

Resposta inflamatória na circulação extracorpórea: estratégias terapêuticas

Inflammatory response to extracorporeal circulation: therapeutic strategies

Braulio Fortes Mesquita¹, Felipe Pereira da Silva Camargos², Giovanni Menezes Santos³, Vinícius Pereira de Souza⁴

RESUMO

O *by-pass* cardiopulmonar substitui temporariamente as funções do coração e pulmões durante a realização de cirurgias cardíacas. A exposição dos componentes sanguíneos à superfície não endotelial do circuito de circulação extracorpórea (CEC) constitui-se no principal responsável pela ativação da resposta inflamatória. Acredita-se que fatores humorais e celulares, incluindo citocinas pró-inflamatórias, sejam ativados durante o *by-pass* cardiopulmonar. As manifestações clínicas da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) incluem alterações cardíacas, respiratórias, renais, hepáticas e neurológicas, diátese hemorrágica e, eventualmente, falência orgânica múltipla. Diversas estratégias têm sido propostas para tratamento da SIRS, entre elas a administração de fármacos, modificações na técnica cirúrgica e otimização da técnica de perfusão.

Palavras-chave: Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica; Procedimentos Cirúrgicos Cardíacos; Circulação Extracorpórea; Inflamação; Reação de Fase Aguda.

ABSTRACT

Cardiopulmonary by-pass temporarily replaces the functions of the heart and lungs during cardiac surgery. The exposure of blood components to extra-corporeal circuit (ECC) synthetic surfaces is the mainly responsible for the inflammatory response activation. It is currently believed that cellular and humoral factors, including pro-inflammatory cytokines, may be activated during cardiopulmonary bypass. The clinical manifestations of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) include cardiac, respiratory, renal, hepatic, and neurological dysfunction, bleeding diathesis, and even multiple-system organ failure. Among the therapeutic maneuvers proposed to mitigate the consequences of SIRS include the administration of drugs, surgical techniques modifications and perfusion practice optimization.

Key words: Systemic Inflammatory Response Syndrome; Cardiac Surgical Procedures; Extracorporeal Circulation; Inflammation; Acute-Phase Reaction.

INTRODUÇÃO

Desde o século passado, as doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte nos Estados Unidos. Acometendo mais de 80 milhões de norte-americanos, foram responsáveis por mais de 7 milhões de procedimentos cirúrgicos em 2006.¹

¹ Anestesiologista do Hospital Mater Dei, Belo Horizonte - MG
² Anestesiologista do Hospital Mater Dei e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG - Brasil

³ Anestesiologista do Hospital Mater Dei, Belo Horizonte - MG. Especialista em Terapia Intensiva - AMIB

⁴ TSA/SBA. Coordenador do Serviço de Anestesiologia do Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, MG - Brasil. Especialista em Terapia Intensiva - AMIB

Instituição:

Trabalho realizado no Serviço de Anestesiologia do Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, MG - Brasil

Endereço para correspondência:

Braulio Fortes Mesquita
Rua dos Aimorés 1.983, 703, Lourdes
Belo Horizonte, MG - Brasil
CEP 30140-072
E-mail: braulioanestesia@gmail.com

Em 1953, John Gibbon realizou com sucesso a primeira cirurgia intracardiaca com circulação extracorpórea (CEC) para tratamento de paciente portadora de defeito do septo atrial.²

Desde então, inúmeros esforços de anesthesiologistas, cirurgiões e perfusionistas vêm sendo realizados na tentativa de reduzir a morbimortalidade desses procedimentos cirúrgicos. A cirurgia cardíaca e o *by-pass* cardiopulmonar permanecem, entretanto, associados a inúmeros eventos adversos, entre eles a resposta inflamatória sistêmica. Entre os fatores aos quais se tem atribuído a gênese da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) associada à CEC, destacam-se:

- Exposição dos componentes sanguíneos a superfícies sintéticas;
- súbita sobrecarga de fluidos no início da CEC;
- mudanças de temperatura corporal;
- fluxo sanguíneo não pulsátil;
- isquemia e reperfusão de órgãos;
- transfusão sanguínea;
- trauma cirúrgico.

As estratégias para limitação e tratamento da resposta inflamatória dividem-se em estratégias farmacológicas, modificações na técnica cirúrgica e modificações na técnica de perfusão. Este artigo objetiva discutir a fisiopatologia da resposta inflamatória sistêmica associada à CEC e as estratégias para a sua prevenção e tratamento.

FISIOPATOLOGIA DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA _____

A resposta inflamatória que se estabelece no organismo devido à CEC pode ser dividida, por motivos didáticos, em fase inicial, com seus componentes celulares e humorais, e fase tardia, que se estabelece como resultado da lesão tecidual após o período de isquemia-reperfusão e subsequente endotoxemia (Figura 1).

Fase Inicial:

A primeira fase de ativação da resposta inflamatória sistêmica associada à CEC inicia-se por meio do contato do sangue com o material sintético do circuito de CEC, provocando desequilíbrio no sistema hemostático, que favorece a ativação dos mecanis-

mos de coagulação. A fim de evitar a coagulação do sangue no aparelho de perfusão, torna-se imperiosa a administração de doses adequadas de heparina antes do início da CEC. O sangue heparinizado forma uma camada de proteínas que se adsorvem às paredes das cânulas do sistema.³ Essas proteínas, por sua vez, ativam vários sistemas humorais (contato, coagulação e fibrinólise) e celulares (células endoteliais, linfócitos, monócitos, neutrófilos e plaquetas).

Componentes celulares

Células endoteliais

As células endoteliais, embora não entrem em contato direto com o circuito de CEC, respondem às alterações das substâncias presentes no sangue, tais como: trombina, C5a, citocinas, interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral- α (FNT). Essas células também controlam o tônus e a permeabilidade vascular, mantêm o equilíbrio entre os sistemas de coagulação e fibrinólise e regulam o fluxo dos componentes celulares na resposta inflamatória.

A regulação local do tônus vascular é mediada pelo equilíbrio dinâmico entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores derivados do endotélio, como o óxido nítrico, prostaciclina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio, endotelina e tromboxano A₂. A CEC, com a liberação de citocinas e endotoxinas, pode alterar a capacidade do endotélio de responder aos hormônios circulantes e autacóides.⁵ Estudos experimentais evidenciam que os mediadores inflamatórios, como o IL-1 β , FNT- α e endotoxinas, promovem disfunção reversível do relaxamento endotelial, criando um estado conhecido como “endotélio atordoado”^{6,7,8}. O papel preditor de mortalidade de dosagens pré-operatórias do receptor solúvel do fator de necrose tumoral, o receptor sTNF-R1, considerado marcador inflamatório mais fiel que o próprio FNT- α , também já foi comprovado.⁹

Leucócitos

Os leucócitos, embora com a contagem reduzida inicialmente pela hemodiluição da CEC, aumentam em número absoluto e atividade durante e após a CEC.

Os neutrófilos são ativados e liberam enzimas citotóxicas, como a elastase neutrofílica, a mie-

loperoxidase e os lisossomas. Essas enzimas são capazes de produzir radicais livres, peróxido de hidrogênio e grupos ácidos.¹⁰ Os neutrófilos são ativados predominantemente por componentes do sistema de complemento (C3a e C5a), fator XII e callicreína.^{11,12} Também são estimulados por citocinas pró-inflamatórias, trauma, isquemia-reperfusão e presença de bactérias. A agregação dos neutrófilos ao endotélio pode causar oclusão microvascular e isquemia tecidual. Pode ocorrer migração dos neutrófilos para o compartimento intersticial, com consequente liberação de conteúdo citotóxico, o que causa aumento de permeabilidade microvascular, edema intersticial, trombose e morte celular.¹³ Tais eventos podem acometer pulmões, coração e outros tecidos.¹⁴

Os monócitos são também ativados durante a CEC, porém tardiamente, produzindo IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8.¹⁵ Além disso, contribuem para a hemostasia isoladamente e em conjunção com as plaquetas.

A CEC desencadeia linfopenia generalizada, três a sete dias após a cirurgia. A resposta imune celular fica prejudicada, o que aumenta o risco de infecções.¹⁶

As plaquetas sofrem ativação pela CEC, com consequente redução do seu número e função, entre 30 e 50%. Essa alteração deve-se à hemodiluição e ao consumo de plaquetas, que é provocado por destruição mecânica, adesão ao circuito de CEC e sequestro em órgãos.¹⁷ Algumas plaquetas liberam substâncias vasoativas e proteínas pró-coagulantes. Como resultado final, a população plaquetária torna-se altamente heterogênea, com subsequente trombocitopenia e aumento do tempo de sangramento.

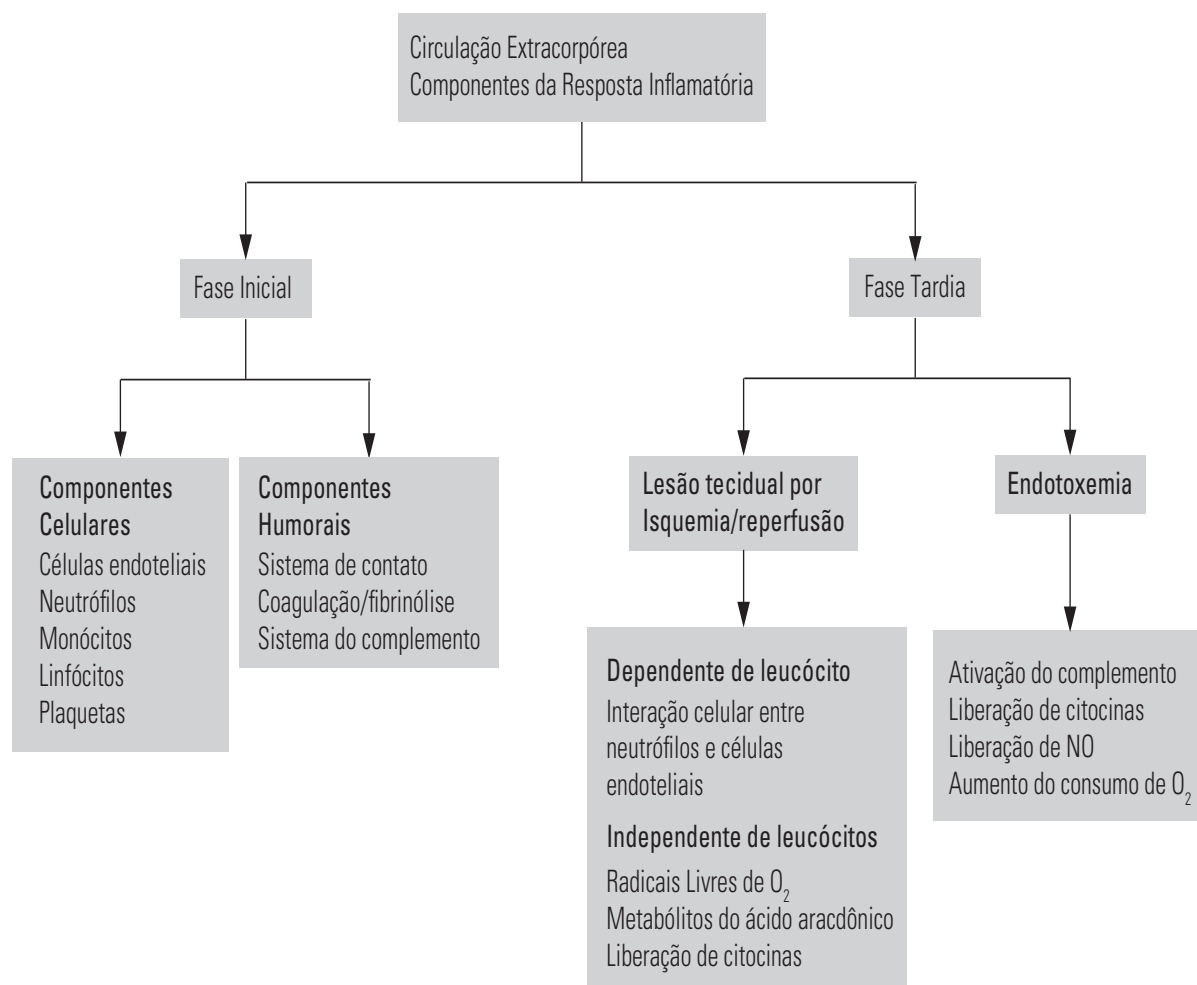


Figura 1 - Componentes da resposta inflamatória na CEC.

FONTE: Adaptado de Warren *et al.*⁷³

Sistema de contato

O sistema de contato é constituído por quatro proteínas plasmáticas principais: fator XII, XI, pré-caliceína e cininogênio de alto peso molecular (CAPM). Na presença de pré-caliceína e CAPM, o fator XII é clivado em fatores XIIIa e XIIIf. O fator XIIIa ativa o fator XIa, o que inicia a via intrínseca da coagulação. O fator XIIIa ativa também o CAPM para formar bradicinina e peptídeo vasoativo, que causam vasodilatação e hipotensão. A caliceína é formada a partir da clivagem da pré-caliceína pelo fator XIIIa e provoca ativação dos neutrófilos, fibrinólise.^{18,19}

Sistema de coagulação e fibrinólise

O sistema de coagulação é tradicionalmente dividido em vias extrínseca e intrínseca, sendo que estas compartilham uma via comum que determina a formação de um coágulo de fibrina insolúvel, por meio da formação de trombina. Acreditava-se inicialmente que a ativação da cascata de coagulação durante a CEC baseava-se na via intrínseca, a partir da adsorção e ativação do fator XII às cânulas do circuito. Entretanto, pacientes com deficiência genética de fator XII ainda são capazes de gerar trombina após exposição à CEC. Isto sugere que exista também a participação da via extrínseca da coagulação pela formação de fator tecidual em resposta ao estímulo inflamatório.^{20,21}

A trombina representa o produto final da cascata da coagulação e catalisa a formação de fibrina por meio do fibrinogênio, promovendo a sustentação estrutural ao tampão plaquetário. A fibrinólise, por meio da formação de plasmina, separa o fibrinogênio e a fibrina e permite a dissolução do coágulo e o retorno do fluxo sanguíneo normal.

A interação entre heparina e protamina também é capaz de ativar a resposta inflamatória, seja por meio de ativação do sistema de complemento, liberação de histamina, produção de tromboxano e óxido nítrico ou formação de anticorpos.²²

O equilíbrio delicado entre os fatores pró e anticoagulantes está profundamente alterado durante a circulação extracorpórea. A ativação dos sistemas pró-coagulantes determina a utilização de heparina a fim de evitar a coagulação imediata do sangue em contato com o aparelho de circulação. A ativação do sistema de fibrinólise parece favorecer a coagulopatia que esses pacientes apresentam durante o pós-operatório.²³

Sistema do complemento

O sistema do complemento, representado por aproximadamente 35 proteínas plasmáticas e de membrana, também é ativado durante a circulação extracorpórea. Esse sistema amplifica a resposta inflamatória e funciona como um “complemento” à resposta imunológica mediada por anticorpos. O produto final da ativação do complemento é o “complexo de ataque à membrana”, capaz de provocar lise osmótica e morte celular. A ativação do sistema de complemento leva ao estado de alteração da permeabilidade vascular e à queda do tônus vasomotor (hipotensão).¹²

O sistema do complemento pode ser ativado por três vias diferentes: clássica, alternativa e de adesão da lecitina a resíduos de manose (presentes na superfície de microrganismos). Acredita-se que a exposição do sangue aos componentes sintéticos do circuito de CEC seja capaz de ativar a cascata do complemento por via alternativa, a qual representa a principal forma de ativação desse sistema durante a CEC. A via de ativação clássica necessita da formação de complexos antígeno-anticorpo para seu início e os possíveis responsáveis pela ativação dessa via são os complexos heparina-protamina; as endotoxinas liberadas pela flora intestinal; e a ativação direta de C1 pelo fator XIIIa do sistema de contato.²² Desta maneira, a ativação do sistema de complemento desempenha importante papel na lesão tecidual observada em cirurgias cardíacas.

Fase tardia

A segunda fase da resposta inflamatória sistêmica associada à CEC relaciona-se com a isquemia-reperusão dos diversos órgãos e sistemas e com endotoxinas.

Durante a CEC, o pinçamento aórtico remove sangue do coração e pulmões. Esses órgãos tornam-se isquêmicos e são reperfundidos após a liberação desse clamp. A fase isquêmica causa lesão endotelial e ativação de neutrófilos. São também produzidos radicais livres de oxigênio, prostaciclina e citocinas inflamatórias.¹⁴

A reintrodução do oxigênio com a reperfusão aumenta a toxicidade dos radicais livres de oxigênio, com a consequente lesão celular.¹²

As endotoxinas são também consideradas de muita importância na geração da SRIS. A vasoconstrição esplâncnica que acompanha a CEC favorece a translocação bacteriana e consequente endotoxemia.²⁴

ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS

Corticosteroides

O primeiro relato evidenciando benefícios na administração de corticosteroides em cirurgia cardíaca foi publicado em 1966.²⁵ Desde então, inúmeros estudos foram publicados, com resultados muitas vezes antagônicos. A metilprednisolona e a dexametasona constituem-se nos fármacos mais comumente utilizados.

Os corticoides protegem a integridade das células miocárdicas e pulmonares e reduzem o desvio de fluidos entre compartimentos.²⁶ Eles reduzem a expressão de moléculas de adesão endotelial e inibem a injúria tissular mediada por neutrófilos, além de atenuar a ativação do sistema complemento e reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias.^{27,28,29,30}

Os corticosteroides efetivamente reduzem a ativação celular e os níveis séricos dos marcadores de resposta inflamatória. As repercussões clínicas da administração desses fármacos mostram, no entanto, resultados conflitantes. Toft *et al.*³¹ e Fillinger *et al.*³² demonstraram redução na dosagem dos marcadores de resposta inflamatória sistêmica, mas sem correlação com desfechos clínicos. Kawanura *et al.*³³ avaliaram os efeitos da metilprednisolona em cirurgia cardíaca e evidenciaram melhora do índice cardíaco e da pressão capilar pulmonar nos pacientes tratados com esteroides, mas sem diferença em relação a suporte inotrópico farmacológico. Halonen *et al.*³⁴ demonstraram a redução da incidência de fibrilação atrial (FA) pós-operatória com o uso de dexametasona; esse estudo não menciona os efeitos da hiperglicemia ou uso da administração de insulina, que também podem influenciar a incidência de FA. Chaney²⁶ revisou uma série de pesquisas sobre metilprednisolona e concluiu que em grande parte dos trabalhos poucos indivíduos foram alocados e que em muitos estudos não houve padronização de condutas (técnica anestésica, estratégia ventilatória e técnica de perfusão). Outro autor estudando o uso da dexametasona encontrou redução dos marcadores de resposta inflamatória, mas sem benefício clínico (proteção contra injúria de órgãos abdominais). Contrariamente, os pacientes que receberam dexametasona tiveram tempo de ventilação mecânica mais longo e hiperglicemia precoce em relação ao controle.³⁵ Em revisão publicada na Cochrane, concluiu-se que não há evidência suficiente na literatura para recomendar a administração profilática rotineira de corticosteroides em pacientes pediátricos.³⁶

Apesar da administração de corticosteroides comprovadamente reduzirem os níveis de mediadores pró-inflamatórios séricos, tal observação não se traduziu em melhora clínica. Contrariamente, muitos estudos demonstraram evolução desfavorável dos pacientes tratados com esses fármacos. A utilização rotineira e indiscriminada de corticoides em cirurgia cardíaca não pode ser recomendada.

Inibidores de protease sérica (aprotinina)

Com o objetivo de atenuar os efeitos deletérios da CEC, os fármacos antifibrinolíticos, análogos de lisina e aprotinina foram introduzidos na prática clínica.³⁷ A aprotinina é um inibidor de proteases séricas de amplo espectro. Reduz o sangramento relacionado à cirurgia cardíaca, a necessidade de hemotransfusão e pode atenuar a resposta inflamatória sistêmica relacionada ao *by-pass* cardiopulmonar.³⁸

Mangano *et al.*^{39,40}, entretanto, publicaram estudo observacional em 2006, ressaltando o aumento da incidência de insuficiência renal, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com a administração de aprotinina. A seguir, em outubro de 2007, pesquisadores do *Ottawa Health Institute* interromperam precocemente um estudo com fármacos antifibrinolíticos (*Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial - BART*), uma vez que os resultados preliminares indicavam aumento do risco de morte em 50% com o uso de aprotinina, em comparação às duas outras substâncias estudadas (ácido épsilon-aminocaproico [AEAC] e ácido tranexâmico [AT]).⁴¹ A divulgação de tais resultados levou a *Food and Drug Administration* (FDA) a suspender a comercialização da aprotinina até que mais dados sobre a segurança do produto fossem avaliados.

Grilich *et al.*⁴² compararam o AEAC à aprotinina e destacaram a eficácia dos dois fármacos em reduzir os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias. O AEAC foi administrado de acordo com o seguinte protocolo: 100 mg.kg⁻¹ (ataque), 5 g (CEC) e 30 mg.kg⁻¹.h⁻¹ (manutenção).

Antioxidantes

A produção de radicais livres de oxigênio (peróxido de oxigênio, superóxido de oxigênio e radi-

cal hidroxila) ocorre durante e após o término do *by-pass* cardiopulmonar, assim como com a reperfusão dos tecidos isquêmicos. As substâncias antioxidantes do hospedeiro são depletadas presumivelmente por consumo pelos radicais livres. Quando a produção de radicais livres de oxigênio suplanta o total de antioxidantes plasmáticos, têm-se como resultado o início, a perpetuação e a amplificação da SIRS. O resultado final é a lesão celular, especialmente da célula miocárdica.⁴³

Entre os possíveis agentes que se contrapõem aos radicais livres derivados do oxigênio, incluem-se α -tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C) e alopurinol. A suplementação exógena de tais substâncias previamente à cirurgia poderia prevenir a queda dos níveis de antioxidantes e, teoricamente, evitar o aumento dos radicais livres nos pacientes submetidos à CEC. Estudos em modelos animais demonstraram redução da resposta inflamatória em consequência do uso de antioxidantes.⁴⁴ Estudos clínicos em humanos, entretanto, não obtiveram os mesmos resultados, uma vez que não houve interferência nos desfechos clínicos pesquisados.⁴⁵

Inibidores do complemento

Os inibidores do complemento são capazes de reduzir a injúria miocárdica e a incidência de déficits cognitivos em pacientes submetidos à CEC.⁴⁶ Os dados atuais sugerem que os anticorpos monoclonais antiC₅ (pexelizumab) poderão, futuramente, vir a compor o arsenal terapêutico para tratamento da resposta inflamatória associada à CEC.⁴⁷

Inibidores da fosfodiesterase

Os inibidores de fosfodiesterase possuem ação inotrópica positiva e vasodilatadora, sendo amplamente utilizados em pacientes portadores de falência ventricular e hipertensão pulmonar.⁴⁸

Recentemente, demonstrou-se que a milrinona reduz a produção das citocinas pró-inflamatórias em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM). Os resultados de estudos experimentais em animais e pequenos ensaios clínicos sugerem que a milrinona poderia reduzir a resposta inflamatória associada à CEC. Esse efeito ainda necessita ser validado por estudos mais consistentes.^{49,50}

Opioides

A anestesia geral balanceada empregando-se a morfina ou fentanil tem sido amplamente avaliada. Murphy *et al.* enfatizaram que a administração de 40 mg de morfina suprime a produção de mediadores inflamatórios e reduz a incidência de febre no pós-operatório. Adicionalmente, promove analgesia de melhor qualidade, sem prolongar o tempo para extubação traqueal ou a alta do centro de terapia intensiva (CTI).^{51,52}

MODIFICAÇÕES NA TÉCNICA CIRÚRGICA

Cirurgia cardíaca sem circulação extracorpórea

A revascularização do miocárdio dispensa a abertura das câmaras cardíacas e permite a realização da cirurgia sem CEC, abolindo grande parte dos eventos adversos do *by-pass* cardiopulmonar.⁵³ Inúmeros estudos publicados nos últimos 10 anos demonstraram que a CRVM sem CEC diminuiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias, reduziu a contagem de monócitos e macrófagos e inibiu a ativação do sistema complemento.^{54,55}

Nathoe *et al.*, todavia, ao compararem pacientes submetidos à cirurgia com e sem CEC, não constataram diferença significativa em relação aos principais desfechos clínicos (morte, IAM, AVC e reoperação). A maioria dos pacientes selecionados para este estudo foram considerados de baixo risco.⁵⁶ Existe, portanto, a necessidade de se fazer o seguinte questionamento: pacientes considerados de alto risco também se beneficiam da cirurgia sem CEC?

Rastan *et al.* publicaram pesquisa envolvendo 638 pacientes submetidos à CRVM de emergência. A cirurgia sem CEC resultou em diminuição de sangramento e hemotransfusão, baixa incidência de suporte inotrópico, tempo de ventilação mecânica mais curto, baixa incidência de AVC e redução do tempo de internação no CTI.⁵⁷ Apesar de inúmeros trabalhos publicados sobre o assunto, a literatura carece de estudos direcionados para subgrupos específicos (portadores de disfunção ventricular grave, insuficiência renal, doença pulmonar, octogenários) e que façam correlação entre a redução de marcadores de resposta inflamatória, com melhoria de resultados clínicos.^{58,59}

MODIFICAÇÕES NA TÉCNICA DE PERFUSÃO

O *by-pass* cardiopulmonar consiste na exclusão do coração e pulmões em relação à grande circulação, o que pode ser obtido por meio da instalação da CEC. As bombas do tipo centrífugas foram associadas à baixa incidência de agregação plaquetária e hemólise, resposta inflamatória menos proeminente e redução de sangramento e hemotransfusão. Tais benefícios, entretanto, não foram corroborados por grandes estudos em humanos.⁶⁰

O sangue proveniente dos aspiradores cirúrgicos contém lipídeos, fragmentos ósseos e debris celulares, os quais podem exacerbar a resposta inflamatória sistêmica e a disfunção microcirculatória. O sangue em contato com superfícies não endoteliais e tecidos lesionados, como o sangue presente nos espaços pleural e pericárdico, é rico em substâncias ativadoras da cascata da inflamação. Com o objetivo de reduzir a resposta inflamatória, a reinfusão do sangue exposto às superfícies pleural e mediastinal, sem processamento prévio, deve ser evitada.⁶¹⁻⁶³

Temperatura

Ao final da década de 60, a realização de hipotermia durante a CEC tornou-se prática rotineira devido à diminuição do consumo de oxigênio atribuída à queda do metabolismo celular. Nos últimos 20 anos, diversos centros especializados conduziram estudos comparando a consagrada técnica de perfusão em hipotermia com perfusão em normotermia, embora o conceito de “normotermia” seja diferente entre os diversos investigadores.⁶⁴

A realização de CEC em hipotermia reduz a liberação de marcadores de resposta inflamatória, mas não a abole integralmente.⁶⁵ Em estudo prospectivo randomizado, Grigore *et al.* descreveram que a hipotermia em 30°C não promove proteção neurológica adicional em relação à temperatura de 35°C.⁶⁶

A temperatura ideal durante a fase de *by-pass* cardiopulmonar permanece indefinida e deve ser baseada em objetivos fisiológicos. Em contrapartida, a limitação da temperatura a 37°C durante a fase de aquecimento precisa ser respeitada, visto que a hipertermia está associada à lesão neurológica.⁶¹

Circuitos recobertos de heparina

A primeira descrição dos circuitos recobertos de heparina (CRH) data de 1963, quando Gott *et al.* relataram a ligação iônica da heparina ao circuito CEC.⁶⁷ Desde então, comprovou-se que a heparinização dos circuitos inibe a ativação do sistema de contato, do complemento e dos neutrófilos, reduz a liberação de citocinas pró-inflamatórias e melhora a função plaquetária.^{68,69}

Estudo multicêntrico envolvendo pacientes de alto risco para cirurgia cardíaca realçou a redução no tempo de internação hospitalar e de CTI, além de baixa incidência de disfunção pulmonar e renal em pacientes operados com circuitos recobertos de heparina.⁷⁰

Mangoush *et al.* publicaram metanálise em 2007 mostrando que os CRHs reduzem a incidência de hemotransfusão, a necessidade de reesternotomia, a duração da ventilação mecânica e o tempo de internação global e no CTI.⁷¹

Os CRHs são materiais de alto custo, cujo emprego rotineiro ainda não é adotado na maior parte dos centros especializados dos Estados Unidos.⁷²

Filtro de leucócitos

A ativação dos leucócitos, especialmente dos neutrófilos, desempenha importante papel na reação inflamatória relacionada ao *by-pass* cardiopulmonar. Pesquisas experimentais e ensaios clínicos têm sido realizados para estudar a colocação de filtros de leucócitos em diferentes locais do circuito de CEC, incluindo a linha arterial, a linha venosa, o circuito de cardioplegia, o reservatório de cardiectomia, além de combinações de estratégias.

Foi pesquisado também sobre o momento ideal para filtração durante a cirurgia, bem como a que temperatura o processo deveria ocorrer. Embora haja elevado número de trabalhos sobre o tema, a maioria falhou em demonstrar benefício real com o uso dessa tecnologia. Existem dados que sugerem que possa haver algum benefício para alguns subgrupos de pacientes, como os portadores de disfunção renal. Entretanto, mais estudos são necessários para que se recomende a utilização rotineira dos filtros de leucócitos.⁷³

Hemofiltração

Hemofiltração é um processo que utiliza ultrafiltração (UF) para remover fluidos e substâncias de baixo peso molecular do plasma, a partir da geração de um gradiente de pressão hidrostática.⁷⁴ A ultrafiltração convencional (UFC) é aquela que ocorre durante a CEC e não pode ser continuada após o término da mesma. Contrariamente, a ultrafiltração modificada (UFM) inicia-se logo após o término do *by-pass* cardiopulmonar.⁷⁵

Inicialmente introduzida para pacientes com insuficiência renal crônica e para corrigir acúmulo de água no extravascular, a UF mostrou-se eficaz em reduzir a resposta inflamatória associada à CEC. O uso de hemoconcentrador é capaz de remover substâncias pró-inflamatórias durante a CEC (FNT- α , IL-1, IL-6, IL-8 e mieloperoxidasas) e reduz as concentrações de citocinas no pós-operatório.⁷⁶

O *priming* necessário para início da CEC resulta em importante hemodiluição, principalmente na população pediátrica. Entre os benefícios da hemofiltração em pacientes pediátricos, especialmente da UFM, incluem-se: aumento do hematócrito, melhora da performance ventricular e redução de sangramento.⁷⁷

Posteriormente, comprovou-se que a UFM também reduz a taxa de complicações de pacientes adultos. Luciani *et al.*⁷⁵ salientaram que a UFM resultou em baixa incidência de complicações respiratórias, neurológicas e gastrointestinais e menos necessidade de hemotransfusão. Em 2006, estudos prospectivos randomizados sobre UF foram avaliados por metanálise, que acentuou redução de sangramento pós-operatório e menos necessidade de hemotransfusão em pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca.⁷⁴

CONCLUSÃO

A inflamação é uma resposta inespecífica dos tecidos vascularizados às agressões e representa um mecanismo de autodefesa. Independentemente da etiologia, a resposta inflamatória leva à ativação de componentes celulares e humorais, os quais amplificam e perpetuam o processo inflamatório. Apesar da finalidade protetora, frequentemente torna-se exagerada e agrava o dano àquele que deveria proteger. A CEC resulta em resposta inflamatória

com hora marcada e pode desencadear lesões em diversos órgãos e tecidos. A disfunção orgânica, na maior parte dos casos, é transitória e autolimitada. Em alguns pacientes, entretanto, resulta em graves complicações. Inúmeros métodos terapêuticos têm sido pesquisados na tentativa de se reduzir a morbimortalidade associada à reação inflamatória da CEC. Apesar de todo o esforço no desenvolvimento e da melhoria das estratégias terapêuticas, nenhum método, isolado ou em associação, mostrou-se totalmente eficaz em combater a resposta inflamatória relacionada à CEC.

REFERÊNCIAS

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb; 121(7):e46-e215.
2. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954; 37:171-85.
3. Edmunds LH Jr. Why cardiopulmonary bypass makes patients sick: strategies to control the blood-synthetic surface interface. *Adv Card Surg*. 1995; 6:131-67.
4. Hill GE, Whitten CW. The role of the vascular endothelium in inflammatory syndromes, atherogenesis, and the propagation of disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997; 11:316-21.
5. Knowles RG, Merrett M, Salter M, Moncada S. Differential induction of brain, lung and liver nitric oxide synthase by endotoxin in the rat. *Biochem J*. 1990; 270:833-6.
6. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation*. 1997; 96:3042-7.
7. Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P. Endothelial "stunning" following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovasc Res*. 1996; 32:822-9.
8. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M *et al.* Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*. 2000; 102:994-9.
9. Gelape CL, Sanches MD, Teixeira AL, Teixeira MM, Bráulio R, Pinto IF *et al.* Preoperative plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor type I (sTNF-RI) predicts adverse events in cardiac surgery. *Cytokine*. 2007; 38:90-5.
10. Chenoweth DE, Hugli TE. Demonstration of specific C5a receptor on intact human polymorphonuclear leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978; 75:3943-7.
11. Day JR, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg*. 2005; 3:129-40.
12. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997; 112:676-92.

13. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*. 2001; 94(6):1133-8.
14. Ng CS, Wan S, Arifi AA, Yim AP. Inflammatory response to pulmonary ischemia-reperfusion injury. *Surg Today*. 2006; 36:205-14.
15. Chung JH, Gikakis N, Rao AK, Drake TA, Colman RW, Edmunds LH Jr. Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1996; 93:2014-8.
16. Roth JA, Golub SH, Cukingnan RA, Brazier J, Morton DL. Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1981; 31:350-6.
17. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP, Alexander JC, Caprini JA. Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thromb Haemost*. 1988; 59:62-7.
18. Colman RW. Surface-mediated defense reactions. The plasma contact activation system. *J Clin Invest*. 1984; 73:1249-53.
19. Sainz IM, Pixley RA, Colman RW. Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: from protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology. *Thromb Haemost*. 2007; 98:77-83.
20. Burman JF, Chung HI, Lane DA, Philippou H, Adami A, Lincoln JC. Role of factor XII in thrombin generation and fibrinolysis during cardiopulmonary bypass. *Lancet*. 1994; 344:1192-3.
21. Boyle EM Jr, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63:277-84.
22. Carr JA, Silverman N. The heparin-protamine interaction. A review. *J Cardiovasc Surg*. 1999; 40:659-66.
23. McGilvray ID, Rotstein OD. Role of the coagulation system in the local and systemic inflammatory response. *World J Surg*. 1998; 22:179-86.
24. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PG, Hoek FJ, van Deventer SJ, Sturk A, Stoutenbeek CP, Tytgat GN, Wildevuur CR, Eysman L. Intestinal permeability, circulating endotoxin, and postoperative systemic responses in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996; 10:187-94.
25. Replogle RL, Gazzaniga AB, Gross RE. Use of corticosteroids during cardiopulmonary bypass: possible lysosome stabilization. *Circulation*. 1966; 33:186-92.
26. Chaney MA. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass : a review of clinical investigations. *Chest*. 2002; 121:921-31.
27. von Spiegel T, Giannaris S, Wietasch GJ, Schroeder S, Buhre W, Schorn B, Hoeft A. Effects of dexamethasone on intravascular and extravascular fluid balance in patients undergoing coronary bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002; 96:827-34.
28. Tennenberg SD, Bailey WW, Cotta LA, Brodt JK, Solomkin JS. The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *Surgery*. 1986; 100:134-42.
29. Kawamura T, Inada K, Nara N, Wakusawa R, Endo S. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med*. 1999; 27:545-8.
30. El Azab SR, Rosseel PM, de Lange JJ, Groeneveld AB, van Strik R, van Wijk EM, Scheffer GJ. Dexamethasone decreases the pro- to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2002; 88:496-501.
31. Toft P, Christiansen K, Tonnesen E, Nielsen CH, Lillevang S. Effect of methylprednisolone on the oxidative burst activity, adhesion molecules and clinical outcome following open heart surgery. *Scand Cardiovasc J*. 1997; 31:283-8.
32. Fillinger MP, Rassias AJ, Guyre PM, Sanders JH, Beach M, Pahl J, Watson RB, Whalen PK, Yeo KT, Yeager MP. Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002; 16:163-9.
33. Kawamura T, Inada K, Okada H, Okada K, Wakusawa R. Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth*. 1995; 42:399-403.
34. Halonen J, Halonen P, Jarvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M *et al*. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297:1562-7.
35. Morariu AM, Loef BG, Aarts LP, Rietman GW, Rakhorst G, van Oeveren W, Epema AH. Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury. *Chest*. 2005; 128:2677-87.
36. Robertson-Malt S, Afrane B, El Barbary M. Prophylactic steroids for pediatric open heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; 4:CD005550.
37. Ambrus JL, Schimert G, Lajos TZ, Ambrus CM, Mink IB, Lassman HB, Moore RH, Melzer J. Effect of antifibrinolytic agents and estrogens on blood loss and blood coagulation factors during open heart surgery. *J Med*. 1971; 2:65-81.
38. Hill GE, Pohorecki R, Alonso A, Rennard SI, Robbins RA. Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1996; 83:696-700.
39. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2006; 354:353-65.
40. Mangano DT, Rieves RD, Weiss KD. Judging the safety of aprotinin. *N Engl J Med*. 2006; 355:2261-2.
41. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM *et al*. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008; 358:2319-31.
42. Greilich PE, Brouse CF, Whitten CW, Chi L, Dimaio JM, Jessen ME. Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces proinflammatory cytokine levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126:1498-503.
43. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002; 97:215-52.
44. Klein HH, Pich S, Lindert S, Nebendahl K, Niedmann P, Kreuzer H. Combined treatment with vitamins E and C in experimental myocardial infarction in pigs. *Am Heart J*. 1989; 118:667-73.

45. Coetzee A, Roussouw G, Macgregor L. Failure of allopurinol to improve left ventricular stroke work after cardiopulmonary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996; 10:627-33.
46. Sherman SK, Fitch JC, Nussmeier NA, Chen JC, Rollins SA, Mojicik CF, *et al.* Impact of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, on total mortality and adverse cardiovascular outcomes in cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77:942-9.
47. Smith PK, Carrier M, Chen JC, Haverich A, Levy JH, Menasche P *et al.* Effect of pexelizumab in coronary artery bypass graft surgery with extended aortic cross-clamp time. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82:781-8.
48. Monrad ES, Baim DS, Smith HS, Lanoue AS, Milrinone, dobutamine, and nitroprusside: comparative effects on hemodynamics and myocardial energetics in patients with severe congestive heart failure. *Circulation.* 1986; 73:III168-74.
49. Yamaura K, Okamoto H, Akiyoshi K, Irita K, Taniyama T, Takahashi S. Effect of low-dose milrinone on gastric intramucosal pH and systemic inflammation after hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001; 15:197-203.
50. Mollhoff T, Loick HM, Van Aken H, Schmidt C, Rolf N, Tjan TD, Asfour B, Berendes E. Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology.* 1999; 90:72-80.
51. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS *et al.* Morphine-based cardiac anesthesia provides superior early recovery compared with fentanyl in elective cardiac surgery patients. *Anesth Analg.* 2009; 109:311-9.
52. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. The effects of morphine and fentanyl on the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 2007; 104: 1334-42.
53. Chassot PG, van der Linden P, Zaugg M, Mueller XM, Spahn DR. Off-pump coronary artery bypass surgery: physiology and anaesthetic management. *Br J Anaesth.* 2004; 92:400-13.
54. Raja SG, Berg GA. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence. *J Card Surg.* 2007; 22:445-55.
55. Heijmans JH, Liem KS, Damoiseaux GM, Maessen JG, Roekaerts PM. Pulmonary function and inflammatory markers in patients undergoing coronary revascularisation with or without cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 2007; 62:1233-40.
56. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW, Suyker WJ, Diephuis JC, van Boven WJ *et al.* A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2003; 348:394-402.
57. Rastan AJ, Eckenstein JI, Hentschel B, Funkat AK, Gummert JF, Doll N *et al.* Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest strategies. *Circulation.* 2006; 114:1477-85.
58. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005; 102:188-203.
59. Bainbridge D, Martin J, Cheng D. Off pump coronary artery bypass graft surgery versus conventional coronary artery bypass graft surgery: a systematic review of the literature. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005; 9:105-11.
60. Andersen KS, Nygreen EL, Grong K, Leirvaag B, Holmsen H. Comparison of the centrifugal and roller pump in elective coronary artery bypass surgery—a prospective, randomized study with special emphasis upon platelet activation. *Scand Cardiovasc J.* 2003; 37:356-62.
61. Shann KG, Likosky DS, Murkin JM, Baker RA, Baribeau YR, DeFoe GR *et al.* An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132:283-90.
62. De Somer F. Optimal versus suboptimal perfusion during cardiopulmonary bypass and the inflammatory response. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 13:113-7.
63. Murphy GS, Hessel EA 2nd, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth Analg.* 2009; 108:1394-417.
64. Cook DJ. Changing temperature management for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1999; 88:1254-71.
65. Menasche P, Peynet J, Haeflner-Cavaillon N, Carreno MP, de Chaumaray T, Dillisse V *et al.* Influence of temperature on neutrophil trafficking during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1995; 92:II334-40.
66. Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, Reves JG, Blumenthal JA, White WD *et al.* Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology.* 2001; 95:1110-9.
67. Gott VL, Whiffen JD, Dutton RC. Heparin bonding on colloidal graphite surfaces. *Science.* 1963; 142:1297-8.
68. Mollnes TE, Videm V, Gotze O, Harboe M, Oppermann M. Formation of C5a during cardiopulmonary bypass: inhibition by precoating with heparin. *Ann Thorac Surg.* 1991; 52:92-7.
69. Ovrum E, Fosse E, Mollnes TE, Am Hølen E, Tangen G, Abdelnoor M *et al.* Complete heparin-coated cardiopulmonary bypass and low heparin dose reduce complement and granulocyte activation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996; 10:54-60.
70. Ranucci M, Mazzucco A, Pessotto R, Grillone G, Casati V, Porreca L *et al.* Heparin-coated circuits for high-risk patients: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 1999; 67:994-10.
71. Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S, Kinross J, Hayward M, Bartolozzi F *et al.* Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their effect on clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31:1058-69.
72. Mejak BL, Stammers A, Rauch E, Vang S, Viessman T. A retrospective study on perfusion incidents and safety devices. *Perfusion.* 2000; 15:51-61.

73. Warren O, Alexiou C, Massey R, Leff D, Purkayastha S, Kinross J *et al.* The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31:665-76.
 74. Boodhwani M, Williams K, Babaev A, Gill G, Saleem N, Rubens FD. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30:892-7.
 75. Luciani GB, Menon T, Vecchi B, Auriemma S, Mazzucco A. Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. *Circulation.* 2001; 104:1253-9.
 76. Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhe P, Safran D. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. *Anesthesiology.* 1994; 81:1181-9.
 77. Groom RC, Froebe S, Martin J, Manfra MJ, Cormack JE, Morse C *et al.* Update on pediatric perfusion practice in North America: 2005 survey. *J Extra Corpor Technol.* 2005; 37:343-50.
-