 1972 nov; 59(11):910-15

13. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981 feb; 26:304(9):497-503.

14. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytoquine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106(6):1008-16.

15. Baufreton C, Intrator L, Jansen PG, te Velthuis H, le Besnerais P, Vonk A, Farcet JP, Wildevuur CR, Loisanse DY. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg* 1999 apr; 67(4):972-7.

16. Bennett M, Horton S, Thuys C, Augustin S, Rosemberg M, Brizard C. Pump-induced haemolysis: a comparison of short-term ventricular assist devices. *Perfusion* 2004 mar; 19(2):107-11.

17. Scott DA, Silbert BS, Blyth C, O'Brien J, Santamaria J. Blood loss in elective coronary artery surgery: a comparison of centrifugal versus roller pump heads during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001 jun; 15(3):322-

18. Moon YS, Ohtsubo S, Gomez MR, Moon JK, Nose Y. Comparison of centrifugal and roller pump hemolysis caused by rates at low flow. *Artif Organs* 1996 jun; 20(6):579-81.

19. Tamari Y, Lee-sensiba K, Leonard EF, Parnell V, Tortolani AJ. The effects of pressure and flow on hemolysis caused by bio-Medicus centrifugal pumps and roller pumps. Guidelines for choosing a blood pump. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 Dec; 106(6):007-1007.

20. Hansbro SD, Sharpe DA, Catchpole R, Welsh KR, Munsch CM, McGoldrick JP. Haemolysis during cardiopulmonary bypass: an in vivo comparison of standard roller pumps, nonocclusive roller pumps and centrifugal pumps. *Perfusion* 1999 Jan; 14(1):3-10.
21. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  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- $\alpha$ ) study. *Circulation*. 2005; 111(7): 863-70.
22. 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(4): 596-600.
23. 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(4):223-28.
24. de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 27;50(22):2117-24.
25. Bennett-Guerrero E - Systemic inflammation. In: *Cardiac Anesthesia*. Kaplan J A, ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999: 297-318.
26. Gelape CL, Sanches MD, Teixeira AL, Teixeira MM, Bráulio R, Pinto IF, Galdino F, Ribeiro AL. Preoperative plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor type I (sTNF-R1) predicts adverse events in cardiac surgery. *Cytokine*. 2007 May; 38(2):90-5.
27. 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.
28. 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(4):1313-18.

29. Cook DN. The role of MIP-1 alpha in inflammation and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 1996 Jan;59(1):61-6. Review.
30. Kumar AG, Ballantyne CM, Michael LH, et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in the small veins of the ischemic and reperfused canine myocardium. *Circulation.* 1997;95(3):693–700.
31. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Borst HG et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(3):915-22.
32. Campos AH, Santos BFC. O papel das citocinas na disfunção ventricular avançada. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1998; 8: 400-5.
33. Krishnaswamy G, Kelley J, Yerra L, et al. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease. *J Interferon Cytokine Res.* 1999;19:91–104.
34. de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003 Feb 11;107(5):690-5.
35. Casey LC. Role of the cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: (5 Suppl) S92-6.
36. 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.
37. Qian K, Jin Y, Lin K. et al. – A new impeller blood pump design: in vitro and in vivo studies. *Perfusion*, 3, 233-240, 1988.

38. Bernstein, EF, Gleason LR. Factors influencing hemolysis with roller pumps. *Surgery*, 61, 432-442, 1967.
39. Mongero LB, Beck JR, Orr Tw, Kroslowitz RM et al. Clinical evaluation of setting pump occlusion by the dynamic method: effect on flow. *Perfusion* 13:360-368, 1998.
40. Tamari Y, Lee-Sensiba K, Leonard EF, Tortolani AJ. A dynamic method for setting roller pumps nonocclusively reduces hemolysis and predicts retrograde flow. *ASAIO J.* 1997 Jan-Feb;43(1):39-52.
41. Yoshikai M, Hamada M, Takarabe K, Okazaki Y, Ito T. Clinical use of centrifugal pumps and the roller pump in open heart surgery: a comparative evaluation. *Artif Organs.* 1996 Jun;20(6):704-6.
42. Bennett M, Horton S, Thuys C, Augustin S, Rosenberg M, Brizard C. Pump-induced haemolysis: a comparison of short-term ventricular assist devices. *Perfusion.* 2004 Mar;19(2):107-11.
43. Driessen JJ, Fransen G, Rondelez L, Schelstraete E, Gevaert L. Comparison of the standard roller pump and a pulsatile centrifugal pump for extracorporeal circulation during routine coronary artery bypass grafting. *Perfusion.* 1991;6(4):303-11.
44. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003 Feb;75(2):S715-20.
45. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993 Feb;55(2):552-9.
46. Landis RC, Arrowsmith JE, Baker RA, de Somer F, Dobkowski WB, Fisher G, Jonas RA, Likosky DS, Murkin JM, Poullis M, Stump DA, Verrier ED. Consensus statement: Defining minimal criteria for reporting the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Heart Surg Forum.* 2008;11(5):E316-22.
47. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iesu S, Brando G, Buonpane S, Ambrosio G, Di Benedetto G, Pepino P. Myocardial revascularization by left ventricular assisted beating heart is associated with reduced systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jan;87(1):46-52.

48. Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, Kaluza M, Vollandt R, Bruhin R, Wahlers T. Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Jul;28(1):127-32.
49. Ribeiro NAM, Stolf NAG, Junior AFS, Viana VJC, Carvalho EM, Athanázio R, Reis MG, Oliveira AS. Efeito do azul de metileno na resposta inflamatória e hemodinâmica em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2004; 19(1): 17-23.
50. Nishinaka T, Nishida H, Endo M, Miyagishima M, Ohtsuka G, Koyanagi H. Less blood damage in the impeller centrifugal pump: a comparative study with the roller pump in open heart surgery. *Artif Organs*. 1996 Jun;20(6):707-10.
51. Castellheim A, Hoel TN, Videm V, Fosse E, Pharo A, Svennevig JL, Fiane AE, Mollnes TE. Biomarker profile in off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery in low-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2008 Jun;85(6):1994-2002.
52. Hauser G J, Bem-Ari J, Colvin MP et al. Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intensive Care Med* 1998; 24: 481-6.
53. Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 25:1789-95.
54. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts J M. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 636-41.
55. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006; 354:610-21.
56. VanWay C. Bio-Medicus vs. Centrimed: Hemolysis Comparison. Univ. of Colorado Hlth. Science Center. 1985.

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Vieira FU Jr, Vieira RW, Antunes N, Petrucci O, de Oliveira PP, Serra MM, Vilarinho KA, do Carmo MR. Analysis of the hydrodynamic profile in different roller pumps models used in cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009 Jun;24(2):188-93.

## FORMULÁRIO DE PESQUISA

## TÍTULO DO PROJETO:

**AValiação dos mediadores inflamatórios sistêmicos após circulação extracorpórea com o uso de bomba centrífuga ou bomba de rolete em cirurgia de revascularização do miocárdio.**

**-Critérios de inclusão:** Maiores de 18 anos, Indicações cirúrgicas para RM (baseadas em critérios internacionais<sup>36</sup>), operações realizadas com CEC, operações eletivas, primeira operação cardíaca, fração de ejeção ventricular maior que 30%, concordância em participar do estudo.

**- Critérios de exclusão:** Óbito trans-operatório e presença das seguintes condições clínicas: angina instável definida como precordialgia que necessitasse de nitrato intravenoso antes da indução anestésica, doença pulmonar obstrutiva crônica (em uso de broncodilatadores ou anti-inflamatórios para controle da doença pulmonar, uso de corticóide ou de anti-inflamatórios não esteróide), endocardite ativa, estado crítico pré-operatório (paciente em uso de inotrópicos, balão de contrapulsção intra-aórtico, presença de taquicardia ventricular ou parada cardíaca recente nos últimos 30 dias).

**- Técnica anestésica:** monitorização com eletrocardiograma contínuo, pressão na artéria radial ou femoral, oximetria de pulso, pressão venosa central, temperatura medida na nasofaringe; Indução com midazolam (0,005-0,1 mg/Kg); etomidato (0,3 mg/Kg) ou propofol (2 mg/Kg); citrato de fentanil (5-10 mcg/Kg) e pancurônio (0,1 mg/kg). Após intubação orotraqueal, a manutenção anestésica será feita com isofurano (0,5 a 1%) e oxigênio (50 a 100%) em ventilação mecânica controlada. Antibiótico profilático, cefazolina a cada 2 horas durante o ato operatório e a cada 8 horas no pós-operatório durante 48 horas. Não usar antifibrinolítico ou corticoide. Oxigenador: Medtronic. Temperatura (nasofaringe) mantida de 32 a 34 graus.

Número: \_\_\_\_

DataInt: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_ 1M 2F Idade: \_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_, \_\_ kg

Telefone: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Altura: \_\_, \_\_ cm IMC: \_\_\_\_, \_\_

**AMOSTRAS:**

No.	Momento	Hora:minuto	PAS	PAD	PAM	FC
1	após indução anestésica	____ : ____	____	____	____	____
2	após despinçamento aórtico	____ : ____	____	____	____	____
3	final da operação	____ : ____	____	____	____	____
4	2h PO	____ : ____	____	____	____	____
5	6h PO	____ : ____	____	____	____	____
6	24h PO	____ : ____	____	____	____	____

**PRÉ-OPERATÓRIO: (1-Sim, 0-Não)**

Classe NYHA	__	Classe CCS	__	HAS	__
Creatinina	__ . __	Diálise	__		
Diabetes	__	DPOC	__		
A.instável	__	IAM prévio__ (0:não, 1:0-7d, 2:7-90d, 3:>90d)			
Ruptura septal pós-IAM	__	PSAP > 60	__	Chagas	__
Disfunção neurológica	__	AVC/AIT prévio	__		
PA sistólica	__ __ __	PA diastólica	__ __ __		
Dislipidemia	__	Tabagismo__ (0:não, 1:prévio>30d, 2:atual)			
EUROBETA	__ __ . __	EUROscore	__ __		
Betabloqueador	__	IECA	__	AT2	__
Amiodarona	__	AAS	__	Digital	__
Diurético	__	Insulina	__	Hipogl.oral	__
Estatina	__				

## Definições:

Estado pré-operatório crítico: um ou mais de: TV ou FV ou morte súbita abortada; massagem cardíaca pré-operatória; ventilação pré-operatória antes da chegada na sala de cirurgia, suporte inotrópico pré-operatório, balão de contrapulsção aórtica ou IRA pré-operatória (< 10 ml/h)

DPOC: uso crônico de broncodilatadores ou esteroides para doença pulmonar

Diabetes: História de DM ou uso de medicação

Arteriopatia extracardíaca: um ou mais de: claudicação, oclusão carotídea ou estenose > 50%, intervenção prévia ou planejada na aorta abdominal, artérias de membros ou carótida.

HAS: História de HAS ou PA > 140/90 ou uso de medicação

Angina instável: angina necessitando de nitrato EV até a chegada na sala cirúrgica

Chagas: sorologia + para doença de Chagas

Disfunção neurológica: doença que afete gravemente a deambulação ou as atividades diárias

Dislipidemia: colesterol > 200 ou LDL > 130

EUROscore: pontos, conforme obtido em <http://www.sfar.org/scores2/euroscore2.html>

EURObeta: risco percentual conforme obtido em <http://www.sfar.org/scores2/euroscore2.html>

Medicação: uso nos últimos 3 dias (ou 7 dias para AAS e 30 dias para amiodarona)

ECG: (dtecgpre: \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ \_\_ \_\_)

FC	__ __ __	Duração QRS	__ __ __		
Sinusal	__	FA/Flutter	__	MP	__
BRE	__	BRD	__	Zona inativa	__

**EXAMES COMPLEMENTARES (pré-operatório): (data: \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_)**

Hb	Leucócitos (global)
Ht	
Plaquetas	B S E L M BASO
Glicemia	T. de protrombina RNI
Creatinina Uréia	Tempo de tromboplastina parcial
PH	PO2
PCO2	SO2
BE	K
Lactato	Na

**ECOCARDIOGRAMA (Dtecopre: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_)**

FEVE: ___ %	AE: ___ mm
VEd: ___ mm	PSAP: ___ mmHg.
VEs: ___ mm	Outro:

**CATETERISMO (Dtcatpre \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_)**

Tronco CoroE	___	DA proximal	___	Nº territórios(1 a 3)	___
IAo cat (0-4)	___	IMi cat (0-4)	___	ITric cat (0-4)	___
PSAP	___	GradMi	___	GradAo	___
DisfVE	___ (0-ausente,1-leve,2-mod,3-grave			Disfsegm	___

**TRANSOPERATÓRIO (Datacir: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_)**

Tipo cirurgia: \_\_\_ (1 – coronária) Primeiro cir: \_\_\_ (1 – Fig, 2 – Gelape)

Início da cirurgia:(hora: _____) término da cirurgia:(hora: _____)
Total de cirurgia: _____ minutos Clampeamento de aorta: _____ minutos
Tempo de CEC: _____ minutos volume urinária CEC: _____ mL

**Revascularização miocárdica**

Enxertos usados: \_\_\_ 1-Mamária E, \_\_\_ 2-Mamária D, \_\_\_ 3- Outro arterial, \_\_\_ 4-Veia safena.

Números de enxertos arteriais: \_\_\_ Números de enxertos venosos: \_\_\_

Pontes: \_\_\_\_\_

Outros procedimentos: \_\_\_ 1-Endarterectomia, 2-Aneurisma de VE, 3-Fechamento de CIV,

4- Trombectomia, 5-Infartectomia, 6-Outro.
--

Hemotransusão per: \_\_\_ (número de bolsas, de 0 a n)

Hipotensão per(PIA<50): \_\_\_ (1-sim, 0-não)

Aminas: \_\_\_ (1-sim, 0-não)

DOBUTper	___	Dobdsper	___ $\mu$ /kg/min	DOPATper	___	Dopasper	___ $\mu$ /kg/min
NORApr	___	Nordsper	___ $\mu$ /kg/min	ADREper	___	Adrdsper	___ $\mu$ /kg/min
Nipride per	___	Nipdsper	___ $\mu$ /kg/min	Anrinona	___	Anrdsper	___ $\mu$ /kg/min

Intercorrências per: \_\_\_ (0- ausente, 1 – presente); Disfunção ventricular: \_\_\_; Dificuldade saída CEC: \_\_\_ (razão: \_\_\_\_\_);

uso de BIAo: \_\_\_, Sangramento aumentado: \_\_\_; Arritmia: \_\_\_ (FA \_\_\_, BloqueioAV \_\_\_, MP \_\_\_, FV \_\_\_, TV \_\_\_, após a saída de CEC.);

. Problema

técnico: \_\_\_ (citar: \_\_\_\_\_)

## PÓS-OPERATÓRIO

Sangr total: \_\_\_ ml Drenos: medist. \_\_\_ vol. \_\_\_\_\_ mL; tórax E \_\_\_ vol. \_\_\_\_\_; tórax D \_\_\_ vol. \_\_\_\_\_; Tempo total com os drenos: \_\_\_ h

Reoperação: \_\_\_ (0-ausente, 1-até24h, 2-após24h)

Motivo reop: \_\_\_ (0 - Sangramento, 1- Disfunção Valvar, 2- Oclusão de Enxerto, 3- Esterno aberto, Outros Problemas Cardíacos, Outros Problemas não Cardíacos)

Tempo intubação: \_\_\_ horas Reintuba: \_\_\_ (0-ausente, 1-até24h, 2-após24h)

TempoCTI: \_\_\_ h Hemotransusão pós: \_\_\_ (número de bolsas, de 0 a n)

Hipotensão pos (PAM<50): \_\_\_ (1-sim, 0-não)

Aminas: \_\_\_ (1-sim, 0-não)

DOBUTpos	___	Dobdspos	___ $\mu$ /kg/min	DOPATpos	___	Dopaspos	___ $\mu$ /kg/min
NORApr	___	Nordspos	___ $\mu$ /kg/min	ADREpos	___	Adrdspos	___ $\mu$ /kg/min

**EXAMES COMPLEMENTARES** (data \_\_/\_\_/\_\_\_\_) (hora: \_\_\_\_\_)

Primeiro exame feito no CTI

Hb	Leucócitos (global)
Ht	
Plaquetas	B S E L M BASO
Glicemia	PTT: _____ AP: _____ RNI: _____
Creatinina      Uréia	Tempo de tromboplastina parcial
PH	PO2
PCO2	SO2
BE	K
Lactato	Na

**COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS** (até alta hospitalar): \_\_

Endocardite	__	(1-presente, 0-ausente)	Dt dia PO _____
Mediastinite	__	(1-presente, 0-ausente)	Dt dia PO _____
<i>Mediastinite: infecção esternal profunda envolvendo músculo, ossos e/ou mediastino requerendo intervenção operatória. Requer abertura operatória da ferida cirúrgica com os 3 critérios seguintes: 1.excisão do tecido ou exploração do mediastino; 2.cultura positiva; e 3.tratamento com antibiótico</i>			
Infecção da ferida torácica	__	(1-presente, 0-ausente)	Dt dia PO _____
<i>Infecção da ferida torácica: infecção envolvendo o local de toracotomia , com uma das 3 condições: 1 abertura da ferida com excisão do tecido; 2.culturas positivas e 3.tratamento com antibiótico.</i>			
Sepse	__	(1-presente, 0-ausente)	Dt dia PO _____
<i>Septicemia: requer hemocultura positiva</i>			
Outra infecção	__	(0-ausente, 1-ITU, 2-pulm, 3-outra)	Dt dia PO _____
Complicação neurológica	__	Não, 1-AVC, 2-isquemia transitória, 3-coma contínuo >24h, 4-novos eventos convulsivos no pós-operatório, 5- Disfunção neurocognitiva.	Dt dia PO _____
<i>AVC: déficit neurológico central pós-op &gt; 72h; Isquemia transitória: reversão &lt; 72h; Coma pós-operatório durando &gt;= 24 horas 2º. a encefalopatia anóxica/isquêmica e/ou metabólica ou a evento tromboembólico ou sangramento cerebral</i>			
Complicação pulmonar	__	0-Não, 1-ventilação prolongada, 2-embolia pulmonar, 3-pneumonia, 4-quilotórax, 5-lesão de nervosa frênico/laríngeo recorrente	Dt dia PO _____
<i>Ventilação prolongada: &gt; 24h pos-op; Embolia pulmonar: por cintilografia, TC ou angiograma; Pneumonia: cultura positiva do escarro, fluido traqueal ou lavado bronquial e/ou achados clínicos compatíveis com pneumonia. Pode incluir infiltrado pulmonar na radiografia de tórax</i>			

Complicação renal	___	0-Não, 1- insuficiência renal sem nova necessidade de diálise, 2- com nova necessidade de diálise.	Dt dia PO_____
Insuficiência renal: aumento da creatinina > 2 ou 2x a última creatinina ou nova necessidade de diálise			
Complicação vascular	___	0- não, 1- dissecção aórtica, 2- dissecção ilíaca/femoral, 3- isquemia aguda de membro	DT dia PO_____
IAM per operatório	___	0- não, 1- sim	DT dia PO_____
<i>IAM peroperatório &lt; 24h: aumento das enzimas (CKMB) &gt; 5x valor de referência, com ou sem nova onda q. Se &gt; 24h: um dos seguintes – 1.alteração evolutiva do segmento ST, 2.nova q em duas derivações contíguas, 3.BRE novo ou presumivelmente novo ou 4. CKMB &gt; 3x valor de referência</i>			
Bloqueio AV	___	0 –não , 1- sim	DT dia PO_____
<i>Qualquer bloqueio AV que necessite de marca passo definitivo antes da alta</i>			
Parada cardíaca	___	0- não, 1- sim	DT dia PO_____
<i>Fibrilação ventricular, TV com instabilidade hemodinâmica ou assistolia</i>			
Tamponamento cardíaco	___	0- não , 1- sim	Dt dia PO_____
<i>Fluido no espaço pericárdico comprometendo o enchimento cardíaco documentado ao ecocardiograma ou por hipotensão por compressão cardíaca</i>			
Fibrilação atrial	___	0-não 1- sim	Dt dia PO_____
<i>Nova FA ou flutter iniciado no pos-op necessitando de tratamento. Não inclui recorrência de FA pré-operatória.</i>			
Ins. Múltiplos órgãos	___	0-não, 1- sim	Dt dia PO_____
<i>Comprometimento de dois ou mais órgãos maiores.</i>			
Complicação TGI	___	0-não, 1- sangramento GI, 2-pancreatite, 3-colecistite, 4-isquemia mesenterica, 5-outras	Dt dia PO_____
<i>Sangramento GI que requer transfusão; pancreatite com lipase e amilase anormais requerendo sonda naso gástrica; colecistite requerendo colesistectomia ou drenagem; isquemia mesentérica requerendo exploração</i>			

DATA SAIDA: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Óbito: \_\_\_ (0-não, 1-sim)

Motivo óbito: \_\_\_\_\_

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
PRÉ-INFORMADO**

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais / HC-UFGM

**Você como paciente tem o direito de saber sobre sua participação neste estudo e de concordar ou não com ele após a leitura das informações abaixo.**

Título da pesquisa: “Avaliação dos mediadores inflamatórios sistêmicos após circulação extracorpórea com o uso de bomba centrífuga ou bomba de rolete em cirurgia de revascularização do miocárdio”.

Pesquisador responsável: Dr. Renato Braulio, CRMMG: 35426, Cirurgião Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFGM.

Recebi as seguintes orientações do pesquisador:

- 1- Este estudo tem o objetivo de analisar a resposta inflamatória sistêmica após circulação extracorpórea, medida por amostras sanguíneas colhidas durante o período de operação e no pós-operatório no primeiro dia de CTI.
- 2- A circulação extracorpórea é uma técnica utilizada para fazer a circulação do paciente durante a parada do coração nas cirurgias cardíacas.
- 3- Estou ciente que serão feitos exames não realizados de rotina no meu caso, mas que poderão ser úteis em meu tratamento e para o tratamento de outros pacientes futuros.
- 4- O pesquisador se compromete a alertar-me caso durante o estudo sejam encontradas alterações que possam me causar qualquer risco.
- 5- Estou ciente de que terei acesso, a qualquer tempo, às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa, além do esclarecimento de dúvidas.
- 6- Também estou ciente de que a qualquer momento, por qualquer razão, poderei retirar meu consentimento e deixar de participar da pesquisa, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu acompanhamento e tratamento clínico, e de que poderei recorrer ao Hospital das Clínicas em caso de eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.
- 7- Está garantida a guarda do sigilo profissional, conforme os preceitos do código de ética médica.

Eu, \_\_\_\_\_,  
RG número \_\_\_\_\_, registrado no Hospital das Clínicas da UFGM  
sob o número \_\_\_\_\_, concordo em participar dessa pesquisa.

Belo Horizonte, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_.

Assinatura do paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

