

ULTRAFILTRAÇÃO MODIFICADA
REVASCULARIZAÇÃO CIRÚRGICA DO MIOCÁRDIO
DE PARÂMETROS CLÍNICOS E INFLAMATÓRIOS

**ULTRAFILTRAÇÃO MODIFICADA EM PACIENTES SUBMETIDOS A
REVASCULARIZAÇÃO CIRÚRGICA DO MIOCÁRDIO: AVALIAÇÃO
DE PARÂMETROS CLÍNICOS E INFLAMATÓRIOS**

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da FCM/UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia, área de Pesquisa Experimental da aluna, **Anali Galluce Torina**, RA: 027379.
Campinas, 15 de abril de 2010.



Prof. Dr. Orlando Petrucci Junior
Orientador

ORIENTADOR: PROF. DR.

**CAMPINAS
UNICAMP
2010**

Anali Galluce Torina

**ULTRAFILTRAÇÃO MODIFICADA EM PACIENTES SUBMETIDOS A
REVASCULARIZAÇÃO CIRÚRGICA DO MIOCÁRDIO: AVALIAÇÃO
DE PARÂMETROS CLÍNICOS E INFLAMATÓRIOS**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-
Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para Obtenção do título de Mestre
em Cirurgia

ORIENTADOR: PROF. DR. ORLANDO PETRUCCI JÚNIOR

CAMPINAS

UNICAMP

2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

| | |
|-------|---|
| T632u | <p style="text-align: center;">Torina, Anali Galluce</p> <p>Ultrafiltração modificada em pacientes submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio: avaliação de parâmetros clínicos e inflamatórios / Anali Galluce Torina. Campinas, SP : [s.n.], 2010.</p> <p style="text-align: center;">Orientadores: Orlando Petrucci Júnior</p> <p style="text-align: center;">Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.</p> |
|-------|---|

Título em inglês: Modified ultrafiltration in patients undergoing coronary artery bypass grafting: Evaluation of clinical and inflammatory

Keywords: • Ultrafiltration
• Cytokines
• Blood, extracorporeal circulation

Titulação: Mestre em Cirurgia

Área de concentração: Cirurgia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Orlando Petrucci Júnior

Prof. Dr. Walter José Gomes

Prof. Dr. Domingo Marcolino Braille

Data da defesa: 15-04-2010

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado
Analí Galluce Torina

Orientador: Prof. Dr. Orlando Petrucci Junior

Membros:

1. Prof. Dr. Orlando Petrucci Junior -

2. Prof. Dr. Walter José Gomes -

3. Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile -

Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 15/04/2010

DEDICATÓRIA

Ao meu pai João Torina, exemplo de homem bondoso, honesto e trabalhador que do pouco se fez muito e tanto se orgulha de ter nos proporcionado a graduação. Amo-te infinitamente!

A minha mãe Dalila Galluce Torina, batalhadora, firme, amorosa e amiga. Mãe que sempre me apoiou em todos os momentos de minha vida. Mãe sublime, mãe querida, mãe amada!

A minha irmã gêmea Aline Galluce Torina, que desde o princípio de nossas vidas, sempre unidas, dividimos tudo e hoje divido também esta conquista. Exemplo de fortaleza e superação.

As minhas sobrinhas, amores da minha vida! Beatrice que muitas vezes abri mão de brincar para escrever, e ela sempre com um olhar doce entendia. A pequena Marina que acabara de chegar, trazendo luz e renovando as nossas esperanças.

Ao meu cunhado Eduardo Macatti, pelo apoio e admiração pelo meu trabalho aqui realizado.

Ao meu tio Francisco Galluce (*in memorian*) pelo incentivo sempre oferecido a mim desde a graduação a pesquisa. Saudades!

AGRADECIMENTOS:

Ao querido orientador e amigo Prof. Dr. Orlando Petrucci Jr., médico cirurgião e pesquisador com dedicação e capacidade de trabalho invejável. A quem devo minha formação profissional e meu ingresso no universo da pesquisa. Homem de personalidade forte e dono de um coração imenso. Âmbito protetor e de liderança sempre me orientou nos caminhos certos a serem seguidos tanto na minha vida profissional quanto pessoal. A você, tenho profunda admiração, respeito e carinho.

Ao Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira, formador de toda a nossa equipe da qual se orgulha muito. Verdadeiro professor, sempre amigo e dedicado a Disciplina da Cirurgia Cardíaca. Todas as palavras são insuficientes para expressar a admiração e respeito que tenho por ti.

Ao Prof. Dr. Pedro Paulo Martins de Oliveira, grande cirurgião, simples e humilde. Com quem divido meus dias de trabalho e aprendo a ser paciente.

Ao Mestre Lindemberg, excelente cirurgião, amigo e observador sempre apoiando o meu desenvolvimento tanto profissional quanto acadêmico.

Ao Mestre Karlos Alexandre Vilarinho, sempre crítico e colaborador para o meu crescimento científico. Orgulho da equipe de cirurgia cardíaca

A Médica Elaine Soraya, amiga querida, companheira de trabalho e de pós-graduação, sempre apoiando uma a outra nos momentos árduos de nossas teses.

Ao Médico Carlos Fernando Lavagnoli, o mais novo cirurgião cardíaco deste grupo, sempre dedicado aos pacientes e a equipe. A quem devo boa parte desta tese. Que tanto em seus dias de trabalho e de descanso esteve me auxiliando em toda parte prática deste trabalho. Muito obrigado por tudo!

Aos Médicos André Franchini e Vinicius Odone, residentes da nossa equipe, pela amizade e companherismo. Onde vejo nascer a semente de excelentes cirurgiões cardíacos.

Aos perfusionistas Márcio e Prof. Dr. Nilson grandes amigos, companheiros e eternos professores. A vocês que me proporcionaram a realização do sonho de ser PERFUSIONISTA e posteriormente de fazer parte da Família da Cirurgia Cardíaca sou imensamente grata.

AGRADECIMENTOS:

As instrumentadoras Dalva, Lídia e Renata, profissionais exemplares, competentes e incansáveis na labuta do dia a dia. Sempre amigas e parceiras no nosso convívio diário.

A equipe de cirurgia cardíaca de Araras, Médico Abrão, Médica Lúcia e Médico Luis, pela amizade, companheirismo e profissionalismo demonstrado no dia a dia de nosso trabalho.

A equipe de anestesia da UNICAMP, Médica Teresinha, Médico Éder, Profa. Dra. Derli, Médica Paula, Médico Fernando e a todos os residentes que sempre pacientes e atenciosos ajudaram na monitorização dos pacientes e nas coletas das amostras.

A querida Rose Conde do laboratório de Reumatologia da UNICAMP, sempre amiga e que gentilmente cedeu o seu laboratório durante o período de coleta e processamento e armazenamento das amostras.

A Profa. Dra. Maria Heloisa Blotta e ao seu laboratório, pelo espaço cedido no laboratório e contribuições científicas de tanta valia para a conclusão desta dissertação.

Ao fisioterapeuta Marcos por ter cedido durante o estudo o aparelho de capnografia COSMO.

As amigas desde a graduação Ana Maria Sampaio e Ana Carolina Guardiã por estarem presentes em tantos momentos importantes da minha vida compartilho esta vitória.

SUMÁRIO:

| | Página |
|--|--------|
| Resumo..... | xxix |
| Abstract..... | xlv |
| Introdução..... | 51 |
| Objetivo..... | 63 |
| Casuística e Método..... | 67 |
| Circuito de Circulação Extracorpórea..... | 71 |
| Procedimento Cirúrgico | 74 |
| Ultrafiltração Modificada | 75 |
| Grupo Controle..... | 77 |
| Monitorização Hemodinâmica e Pulmonar..... | 77 |
| Unidade de Terapia Intensiva..... | 79 |
| Dosagem de Interleucinas e Moléculas de Adesão.... | 80 |
| Análise Estatística | 85 |
| Resultados..... | 89 |
| Discussão | 127 |
| Conclusão..... | 137 |
| Referências | 141 |
| Apêndice..... | 151 |
| Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 153 |
| Aprovação Comitê de Ética | 155 |
| Ficha de Dados..... | 157 |

LISTA DE ABREVIATURAS

CEC: circulação extracorpórea

UFM: ultrafiltração modificada

TNF- α : fator necrose tumoral alfa

receptor TNF- α II: receptor solúvel do fator de necrose tumoral alfa II

I-CAM: molécula de adesão inter-celular I

SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica

IL-1: interleucina 1

IL-6: interleucina 6

IL-8: interleucina 8

UFC: ultrafiltração convencional

HAS: hipertensão arterial sistêmica

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DM: diabetes mellittus

Hb: hemoglobina

Hct: hematócrito

PaO₂ : pressão parcial de oxigênio do sangue arterial

LISTA DE ABREVIATURAS

PvO₂ : pressão parcial de oxigênio do sangue venoso

SaO₂ : saturação de oxigênio arterial

SvO₂ : saturação de oxigênio do sangue venoso misto

PaCO₂: pressão parcial de gás Carbônico arterial

PvCO₂: pressão parcial de gás Carbônico venoso

pHa: pH arterial

pHv: pH venoso

Bic Art: bicarbonato arterial

Bic Ven: bicarbonato venoso

RNI: relação normatizada internacional

R: tempo de trombina parcial ativada normatizada

TCA: tempo de coagulação ativado

CAM: concentração alveolar mínima

PAM: pressão arterial média

PCP: pressão de capilar pulmonar

PAP: pressão média da artéria pulmonar

LISTA DE ABREVIATURAS

PVC: pressão venosa central

VO₂ : consumo de oxigênio

DO₂ : oferta de oxigênio

Qs/Qt: shunt pulmonar

PFC: concentrado de plasma fresco

m²: metro quadrado

nm: nanômetro

mL: mililitro

mmHg: milímetro de mercúrio

°C: graus Celsius

µm: micrômetro

ELISA: enzyme linked immuno sorbent assay

LISTA DE FIGURAS:

| | |
|--|----|
| FIGURA 1: Circuito de CEC..... | 73 |
| FIGURA 2: Diagrama demonstrando o circuito de ultrafiltração modificada | 76 |
| FIGURA 3: Catéter de Swan-Ganz utilizado para medidas hemodinâmicas durante o período de monitorização..... | 78 |
| FIGURA 4: Linha temporal da coleta de amostras, dados hemodinâmicos e pulmonares dos pacientes..... | 79 |
| FIGURA 5: Poço da placa de ELISA de auto-afinidade, adição do anticorpo de captura e incubação da placa..... | 81 |
| FIGURA 6: Incubação das amostras, adição do conjugado enzima-anticorpo e adição do substrato..... | 82 |

TABELA:

TABELA 1: Dados demográficos dos pacientes no grupo controle e ultrafiltração
grupos92

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Índice cardíaco nos períodos estudados, valores expressos em média e dois desvios padrão da média. Não houve diferenças durante o período de observação ($P = 0,38$) e entre os dois grupos ($P=0,98$).....93

Gráfico 2 – Índice de resistência vascular sistêmica. Valores expressos em média e dois desvios padrão da média. Não houve diferença entre os grupos ($P = 0,79$), mas houve queda dos valores nos dois grupos ($P <0,01$).....94

Gráfico 3 - Índice de resistência vascular pulmonar. Valores expressos em média e dois desvios padrão da média. Não observou-se diferença entre os dois grupos ($P = 0,98$) ou durante o período observado ($P = 0,53$).....95

Gráfico 4 – Pressão arterial média. Valores expressos em média e dois desvios padrão da média. Houve aumento dos valores médios nos dois grupos durante o período de observação ($P<0,01$) e não houve diferença entre os grupos ($P = 0,37$).....96

Gráfico 5 – Pressão de capilar pulmonar. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve aumento da PCP no período estudado ($P<0,01$) e não observou-se diferença entre os dois grupos ($P = 0,21$).....97

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 6** – Pressão média da artéria pulmonar. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve aumento dos valores médios no decorrer do período observado ($P < 0,01$) não havendo diferença entre os dois grupos ($P = 0,47$).....98
- Gráfico 7** – Pressão média venosa central. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve aumento significativo dos valores médios durante o período observado nos dois grupos ($P < 0,01$) não havendo diferença entre os dois grupos ($P = 0,60$).....99
- Gráfico 8** – Consumo de oxigênio. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve aumento significativo dos valores médios nos dois grupos durante o período estudado ($P < 0,01$) não ocorrendo diferença entre os dois grupos ($P = 0,19$).....100
- Gráfico 9** – Oferta de oxigênio. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve diminuição significativa dos valores médios nos dois grupos durante o período estudado ($P < 0,01$), não havendo diferença entre os dois grupos ($P = 0,71$).....101
- Gráfico 10** – Extração de oxigênio. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve aumento significativo dos valores médios nos dois grupos durante o período estudado ($P < 0,01$) não havendo diferença entre os dois grupos ($P = 0,32$).....102

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 11** – Shunt intrapulmonar. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve aumento significativo dos valores médios nos dois grupos durante o período estudado ($P < 0,01$). Não se observou diferença entre os grupos ($P = 0,33$).....103
- Gráfico 12** – Índice de oxigenação. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve aumento significativo dos valores médios nos dois grupos durante o período estudado ($P < 0,01$). Não observou-se diferença entre os grupos ($P = 0,43$).....104
- Gráfico 13** – Complacência pulmonar. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Análise com teste t de Student para amostras não pareadas. Não observou-se diferença entre os grupos ($P = 0,35$).....105
- Gráfico 14** – Resistência de vias aéreas. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Análise com teste t de Student para amostras não pareadas. Observou-se diminuição da resistência das vias aéreas no grupo UFM ($P = 0,03$).....106
- Gráfico 15** – Diferença alvéolo-arterial. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Não houve diferença entre os grupos ($P = 0,43$), mas houve variação dos valores durante o período de observação ($P < 0,01$).....107

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 16 – Hematócrito. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve diminuição dos valores no período observado ($P < 0,01$) e maior valor no período após a UFM no grupo de estudo ($P < 0,05$).....108

Gráfico 17 – Sangramento total. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Análise com teste t de Student para amostras não pareadas. Houve menor sangramento no grupo UFM ($P < 0,01$).....109

Gráfico 18 - Quantidade de concentrados de hemáceas. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Análise com teste t de Student para amostras não pareadas. Houve maior utilização de transfusão de concentrado de hemáceas no grupo controle ($P = 0,01$).....110

Gráfico 19 – Número de unidades de plasma fresco congelado por paciente. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Análise com teste t de Student para amostras não pareadas. Não observou-se diferença entre os grupos ($P = 0,18$).....111

Gráfico 20 – Relação normalizada internacional do tempo de protrombina (RNI). Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Observou-se aumento dos valores médios no decorrer do período observado ($P < 0,01$), mas não observou-se diferença entre os grupos ($P = 0,31$).....112

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 21** – Relação do tempo de atividade de protrombina. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Não se observou variação dos valores médios durante o período observado ($P = 0,93$) e não ocorreu diferença entre os dois grupos ($P = 0,71$).....113
- Gráfico 22** – Lactato. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve aumento do lactato no período observado nos dois grupos ($P < 0,01$) sendo os grupos comparáveis ($P = 0,52$).....114
- Gráfico 23** – Cálcio ionizado. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve variação dos valores no período observado ($P < 0,01$) sem diferença entre os grupos ($P = 0,31$).....115
- Gráfico 24** – Glicemia. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve aumento dos valores no período observado ($P < 0,01$) com os dois grupos sendo comparáveis ($P = 0,32$).....116
- Gráfico 25** – Contagem plaquetas. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve diminuição dos valores no período estudado ($P < 0,01$) mas comparáveis entre os dois grupos ($P = 0,68$).....117
- Gráfico 26** – Contagem de glóbulos brancos. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve aumento dos valores no período observado ($P < 0,01$) com os grupos sendo comparáveis ($P = 0,79$).....118

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 27** – Nível sérico de creatinina. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Não houve alteração dos valores médios no período observado ($P = 0,06$).....119
- Gráfico 28** – Nível sérico de uréia. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve aumento dos valores médios no período observado ($P < 0,01$) com os dois grupos sendo comparáveis ($P = 0,60$).....120
- Gráfico 29** - Molécula de adesão E-selectina. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Não houve alteração dos valores no período observado ($P < 0,01$).....121
- Gráfico 30** - Molécula de adesão P-selectina. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve um aumento dos valores no grupo controle, porém sem diferença estatística entre os grupos ($P = 0,74$).....122
- Gráfico 31** - Molécula de adesão I-CAM. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve um aumento significativo apenas no tempo pós UFM (*) ($P < 0,01$).....123
- Gráfico 32** - Interleucina receptor solúvel de TNF- α II. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve um aumento dos valores do grupo UFM em relação ao controle, porém sem diferença estatística entre os grupos ($P = 0,21$).....124

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 33 - Interleucina IL-6. Valores expressos em média e dois erros padrão da média. Houve um aumento dos valores, porém sem diferença estatística entre os grupos ($P=0,91$) apesar de apresentar um pico elevado no grupo estudado após UFM($P<0,01$).....125



RESUMO

RESUMO

Introdução: A resposta inflamatória após a circulação extracorpórea (CEC) em cirurgia cardíaca colabora para o aumento de mortalidade e morbidade pós-operatória. A ultrafiltração modificada (UFM) foi descrita como capaz de melhorar a função pulmonar, hemodinâmica e inflamatória na população pediátrica submetida a cirurgia cardíaca. Entretanto, isto não está bem documentado e definido em pacientes adultos. **Objetivo:** Avaliar o efeito da ultrafiltração modificada em pacientes adultos submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio sob o aspecto inflamatório e clínico com uso de CEC. **Material e Método:** Foram estudados 37 pacientes divididos em dois grupos: 17 pacientes no grupo controle e 20 pacientes no grupo UFM. Analisamos variáveis demográficas, hemodinâmicas, pulmonares e mediadores inflamatórios na indução anestésica, durante a operação e até 48 horas de pós-operatório em ambos os grupos. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto aos dados demográficos e nas variáveis hemodinâmicas estudadas. Observamos aumento do hematócrito no grupo UFM imediatamente após a ultrafiltração quando comparado com o grupo controle ($P < 0,05$), contudo, esta diferença não se manteve até o final do período de observação. A resistência das vias aéreas diminuiu no grupo UFM durante o intra-operatório. Observamos menor sangramento pós-operatório ($P < 0,01$) e menor necessidade de transfusão ($P = 0,01$) no grupo UFM. Não foi observado diferença entre os grupos para a IL6, P-selectina, E-selectina. A I-CAM apresentou aumento

no grupo UFM logo após a ultrafiltração ($P < 0,01$). O receptor do fator de necrose tumoral alfa II (receptor TNF- α II) mostrou elevação dos níveis séricos ao final de 48 horas de observação no grupo UFM. **Conclusão:** A UFM não demonstrou diferença entre os grupos em relação aos parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e inflamatórios estudados. O UFM proporcionou menor sangramento pós-operatório e menor necessidade de transfusão de concentrado de hemáceas. A UFM demonstrou ser segura e sem complicações relacionadas, podendo ser útil para o manejo da volemia intraoperatória.

Palavras Chave: ultrafiltração , circulação extracorpórea, citocinas



ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction: The systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass in cardiac surgery increases mortality and postoperative morbidity. The modified ultrafiltration (MUF) has been described in children and has been shown improvements on pulmonary function, hemodynamics, and inflammatory response. However, in adults, the same benefits were not well documented.

Objective: Assess the inflammatory response and clinical outcomes of the modified ultrafiltration in adults underwent elective coronary artery bypass graft surgery. **Material and Methods:** Thirty-seven patients were evaluated either

into two groups: Control group without MUF (N=17) and MUF group (N=20) submitted to 15 minutes of modified ultrafiltration. The demographics, hemodynamics, pulmonary and inflammatory mediators at the induction of anesthesia, during operation and up to 48 hours postoperatively were evaluated.

Results: The demographics data and hemodynamic variables were comparable in both groups. The hematocrit was higher in the MUF group immediately after ultrafiltration when compared the the control group ($P < 0.05$).

However, this difference was not steady by the end of the observation period.

The airway resistance decreased in the MUF group right after the ultrafiltration.

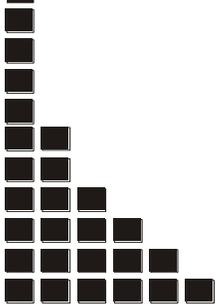
The MUF group showed lower postoperative bleeding ($P < 0.01$) and lower requirements of blood units transfusion ($P = 0.01$). The IL-6, P-selectin, and E-

selectin, were comparable in both groups. The I-CAM showed an increase in the MUF group after ultrafiltration ($P < 0.01$). The tumor necrosis factor receptor

It was higher by 48 hours of postoperative time in the MUF group. **Conclusion:**

The MUF showed no differences between groups regarding hemodynamic, respiratory function, and inflammatory mediators. The MUF provided lower postoperative bleeding and lower requirements for red blood cells units transfusion. The MUF showed to be safe and without complications, and might be useful for the fluid management during the cardiac surgeries. We were unable to demonstrate a significant impact of MUF on the outcome of adults after coronary artery bypass grafting surgeries.

Key words: ultrafiltration, extracorporeal circulation, cytokines



INTRODUÇÃO



INTRODUÇÃO

A cirurgia para revascularização cirúrgica do miocárdio com uso da circulação extracorpórea (CEC) é um procedimento seguro e utilizado amplamente no tratamento de pacientes com cardiopatia isquêmica (1).

A circulação extracorpórea é relativamente recente sob o ponto de vista histórico. John Gibbon empregou pela primeira vez a CEC para a correção de comunicação interatrial em seres humanos em 1953 com sucesso (2,3).

Em 1954, Walton Lillihey na Universidade de Minneapolis realizou série consecutiva de operações cardíacas com circulação cruzada tendo como o oxigenador a própria mãe ou pai dos pacientes (2).

Kirklin, em 1955 , utilizando o mesmo princípio de John Gibbon, com algumas modificações operou pacientes com oxigenador artificial desenvolvido por ele (2,3).

Estes fatos representam um marco na história da cirurgia cardíaca que dessa época em diante passou a fazer procedimentos cirúrgicos intra cardíacos (2).

A CEC é definida como um conjunto de máquinas, aparelhos, circuitos e técnicas, mediante o qual se substitui temporariamente as funções do coração e dos pulmões permitindo a realização de cirurgias em pacientes com patologias intracardíacas e de grandes vasos (3,4).

O bombeamento artificial do sangue por superfícies não endoteliais de todo o sistema de CEC provoca traumatismo nas células do sangue e alterações em diversos sistemas no organismo (1).

A CEC provoca acúmulo de água total no corpo e reações inflamatórias que resultam na ativação do complemento, macrófagos, neutrófilos e citocinas como as interleucinas e moléculas de adesão (5,6).

Estas reações inflamatórias são conhecidas como Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) a qual é uma entidade clínica bem definida, podendo ocorrer após grandes cirurgias, traumas, queimaduras, sepses, choque circulatório prolongado, hipotermia profunda e após cirurgias com uso de circulação extracorpórea (5, 7, 8, 9).

A SIRS é exacerbada logo após a CEC, sendo interpretada como um agente agressor pelo organismo que responde por uma parte significativa da morbidade e da mortalidade relacionada ao procedimento no pós-operatório (3,5,8,10,11,12,13).

Na cirurgia cardíaca, a necessidade da hemodiluição para realização da CEC em crianças ou adultos, a complexidade do procedimento cirúrgico e os longos períodos requeridos de CEC podem levar ao desenvolvimento da SIRS (14).

A SIRS pode ser caracterizada por pelo menos duas ou mais condições clínicas descritas abaixo:

1. Temperatura corporal maior que 38°C ou menor que 36°C
2. Freqüência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto
3. Freqüência respiratória maior que 20 inspirações por minuto ou PaCO₂ menor que 32 mmHg obtida na gasometria arterial
4. Contagem de glóbulos branco maior que 12000/ mm³ ou menor que 4000/ mm³ ou presença de 10% ou mais formas imaturas de leucócitos no sangue periférico

Nos pacientes submetidos à CEC, a SIRS apresenta um espectro de resposta de intensidade variável podendo ser mínima, moderada ou grave (4).

Os SIRS promovem complicações relacionadas à CEC, tais como: comprometimento das funções pulmonares, renais, cerebrais, cardíacas, presença de febre, hipotensão arterial, distúrbios da coagulação, suscetibilidade a infecções, alteração da permeabilidade vascular levando ao acúmulo intersticial de líquido (15).

Uma das complicações importantes após cirurgia cardíaca é a disfunção pulmonar levando ao aumento da morbidade. Esta disfunção possui etiologia multifatorial podendo ter efeitos combinados da anestesia, da cirurgia e da CEC (16). É importante lembrarmos que durante o pinçamento aórtico ocorre isquemia em vários órgãos. Nos pulmões, a isquemia faz com que ocorra um acúmulo de produtos metabólicos e fluidos intersticiais. A hipotermia, o contato do sangue com superfícies não endoteliais do circuito de CEC e as mudanças hemodinâmicas

promovem SIRS podendo aumentar os danos pulmonares. A técnica da ultrafiltração modificada (UFM) vem sendo proposta para efetiva redução desses danos como demonstrada por alguns autores em pacientes pediátricos (17).

O contato do sangue com as superfícies não biológicas do circuito extracorpóreo provoca reações dos sistemas humoral e celular do sangue, desencadeando a ativação de diversos sistemas tais como: complemento, coagulação, fibrinólise, calcreínas e neutrófilos. Esta ativação leva a liberação de mediadores inflamatórios que induzem a ativação de enzimas proteolíticas e produção de radicais livres de oxigênio (10,15,18). Dentre os mediadores inflamatórios liberado pela SIRS estão as moléculas de adesão, óxido nítrico, produtos do metabolismo do ácido aracdônico, fator ativador plaquetário e citocinas.

As citocinas são proteínas secretadas por células da imunidade inata e adaptativa sendo produzidas como resposta à microorganismo e a outros antígenos. Diferentes citocinas estimulam resposta diversas das células envolvidas na imunidade e inflamação, tendo como característica duas fases que são distintas:

- Fase de ativação da resposta imune adaptativa, neste período há o estímulo para o crescimento e a diferenciação dos linfócitos
- Fase efetora da resposta da imunidade inata e adaptativa, neste período ocorre a ativação de diferentes células efetoras para eliminar microorganismos e outros antígenos.

As citocinas também estimulam o desenvolvimento de células hematopoéticas e são produzidas após a estimulação de um agente agressor sendo liberadas onde agem por meio de receptores de membrana específicos, modulando a produção e atividade de outras citocinas (15,19). Todos os receptores de citocinas consistem em uma ou mais proteínas transmembrânicas cuja porção extracelular é responsável pela ligação da citocina e a porção citoplasmática é responsável por iniciar a sinalização intracelular (19).

A produção de citocinas é estimulada por endotoxinas, sistema complemento ativado, imunocomplexos e por proteínas de superfícies que surgem por dano na integridade vascular. Quando pequenas quantidades de citocinas são liberadas nos tecidos, predomina o efeito benéfico determinando uma ativação dos mecanismos de defesa do organismo contra um agente agressor, mas quantidades excessivas desses mediadores provocam efeitos deletérios ao organismo (15).

A liberação de algumas citocinas pró-inflamatórias como: fator de necrose tumoral, interleucina 1, interleucina 6 e interleucina 8, são de grande importância na CEC, pois durante a mesma aumentam seus níveis plasmáticos, alcançando picos séricos entre três e 24 horas (20,21).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma glicoproteína imunoglobulina reguladora de diversas funções celulares, sendo produzida por macrófagos (17). É o principal mediador da resposta inflamatória aguda a bactérias Gram-negativas e outros microorganismos infecciosos. É o agente

responsável por muitas complicações sistêmicas de infecções graves. A principal função fisiológica do TNF é estimular o recrutamento de neutrófilos e monócitos para locais de infecção e ativar essas células para erradicar microorganismos. O TNF medeia esses efeitos por várias ações sobre as células do endotélio vascular fazendo com que ocorra a expressão de moléculas de adesão que tornam a superfície endotelial adesiva aos leucócitos. O TNF também induz apoptose em alguns tipos de células, mas o significado fisiológico dessa resposta não é conhecido. A grande produção de TNF em infecções graves é relacionado as anomalias sistêmicas clínicas e patológicas, fazendo com que as citocinas penetrem na corrente sanguínea agindo em locais distantes (19).

As selectinas são proteínas ligadas a carboidratos e estão presentes nos leucócitos, nas células endoteliais e nas plaquetas. A sua principal função é regular a migração dos leucócitos para vários tecidos. As células T ativadas expressam ligantes para E-selectina e P-selectina, que são proteínas de membranas altamente glicosiladas e essas interações com a selectina são importantes para a migração de células T efetoras e células de memórias para os sítios inflamatórios (19).

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina descrita inicialmente como interferon B sendo um fator estimulador de hepatócitos e pode induzir febre e causar a liberação de hormônio adrenocorticotrófico. Tem função biológica variada estimulando o crescimento e a diferenciação das células B. Interage com outras interleucinas e funciona como marcador da intensidade inflamatória (17,22). A IL-6 aumenta significativamente no plasma durante as primeiras horas a partir do início

da CEC havendo correlação entre os níveis plasmáticos e a mortalidade em pacientes submetidos à CEC (22).

A IL-6 é uma citocina que atua tanto na imunidade inata quanto na adaptativa. São sintetizada por fagócitos mononucleares, células do endotélio vascular, fibroblastos e outras células em resposta a microorganismos e a outras interleucinas. É fabricada também por células T ativadas e possui diversas ações. Na imunidade inata estimula a síntese de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos contribuindo para os efeitos sistêmicos da inflamação chamada resposta de fase aguda. Na imunidade adaptativa, a IL-6 estimula o crescimento de linfócitos B (19).

O TNF- α e IL-6 são produzidos pelos neutrófilos que se aderem aos miócitos cardíacos tendo papel importante nos danos miocárdicos após CEC (23). Aumentos nos níveis séricos de TNF- α , IL-6 e IL-8 estão relacionados com disfunção ventricular esquerda e isquemia miocárdica (24).

Na tentativa de diminuir as interleucinas circulantes diversas drogas foram utilizadas tais como: dexametasona, metilprednisolona, pentoxifilina, indometacina, ácido aminocapróico e aprotinina (15).

A administração de dexametasona na indução anestésica demonstrou diminuir os níveis de TNF, assim como reduziu a hipertermia e hipotensão pós-operatórias levando à uma melhora do quadro clínico nestes pacientes (25).

Com a utilização profilática de metilprednisolona e dexametasona em pacientes submetidos à operação cardíaca com CEC, há diminuição dos níveis de

complemento e também de citocinas, com menor ocorrência de reações adversas (26).

A metilprednisolona, como observado em estudo, inibe significativamente a liberação de citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF, e apresenta seus efeitos sistêmicos pós CEC minimizados (15). Outro estudo também com administração profilática de corticóide demonstrou uma diminuição na liberação de interleucinas pró-inflamatórias e um aumento na liberação da IL-10 que é uma interleucina anti-inflamatória (27).

A ultrafiltração também é utilizada na tentativa de minimizar os danos provocados pela CEC, tendo como objetivo a retirada de água e substâncias de baixo peso molecular do plasma (<10.000 Dalton) (28).

O primeiro ultrafiltro foi desenvolvido por Brull em 1928 e aperfeiçoado por Alwall e Lunderquist, empregando tubos de celofane como membrana de filtração. Foi Lunderquist quem realizou as primeiras aplicações clínicas do método em seres humanos para o tratamento de edema refratário em pacientes com insuficiência renal. Duas décadas se passaram até que o emprego da ultrafiltração em cirurgia cardíaca fosse relatado como uma tentativa de reverter a hemodiluição necessária durante a CEC e a melhora no período pós-operatório (28).

A ultrafiltração consiste na interposição de um ultrafiltro no circuito de CEC sendo descrito basicamente dois diferentes métodos: a ultrafiltração convencional (UFC) e a ultrafiltração modificada (UFM).

A ultrafiltração convencional (UFC) é basicamente realizada durante a CEC e ultrafiltra tanto o sistema de circulação extracorpórea como o paciente. Tem o seu papel bem estabelecido em adultos e crianças, proporcionando a diminuição de utilização de hemoderivados e uma diminuição na resposta inflamatória. A melhora do hematócrito com este método depende do volume de sangue no reservatório durante a CEC, sendo que a UFC é usualmente iniciada na fase de reaquecimento do paciente, sendo seu tempo variável. Assim, a UFC apresenta algumas limitações, tendo efeito benéfico evidente em alguns pacientes e em outros não (17,28).

A ultrafiltração realizada depois que a CEC é interrompida é chamada de ultrafiltração modificada. Neste circuito é ultrafiltrado apenas o sangue do paciente por meio de um rolete individual que aspira sangue da aorta conduzindo-o ao ultrafiltro e retorna ao paciente através de uma cânula introduzida na cava.

A utilização da UFM foi descrita pela primeira vez por Naik e colaboradores sendo realizada por 15 a 20 minutos após a CEC elevando o hematócrito em pacientes pediátricos (29).

Na literatura, a UFM em crianças é bem estabelecida quanto aos seus benefícios, enquanto em adultos, seus benefícios ainda não estão bem definidos quanto à melhora da função pulmonar, cardíaca e diminuição da resposta inflamatória (7,12,13).

Este estudo avalia os efeitos da UFM na população adulta quanto a função hemodinâmica, pulmonar e variáveis clínicas.



OBJETIVO

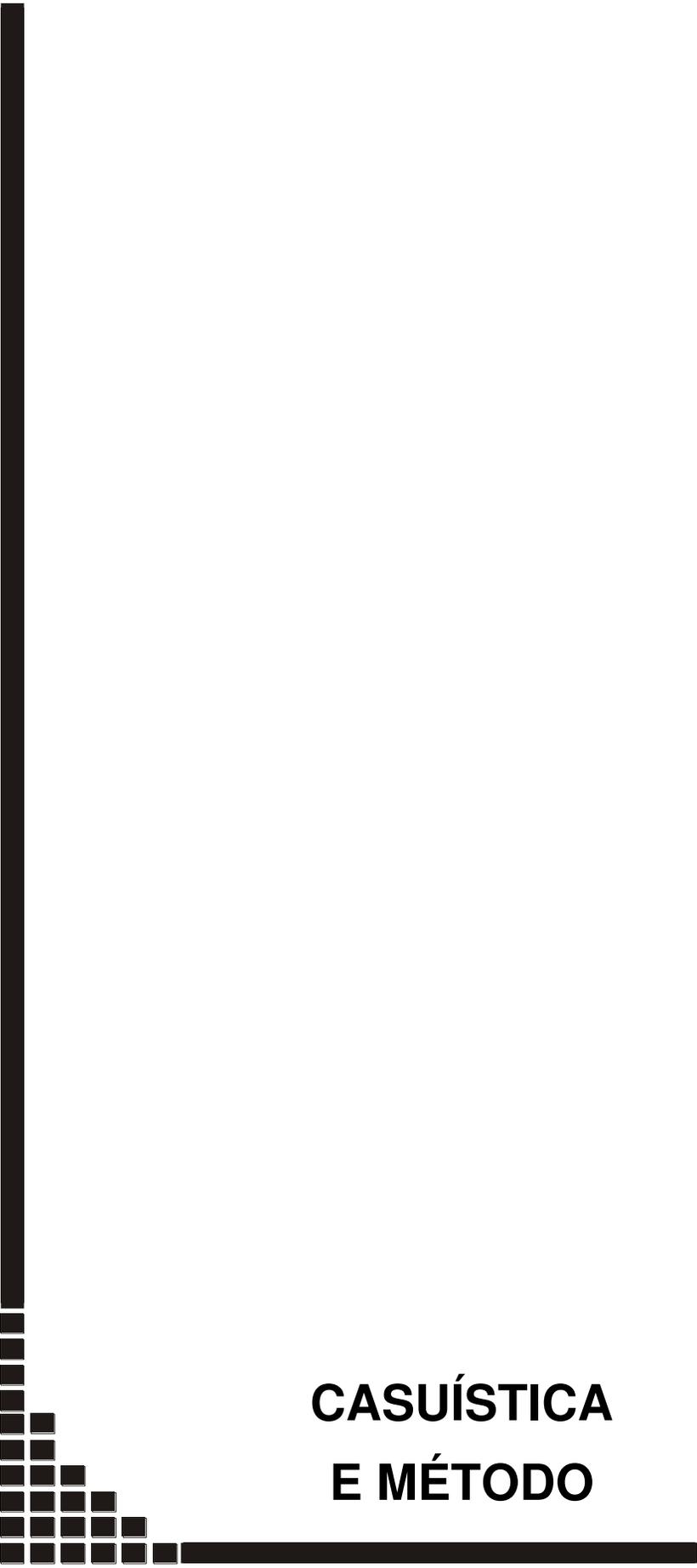
OBJETIVO

Geral

Avaliar a resposta inflamatória e perfil clínico de pacientes submetidos à ultrafiltração modificada após revascularização cirúrgica do miocárdio com uso de CEC.

Específico

1. Avaliar os efeitos da ultrafiltração modificada nos pacientes adultos quanto as alterações do débito cardíaco, resistência vascular sistêmica, resistência vascular pulmonar, oferta e consumo de oxigênio
2. Avaliar os efeitos da ultrafiltração modificada nos pacientes adultos quanto aos parâmetros clínicos durante o período intra-operatório e pós-operatório
3. Avaliar os efeitos da ultrafiltração modificada nos pacientes adultos quanto a função pulmonar durante o período intra-operatório e pós-operatório
4. Avaliar os efeitos da ultrafiltração modificada nos pacientes adultos quanto a resposta inflamatória



CASUÍSTICA E MÉTODO

CASUÍSTICA E MÉTODO

Estudo prospectivo e randomizado realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC – UNICAMP), no período de Agosto de 2007 a Setembro 2008. Foram incluídos pacientes submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio com uso de circulação extracorpórea (CEC) sem outros procedimentos associados. Os pacientes candidatos foram informados do estudo, preencheram e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (Apêndice 1). Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP (nº 361/2007). O trabalho recebeu suporte financeiro da Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (Processo 2007/04001-0) (Apêndice 2).

Para a inclusão dos pacientes os seguintes critérios foram utilizados:

- Pacientes com indicação de revascularização cirúrgica do miocárdio
- Idade entre 30 a 70 anos
- Independente do sexo
- Pacientes diabéticos ou não
- Uso de circulação extracorpórea para o procedimento cirúrgico
- Pacientes que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido

Os critérios de exclusão foram:

- Fração de ejeção menor que 40%

- Função renal comprometida que foi definida como: taxa de filtração glomerular menor que 45 mL/min para homens e 40 mL/min para mulheres; creatinina sérica maior que 1,7 mg%.

- Outras doenças sistêmicas associadas, com exceção de: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *melittus* (DM), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e dislipidemia

Os pacientes foram divididos em dois grupos de forma aleatória da seguinte forma:

GRUPO I: (estudo) no qual foi realizado a ultrafiltração modificada.

GRUPO II: (controle) no qual não houve utilização de ultrafiltração modificada ou qualquer outro tipo de ultrafiltração.

Durante o estudo foram coletadas amostra de sangue arterial, através do cateter de pressão arterial invasiva e amostra de sangue venoso misto, pela linha de pressão pulmonar do catéter de Swan-Ganz, para quantificação dos seguintes parâmetros: concentração de hemoglobina (Hb), gasometria com as medidas das pressões parciais do oxigênio no sangue arterial (PaO₂) e venoso (PvO₂), das saturações do oxigênio arterial (SaO₂) e venoso misto (SvO₂), das pressões parciais de gás carbônico arterial (PaCO₂) e venoso (PvCO₂); do pH arterial (pHa) e venoso (pHv), do bicarbonato arterial (Bic art) e venoso (Bic ven), e do excesso de bases arterial (BEa) e venoso (BEv), sódio sérico, potássio sérico, cálcio sérico, lactato sérico, glicemia, relação normatizada internacional do tempo de protrombina (RNI), tempo de trombina parcial ativada normatizado (R), uréia,

creatinina, número de leucócitos e de plaquetas por mm^3 . Amostras de sangue também foram coletadas para mensuração de mediadores inflamatórios que serão discriminados posteriormente. Estas amostras foram centrifugadas e estocadas à $-80\text{ }^\circ\text{C}$. Durante o procedimento cirúrgico foram medidas variáveis hemodinâmicas e de mecânica ventilatória descritos posteriormente.

Os tempos de coletas para todas as amostras e medidas das variáveis previamente descritas são mostrados abaixo:

- TEMPO 1 (T1): após indução anestésica
- TEMPO 2 (T2): após a saída de CEC e antes do início da UFM
- TEMPO 3 (T3): imediatamente ao final da UFM
- TEMPO 4 (T4): 24 horas de pós-operatório
- TEMPO 5 (T5): 48 horas de pós-operatório.

Todos os dados foram anotados na ficha de dados de cada paciente para análise posterior (Apêndice 3) .

Circuito de Circulação Extracorpórea (CEC)

Todos os pacientes foram operados com uso de CEC e o circuito é demonstrado na figura 1. A CEC foi realizada utilizando bomba de roletes, oxigenador de membrana adulto modelo 156019, reservatório de cardiectomia, reservatório venoso, filtro arterial e hemoconcentrador modelo H-500. Todos estes

materiais são fabricados pela empresa Braile Biomédica, sediada em São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil.

Foi utilizado cardioplegia sanguínea anterógrada tépida intermitente de baixo volume para proteção do miocárdio. Durante a CEC o fluxo sistêmico alvo foi de 2,4 L/min/m² e hipotermia leve (30°C). O preenchimento do sistema de CEC foi feito com ringer lactato, furosemida (20mg), ácido ascórbico (1000mg), cefazolina sódica (1g), dipiridamol (10mg), albumina humana 20% (100mL) e manitol 20% (250mL). Todos os pacientes receberam 30 mg/kg de metilprednisona durante a indução anestésica. Os pacientes receberam 300 UI/kg de heparina antes da inserção das cânulas arterial e venosa. Amostras de sangue foram coletadas para realização do tempo de coagulação ativado (TCA) sendo administradas doses adicionais de heparina para manter o TCA maior que 500 segundos. O TCA foi realizado com o aparelho MCA 2000 (Fundação Adib Jatene, São Paulo, Brasil). Para neutralizar o efeito da heparina no final da circulação extracorpórea os pacientes receberam protamina. A dose de protamina utilizada para todos os pacientes foi de 1mg de protamina para cada 5000 UI de heparina recebida pelo paciente durante o procedimento cirúrgico.

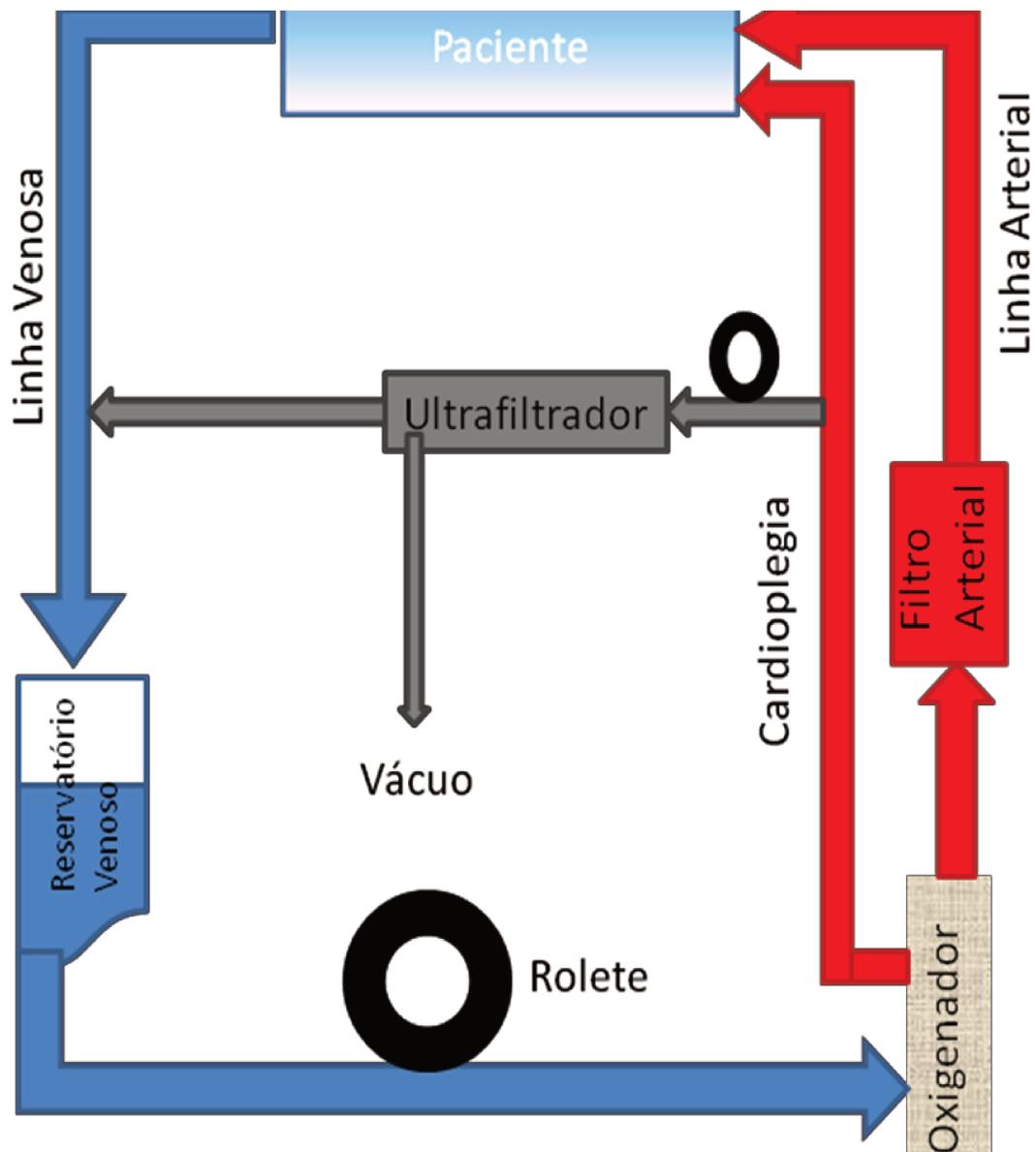


FIGURA 1: Circuito de CEC - o sangue retorna do paciente por meio da canulação venosa chegando ao reservatório venoso a partir daí é aspirado pelo rolete arterial sendo injetado na membrana. Após a oxigenação que ocorre na membrana retorna ao paciente pela linha arterial que está inserida na aorta ascendente do paciente.

Procedimento Cirúrgico

Os pacientes receberam anestesia balanceada utilizando-se cloridrato de fentanila (100 microgramas/kg), etomidato (0,4 microgramas/kg) e atracúrio (500 mg/kg) na indução anestésica. Os pacientes foram colocados em ventilação mecânica ciclada à volume com inalação de sevoflurano mantendo-se a concentração alveolar mínima (CAM) entre 1 e 1,5 . A suplementação de hipnóticos ou analgésicos seguiu o critério clínico do anestesista.

Os pacientes foram submetidos a esternotomia mediana com retirada dos enxertos de safena magna e artérias torácicas internas. O número de enxertos e tipo foi decisão do cirurgião em acordo com o cardiologista do paciente.

As anastomoses distais foram realizadas com pinçamento total da aorta e administração de cardioplegia sanguínea anterógrada tépida.

As anastomoses proximais foram realizadas com pinçamento lateral da aorta com o coração sendo reperfundido neste período.

Ao final das anastomoses proximais na aorta ascendente com o coração em ritmo próprio, fora de circulação extracorpórea os pacientes foram sorteados para o grupo I ou II. Foram então, submetidos ao tratamento ou observação por 15 minutos.

Ao final do tratamento ou do período de observação os pacientes receberam protamina para reversão da heparina, revisão da hemostasia, síntese do esterno e levados a unidade de terapia intensiva.

Ultrafiltração Modificada (UFM)

A ultrafiltração modificada (UFM) foi realizada nos pacientes pertencentes ao GRUPO I (estudo). O hemoconcentrador foi instalado no circuito para circulação extracorpórea. O ultrafiltro utilizado foi o modelo H-500 (Braile Biomédica, São José do Rio Preto, Brasil), que é constituído de um corpo cilindro e com dois conectores laterais para saída de ultrafiltrado e conexão para linha de vácuo. Internamente contém fibras de polietersulfona filtrante no sentido longitudinal ao corpo e fixadas nas extremidades com resina de poliutero. O hemoconcentrador é indicado para concentração dos elementos do sangue e para remoção de água, eletrólitos e agentes inflamatórios durante a cirurgia cardíaca com uso de CEC. Apresenta área efetiva de membrana $0,5\text{m}^2$, tamanho do poro 5 nm, volume prime 34 mL, pressão máxima transmembrana 400 mmHg, diâmetro da fibra interna $200\mu\text{m}$ e espessura da fibra $30\mu\text{m}$. A UFM foi iniciada por meio da cânula de cardioplegia instalada na aorta ascendente e pelo sistema de hemoconcentração. Após a saída de CEC e com o paciente hemodinamicamente estável, ocorreu a inversão do tubo no rolete de cardioplegia permitindo a aspiração do sangue da aorta. O sangue foi injetado no hemoconcentrador onde foi ultrafiltrado. Após a passagem pelo hemoconcentrador, o sangue retornou pela linha da canulação venosa ao paciente. O fluxo de aspiração foi de 300 ml/minuto. O sistema também foi aquecido à 37°C . A ultrafiltração foi realizada por 15 minutos em todos os pacientes. Ao final da UFM as cânulas foram retiradas e o procedimento cirúrgico seguido como de rotina.

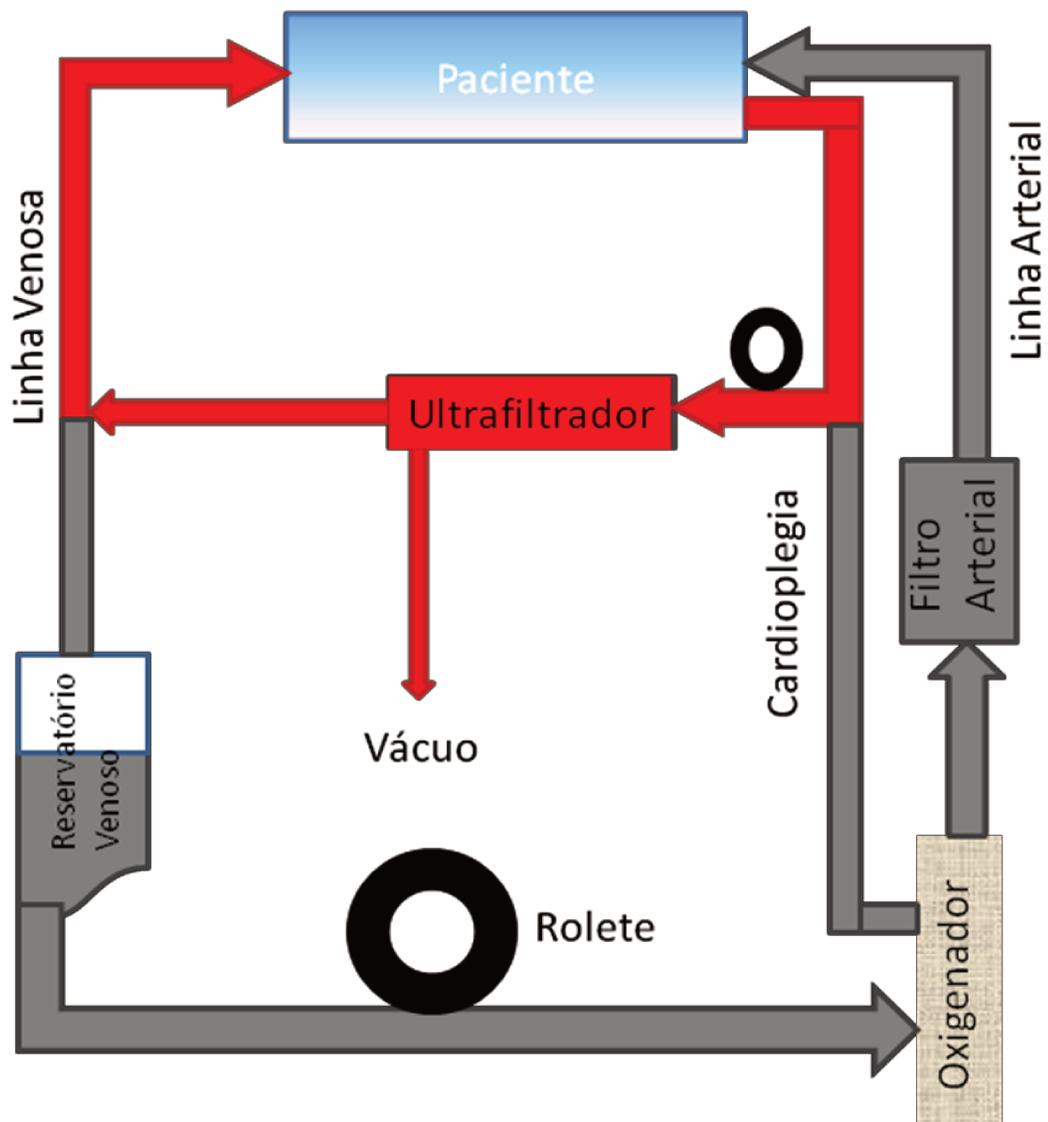


FIGURA 2: Esquema de ultrafiltração modificada (sangue sai do paciente e através do rolete de cardioplegia é infundido no hemofiltro e retorna para o paciente no átrio direito)

Grupo Controle

Os pacientes do GRUPO II (controle) não foram submetidos à UFM. Os pacientes foram observados por 15 minutos o qual é correspondente ao período de UFM no GRUPO I. Em seguida foram coletados os dados e amostras de sangue e o procedimento cirúrgico foi seguido como de rotina.

Monitorização Hemodinâmica e Pulmonar:

Os pacientes após serem anestesiados tiveram uma via de acesso vascular central onde foi inserido um catéter de Swan-Ganz modelo 746HF ou 746F8 (Edwards Lifescience, Irvine, Estados Unidos), demonstrado na figura 3. O cateter de Swan Ganz de termodiluição quando inserido na artéria pulmonar permite a monitorização do débito cardíaco e da saturação venosa mista de oxigênio de forma contínua. A mensuração do débito cardíaco contínuo foi realizada pelo princípio da termodiluição. Utilizamos o monitor Vigilance (Edwards Lifescience, Irvine, Estados Unidos) que utiliza energia térmica produzida pelo filamento localizado no cateter. A saturação venosa é monitorizada por espectrofotometria de reflectância através de fibras ópticas localizada no interior deste catéter. A quantidade de luz absorvida, refratada e refletida depende da quantidade relativa de hemoglobina saturada ou não com oxigênio no sangue.

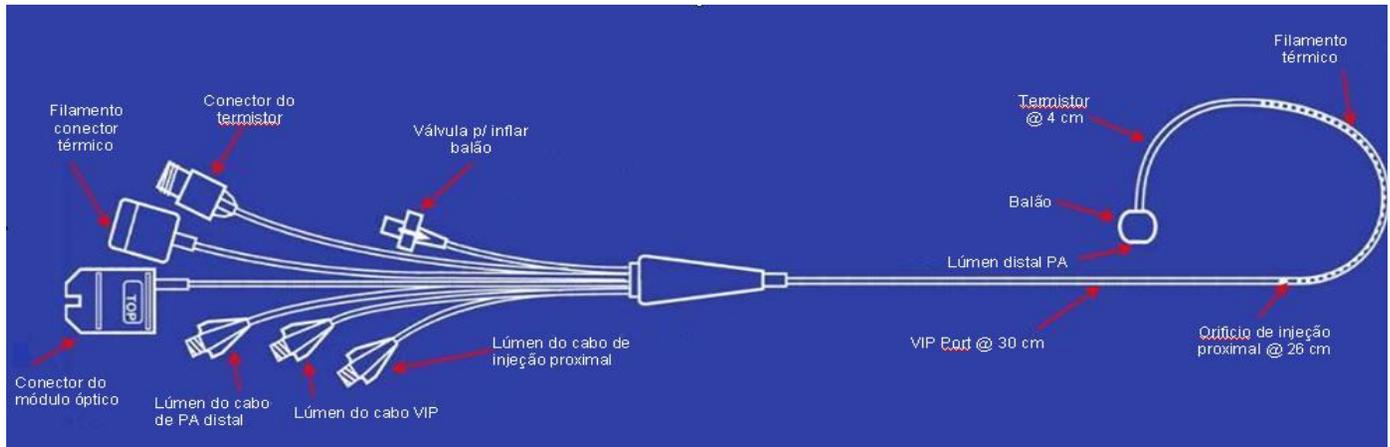


FIGURA 3: Catéter de Swan-Ganz modelo 746HF ou 746F8 utilizado para medidas hemodinâmicas. Disponível em: www.edwards.com/products/pacatheters/thermodilutioncatheter.htm

Os dados foram colhidos nos tempos descritos na figura 4, e anotados na ficha de dados (Apêndice 3) .

Durante todo o tempo cirúrgico, o tubo orotraqueal foi conectado ao aparelho Co₂smo (Dixtal/Novamatrix, São Paulo, Brasil). Por meio do software Analisys Plus instalado em um computador e conectado ao Co₂smo os dados foram coletados para mensuração das variáveis de complacência pulmonar, resistência de vias aéreas, volume corrente e CO₂ expirado.

O coeficiente de oxigenação foi mensurado pela razão entre a fração inspirada de oxigênio e a pressão parcial de oxigênio no sangue.

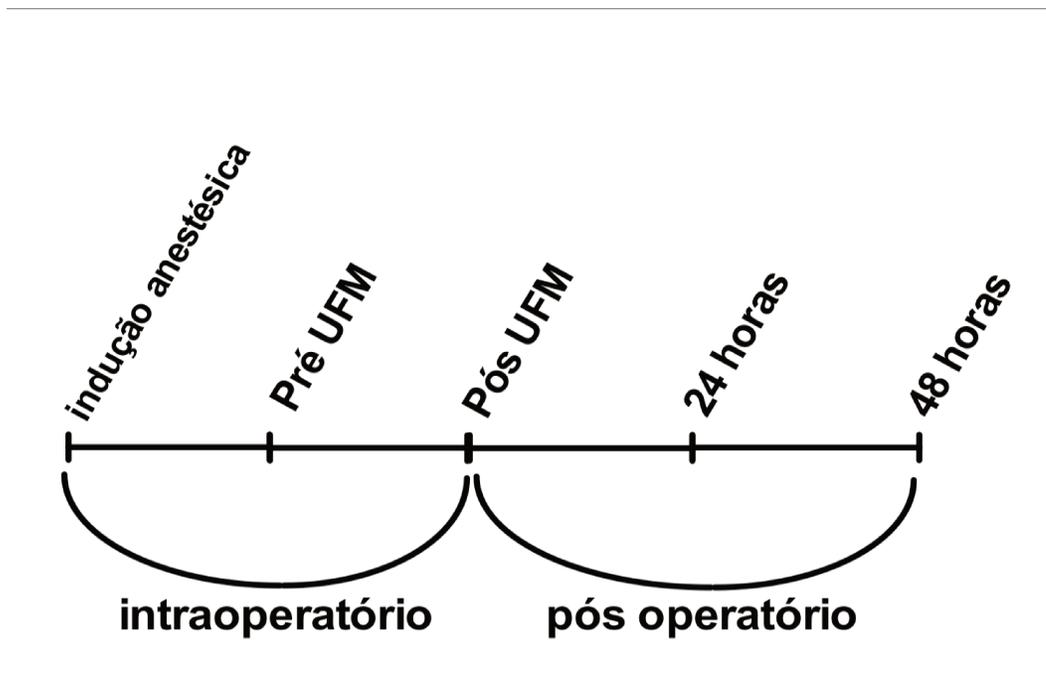


Figura 4 – Linha temporal da coleta de amostras, dados hemodinâmicos e pulmonares dos pacientes

Unidade de Terapia Intensiva:

A observação dos pacientes estendeu-se até 48 horas de pós – operatório na Unidade de Terapia Intensiva. Os pacientes estavam extubados, conscientes e colaborativos com o estudo. Foram feitas coletas de dados laboratoriais, hemodinâmicos e respiratórios. Para os dados respiratórios foi colocado um oclisor nasal e os pacientes respiravam por um bocal por 10 minutos. Logo após, foram coletados os dados hemodinâmicos e laboratoriais. Os pacientes foram tratados de forma cega pelo médico intensivista na unidade de terapia intensiva. Somente a equipe cirúrgica tinha ciência do grupo ao qual o paciente pertencia. A reposição volêmica e drogas vasoativas foram utilizadas conforme critério clínico

do médico da terapia intensiva. De forma sumarizada, a reposição volêmica foi baseada nos ganhos e perdas do paciente, hemodinâmica e pressões de enchimento ventricular esquerdo e direito. O critério para transfusão de hemáceas foi o hematócrito menor que 28%.

Dosagem de interleucinas e moléculas de adesão:

Amostras de sangue foram coletadas em tubos heparinizados com EDTA nos períodos descritos na figura 4 para dosagem de receptor TNF- α II, interleucina 6 (IL6), molécula de adesão intercelular I-CAM , P-selectina e E-selectina. Após serem coletadas, as amostras de sangue foram levadas imediatamente ao laboratório, onde foram centrifugadas por 15 minutos a 3.000 rpm. As amostras foram divididas em alíquotas de plasma em micro tubos de 0,5ml devidamente identificados e congelados a -80°Celsius. As dosagens só foram realizadas ao término do período de coleta.

Diluições seriadas foram realizadas para a dosagem das moléculas de adesão sendo:

- P-selectina : 1/25
- E-selectina: 1/25
- I-CAM : 1/400

As interleucinas (receptor TNF- α II e IL-6) foram dosadas com amostras puras, sem diluição.

Para dosagens das interleucinas e moléculas de adesão o método laboratorial utilizado foi ELISA, ensaio imunoenzimático quantitativo do tipo sanduíche: reação anticorpo-antígeno-anticorpo conjugado.

As placas de alta afinidade para ELISA (Costar 3590-Corning Incorporated / Corning, NY 14831) foram cobertas com o anticorpo específico para cada interleucina e molécula de adesão e deixadas durante a noite para melhor fixação (figura 5).

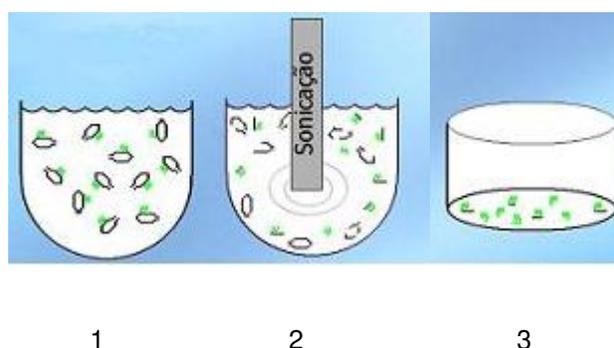


FIGURA 5: poço da placa de ELISA de auto-afinidade (1); adição do anticorpo de captura (2); incubação da placa (3)

No dia seguinte, após lavagem das placas, as amostras de cada paciente foram homogeneizadas e colocadas nos respectivos poços da placa de ELISA. Aplicamos o anticorpo conjugado respectivo e nos poços da placa onde havia IL-6, receptor TNF- α II, I-CAM, P-selectina e E-selectina, essas se ligavam ao

respectivo anticorpo conjugado e imobilizado formando um complexo. Lavagens foram feitas para retirada de substancias não ligada. Adicionamos nos poços uma solução contendo substrato para peroxidase (tetrametilbenzidina + peróxido de hidrogênio) surgindo cor proporcional á quantidade do mediador ligado (figura 6). A reação foi suspensa com adição de solução ácido sulfúrico 2N. A intensidade da cor contida em cada poço da placa foi submetida à leitura com densidade óptica a 450 nm. Para o cálculo dos resultados foram feitas curvas padrão com base na leitura óptica.

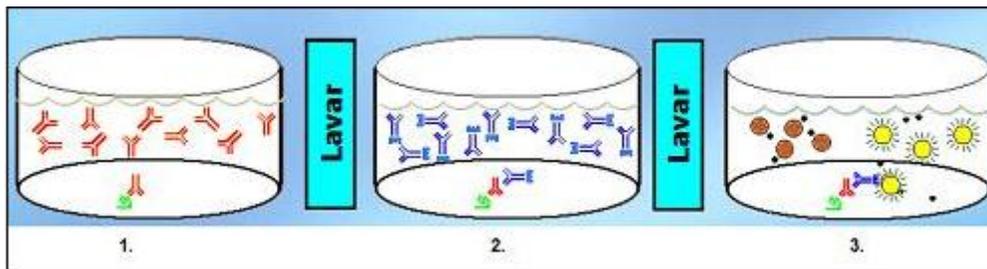


FIGURA 6; incubação das amostras (1); Adição do conjugado enzima-anticorpo onde ocorrerá a reação (2); Adição do substrato que fará a enzima mudar de cor (3)

Os kits comerciais de ELISA utilizados foram todos fornecidos pela empresa R&D Systems, Minneapolis, Estados Unidos:

- Anticorpo para I-CAM humano/CD 54 Duo Set

- Anticorpo para E- selectina humano/ CD 62E Duo Set
- Anticorpo para P- selectina humano / CD 62P Duo Set
- Anticorpo para receptor TNF- α II humano/ Duo Set
- Anticorpo para IL-6 DuoSet



ANÁLISE ESTATÍSTICA

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas em média e um erro padrão. As variáveis discretas foram descritas por frequência.

As variáveis foram analisadas quanto a distribuição normal e foram submetidas a transformação normal quando necessário.

Para a análise intragrupo e intergrupo foi utilizado o teste de análise de variância com dois fatores para medidas repetidas (ANOVA Two-Way)

Utilizou-se o teste t de Student para amostras não pareadas para análise do sangramento pós-operatório. O valor de P menor que 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo. Para as análises estatísticas foi utilizado o software GraphPad para Mac (GraphPad Software, San Diego, Estados Unidos).



RESULTADOS

RESULTADOS:

Foram estudados 37 pacientes no período de Agosto/ 2007 a Setembro/ 2008, sendo incluídos no grupo I vinte pacientes e no grupo II 17 pacientes.

Os dados demográficos são demonstrados na tabela 1. Podemos observar que os grupos são semelhantes nos parâmetros analisados.

Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes incluídos em ambos os grupos

| | Grupo UFM (n=20) | Grupo Controle (n=17) | Valor P |
|--|-------------------------|------------------------------|----------------|
| Idade (anos) | 54,90±7,43 | 56,18 ± 9,88 | 0,66 |
| Sexo | 16 M (80%) 4F (20%) | 17 M (100%) | 0,15 |
| Superfície Corpórea (m²) | 1,84± 0,15 | 1,86 ± 0,19 | 0,84 |
| Fração de ejeção (%) | 61,2 ± 15,04 | 61,7 ± 8,12 | 0,92 |
| Tempo CEC (min) | 52,15 ± 10,41 | 58,25 ± 11,12 | 0,09 |
| Número de pontes* | 3 (3 a 3 pontes) | 3 (3 a 4 pontes) | 0,37 |
| Tabagismo | 18 pacientes (90,0%) | 15 pacientes (88,0%) | 0,74 |
| AVC prévio | 1 paciente (5,0%) | 1 paciente (5,9%) | 0,54 |
| IAM prévio | 15 pacientes (75%) | 7 pacientes (41,2%) | 0,08 |
| Doença arterial crônica periférica | 4 pacientes (20,0%) | 2 pacientes (11,8%) | 0,78 |

Feminino (F), Masculino (M), Tempo Circulação Extracorpórea (Tempo CEC), (*) mediana e 95% do intervalo de confiança da mediana, Acidente Vascular Cerebral prévio (AVC prévio), Infarto Agudo do Miocárdio prévio (IAM prévio).

Dados Hemodinâmicos:

Não houve diferença durante o período de observação quanto índice cardíaco, índice de resistência vascular sistêmica, índice de resistência vascular pulmonar, pressão arterial média, pressão capilar média, pressão artéria pulmonar e pressão venosa central.

Índice Cardíaco:

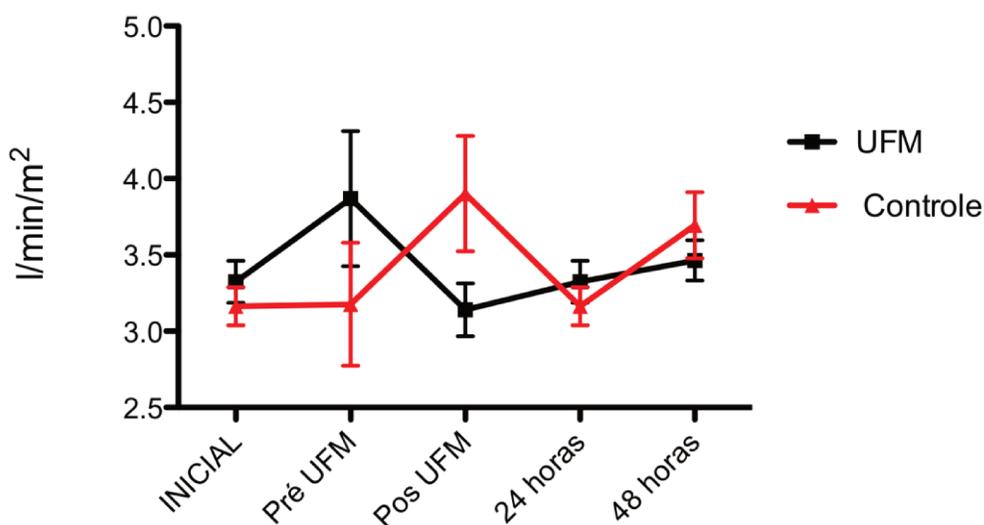


Gráfico 1 – Índice cardíaco nos períodos estudados, valores expressos em média e um erro padrão da média. Não houve diferenças durante o período de observação ($P = 0,38$) e entre os dois grupos ($P=0,98$).

Índice de resistência vascular sistêmica:

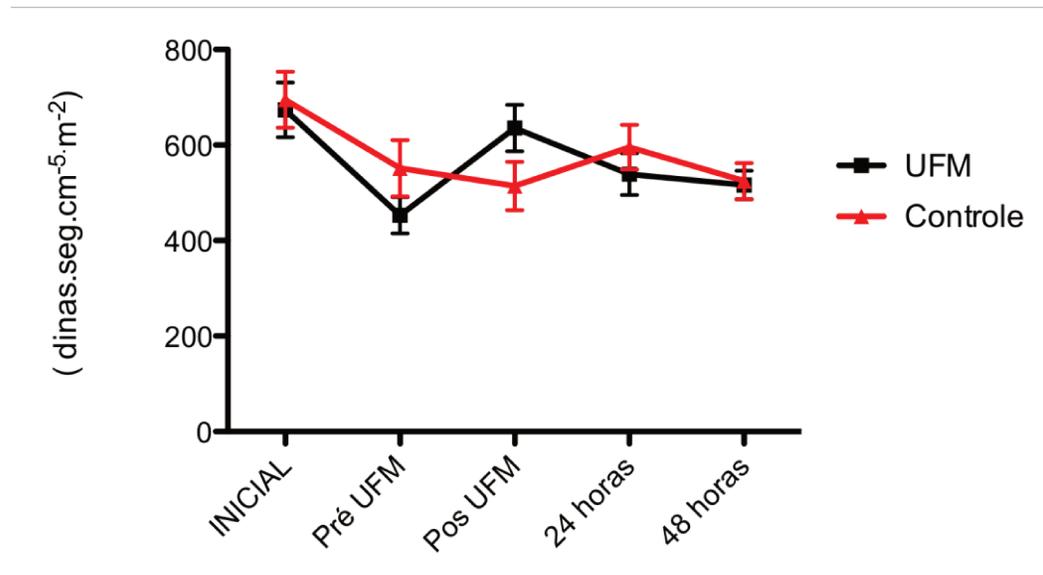


Gráfico 2– Índice de resistência vascular sistêmica. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Não observou-se diferenças entre os grupos ($P = 0,79$), mas houve queda dos valores nos dois grupos ($P < 0,01$).

Índice de resistência vascular pulmonar:

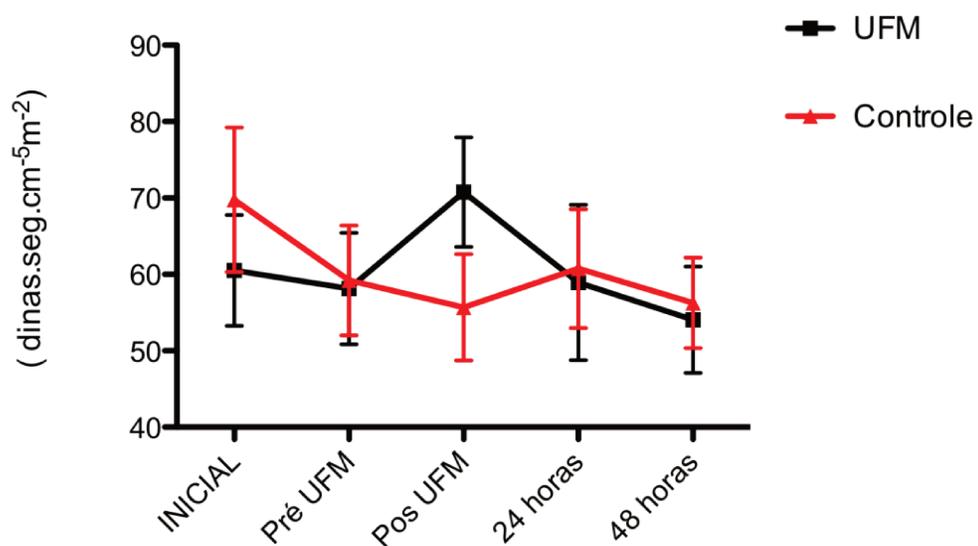


Gráfico 3 - Índice de resistência vascular pulmonar. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Não observou-se diferença entre os dois grupos (P = 0,98) ou durante o período observado (P = 0,53).

Pressão arterial média:

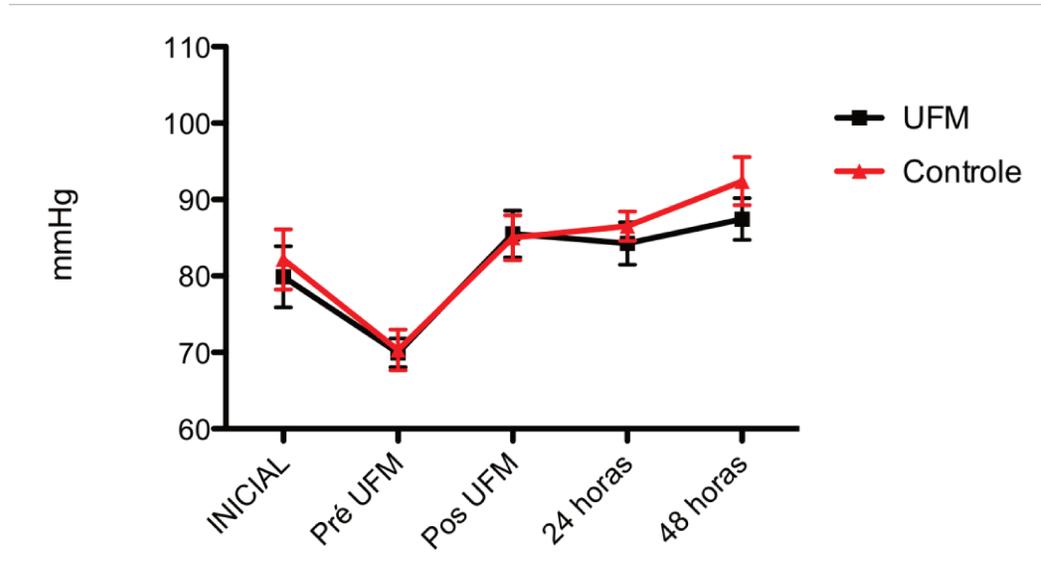


Gráfico 4 – Pressão arterial média. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve aumento dos valores médios nos dois grupos durante o período de observação ($P < 0,01$) e não houve diferença entre os grupos ($P = 0,37$)

Pressão de capilar pulmonar:

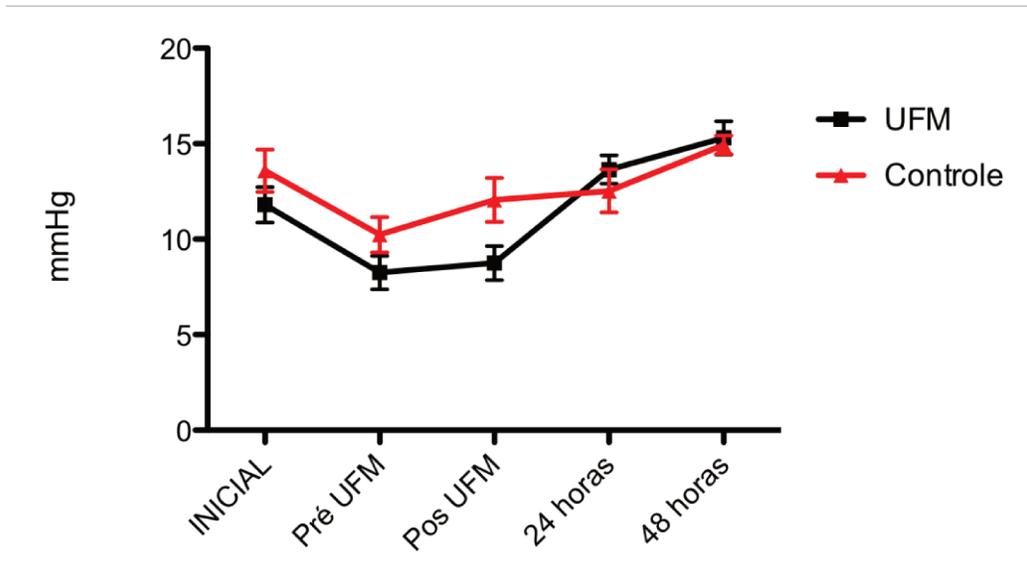


Gráfico 5 – Pressão de capilar pulmonar. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve aumento da PCP no período estudado ($P < 0,01$) e não observou-se diferença entre os dois grupos ($P = 0,21$).

Pressão da artéria pulmonar:

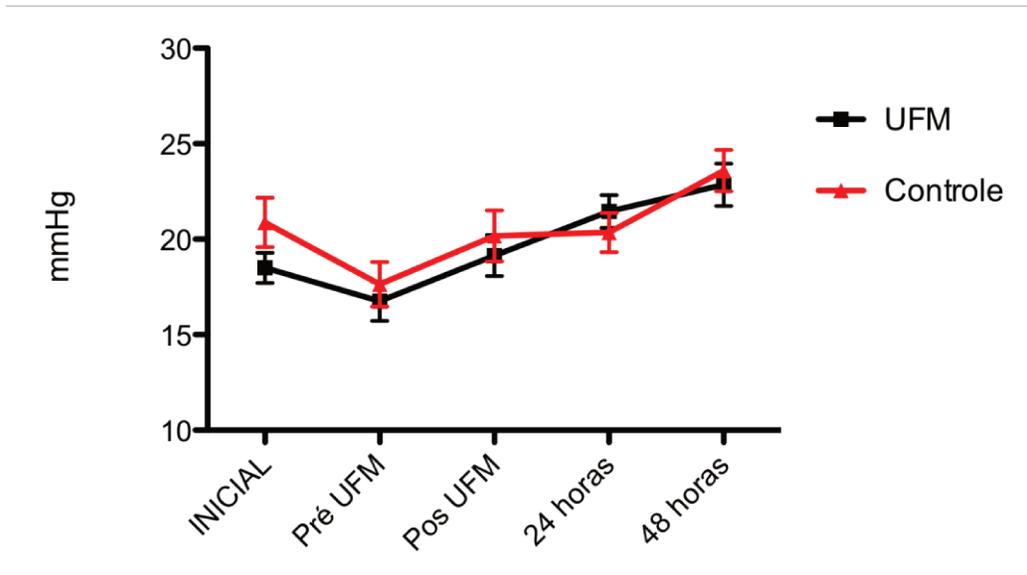


Gráfico 6 – Pressão média da artéria pulmonar. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve aumento dos valores médios no decorrer do período observado ($P < 0,01$) não havendo diferença entre os dois grupos ($P = 0,47$)

Pressão venosa central:

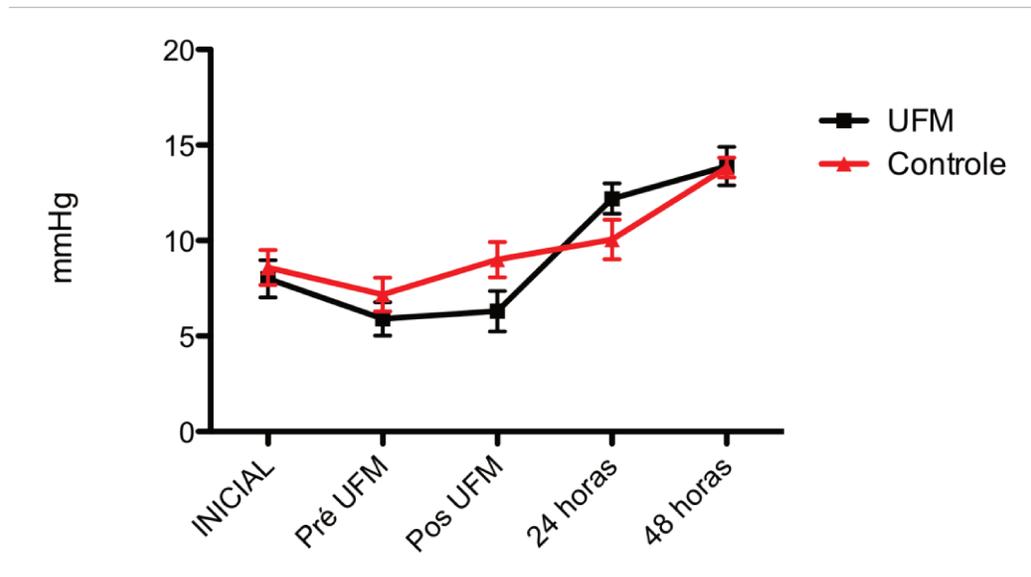


Gráfico 7 – Pressão média venosa central. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve aumento significativo dos valores médios durante o período observado nos dois grupos ($P < 0,01$) não havendo diferença entre os dois grupos ($P = 0,60$)

Dados Respiratórios e de Transporte de Oxigênio:

Não houve entre os grupos estudados diferença significativa quanto ao consumo de oxigênio (VO_2), oferta de oxigênio (DO_2), extração de oxigênio, shunt intrapulmonar (Q_s/Q_t), complacência pulmonar, diferença alvéolo-arterial. Observou-se diminuição da resistência das vias aéreas no grupo UFM ($p=0,03$).

Consumo de oxigênio (VO_2):

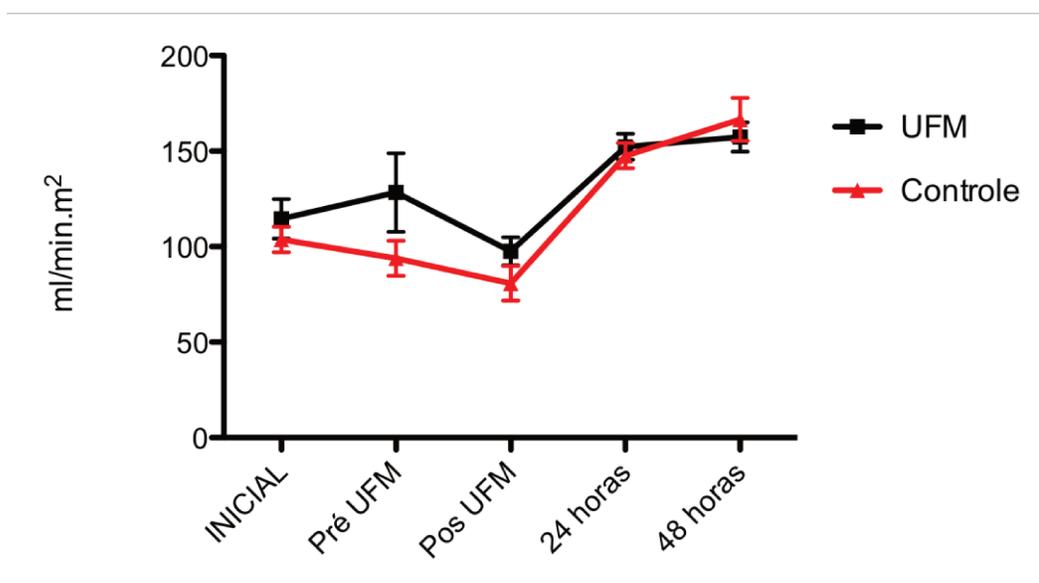


Gráfico 8 – Consumo de oxigênio. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve aumento significativo dos valores médios nos dois grupos durante o período estudado. ($P<0,01$) não ocorrendo diferença entre os dois grupos ($P = 0,19$).

Oferta de oxigênio (DO₂):

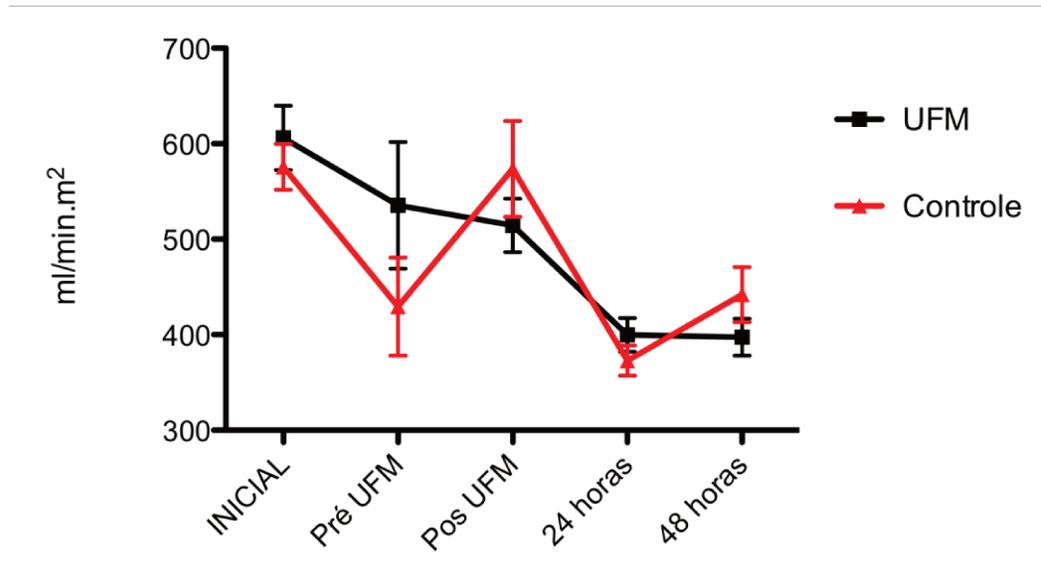


Gráfico 9 – Oferta de oxigênio. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve diminuição significativa dos valores médios nos dois grupos durante o período estudado (P<0,01), não havendo diferença entre os dois grupos (P = 0,71).

Extração de Oxigênio:

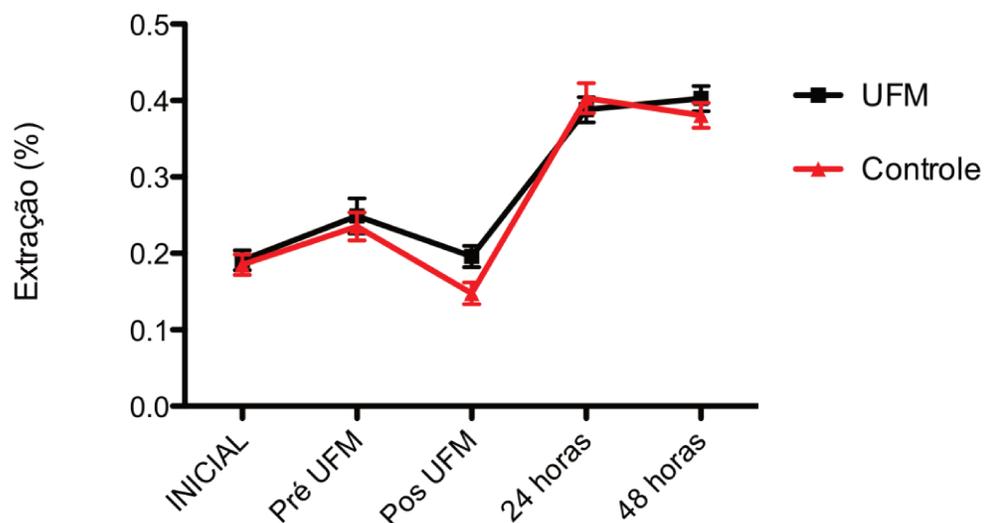


Gráfico 10 – Extração de oxigênio. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve aumento significativo dos valores médios nos dois grupos durante o período estudado ($P < 0,01$) não havendo diferença entre os dois grupos ($P = 0,32$).

Shunt intrapulmonar (Q_s/Q_t):

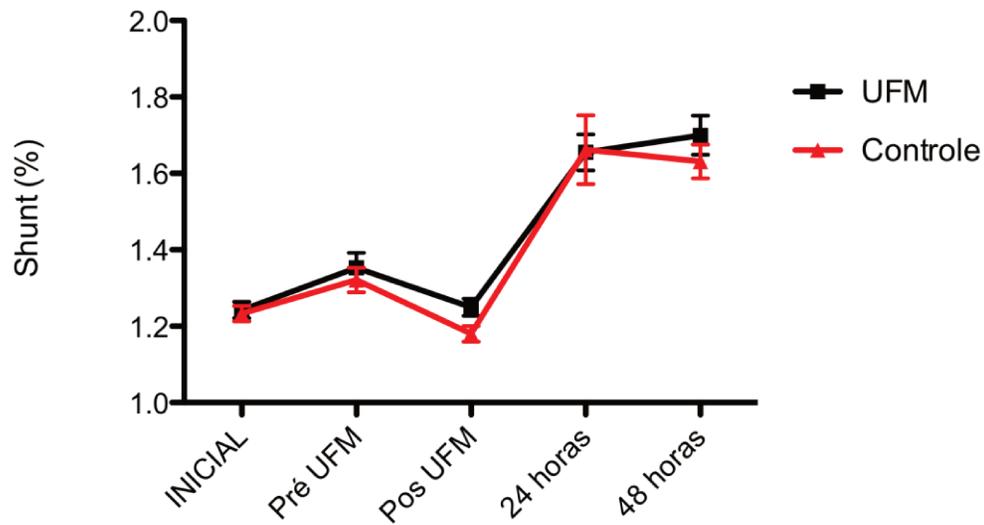


Gráfico 11 – Shunt intrapulmonar. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve aumento significativo dos valores médios nos dois grupos durante o período estudado ($P < 0,01$). Não se observou diferença entre os grupos ($P = 0,33$)

Índice de Oxigenação:

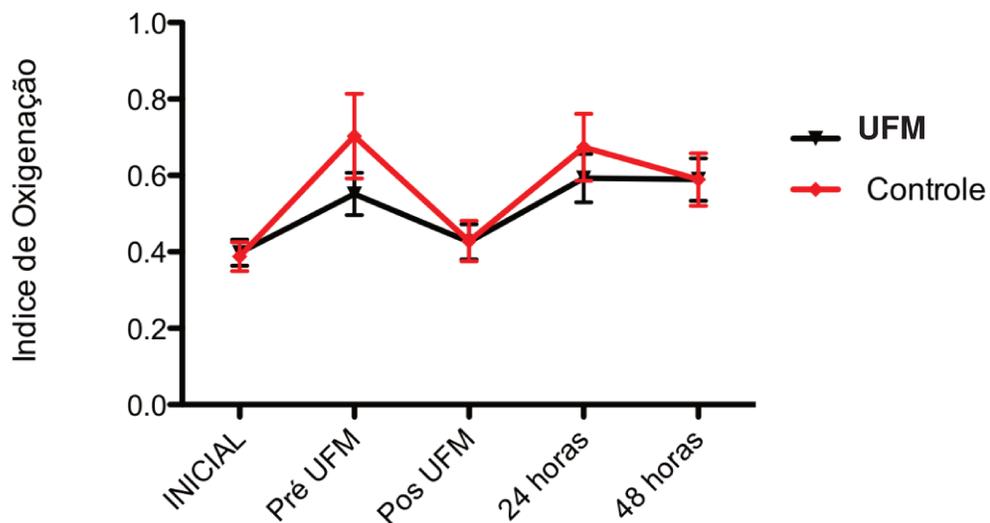


Gráfico 12 – Índice de oxigenação. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve aumento significativo dos valores médios nos dois grupos durante o período estudado ($P < 0,01$). Não observou-se diferença entre os grupos ($P = 0,43$).

Complacência Pulmonar:

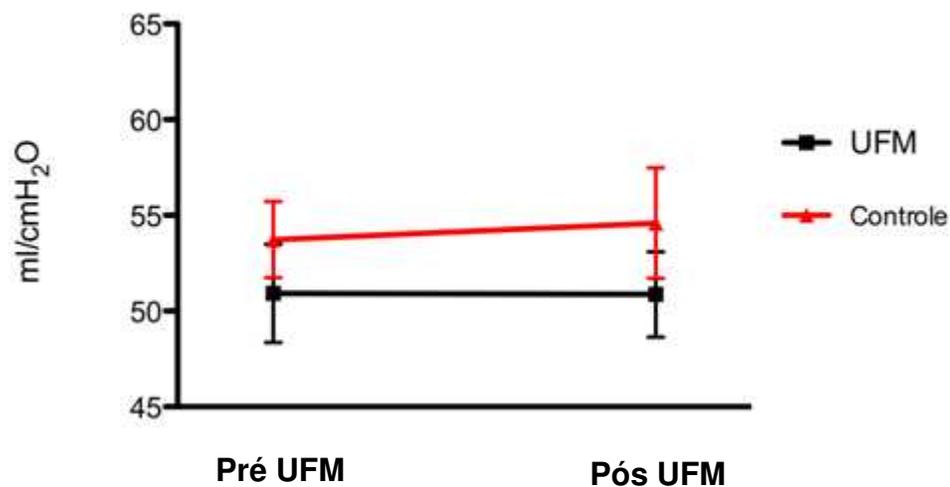


Gráfico 13 – Complacência pulmonar. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Análise com teste t de Student para amostras não pareadas. Não observou-se diferença entre os grupos (P=0,35).

Resistência de vias aéreas:

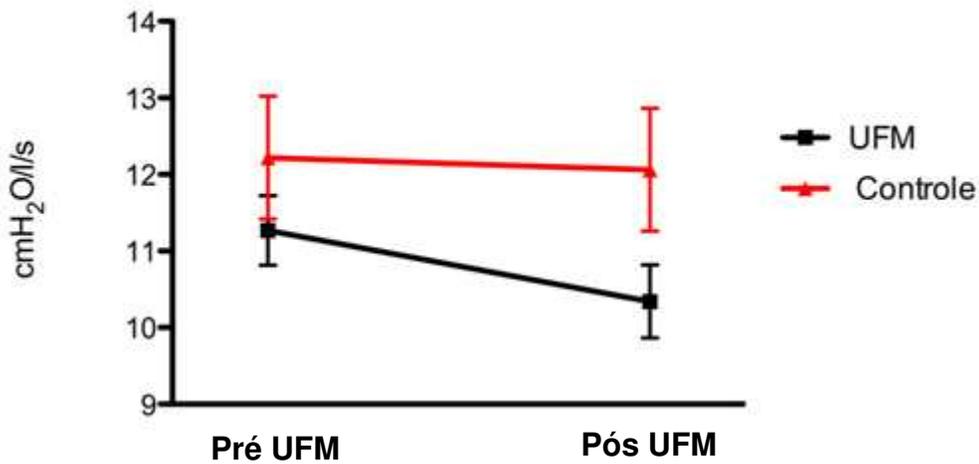


Gráfico 14 – Resistência de vias aéreas. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Análise com teste t de Student para amostras não pareadas. Observou-se diminuição da resistência das vias aéreas no grupo UFM (P=0,03).

Diferença Alvéolo-arterial:

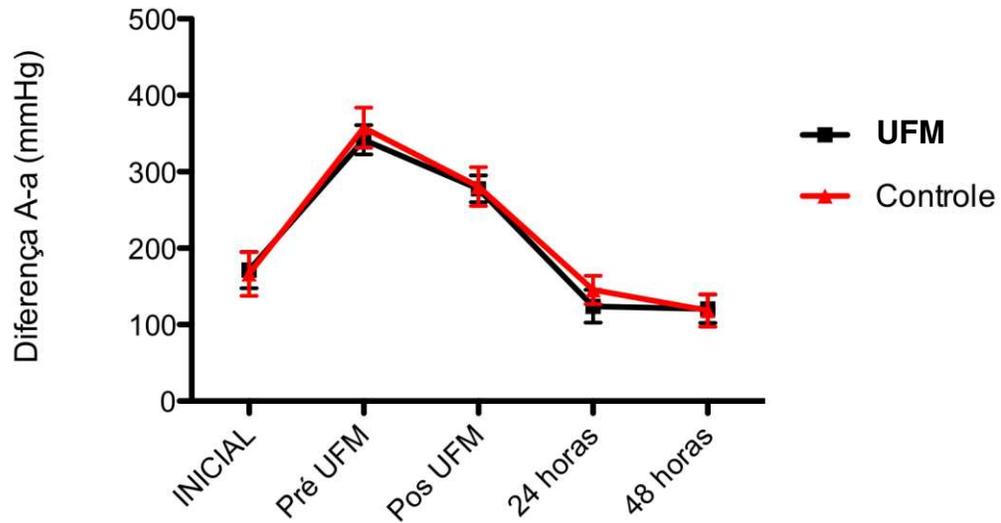


Gráfico 15 – Diferença alvéolo-arterial. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Não se observou diferença entre os grupos ($P = 0,43$), mas houve variação dos valores durante o período de observação ($P < 0,01$)

Parâmetros Laboratoriais

Observamos aumento do hematócrito no grupo UFM após aplicação da ultrafiltração ($P < 0,05$). Observamos menor sangramento no grupo UFM ($P < 0,01$). Observamos também que no grupo Controle houve maior utilização de transfusão de concentrado de hemáceas no pós-operatório ($P = 0,01$).

Não se observou diferença entre os grupos quanto a quantidade unidades de plasma fresco congelado, relação normalizada internacional do tempo de protrombina, relação da atividade de protrombina, níveis séricos de lactato, cálcio ionizado, glicemia, plaquetas leucócitos, creatinina e uréia.

Hematócrito:

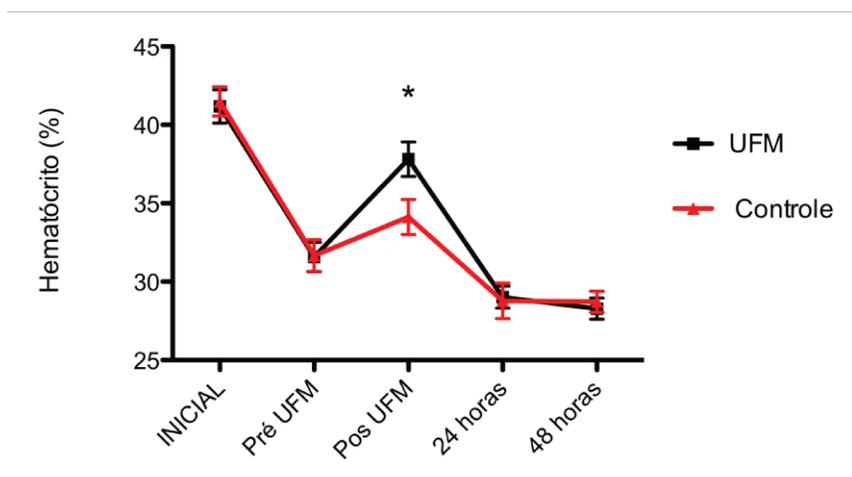


Gráfico 16 – Hematócrito. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve diminuição dos valores no período observado ($P < 0,01$) e maior valor no período após a UFM no grupo de estudo ($P < 0,05$) (*).

Sangramento total após 48 horas:

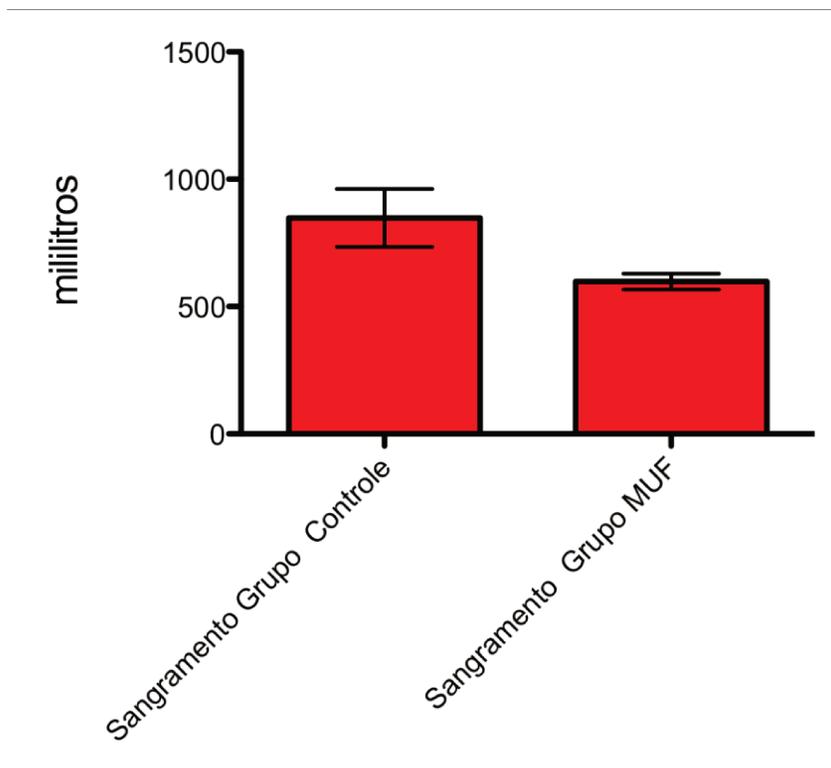


Gráfico 17 – Valores expressos em média e um erro padrão da média. Análise com teste t de Student para amostras não pareadas. Houve menor sangramento no grupo UFM ($P < 0,01$).

Quantidade de Concentrados de Hemáceas:

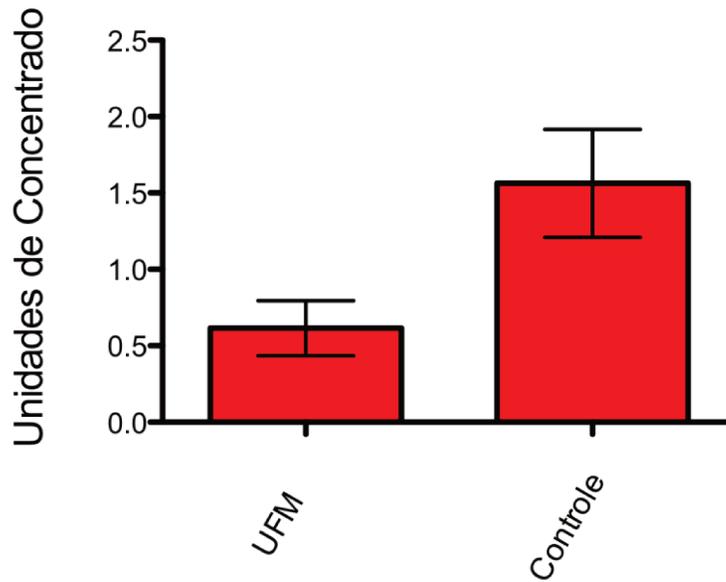


Gráfico 18 - Quantidade de concentrados de hemáceas. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Análise com teste t de Student para amostras não pareadas. Houve maior utilização de transfusão de concentrado de hemáceas no grupo controle ($P = 0,01$).

Quantidade Unidades de Plasma Fresco Congelado:

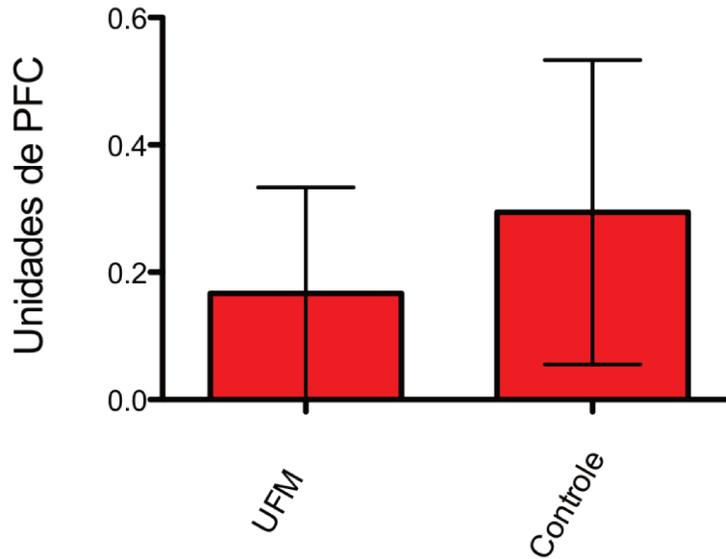


Gráfico 19 – Quantidade de concentrados de plasma fresco congelado. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Análise com teste t de Student para amostras não pareadas. Não se observou diferença entre os grupos (P = 0,18)

Relação normalizada internacional do tempo de protrombina:

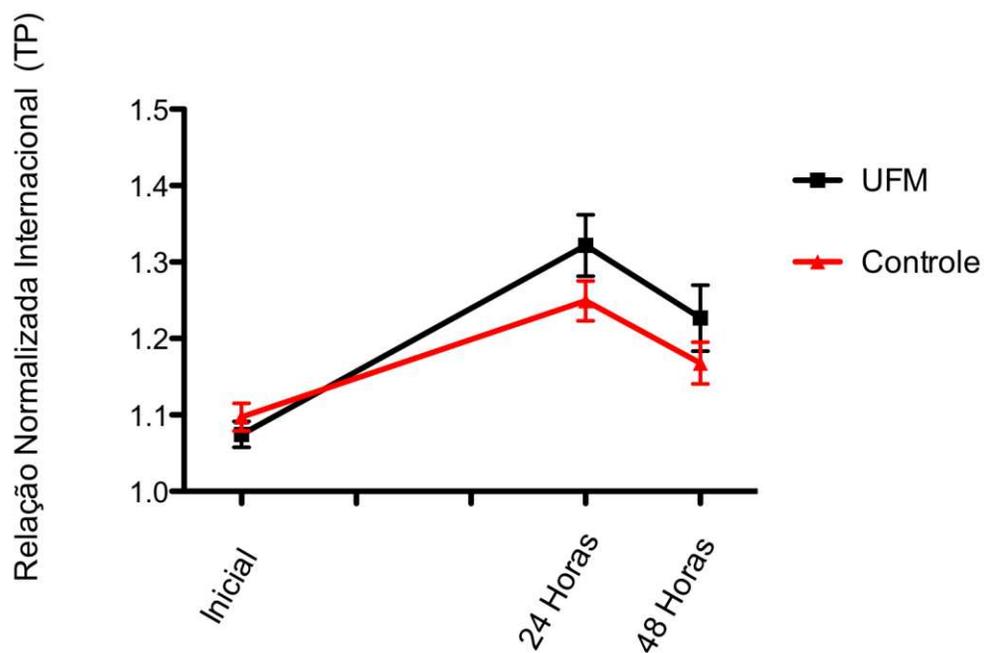


Gráfico 20 – Relação normalizada internacional do tempo de protrombina (RNI). Valores expressos em média e um erro padrão da média. Observou-se aumento dos valores médios no decorrer do período observado ($P < 0,01$), mas não observou-se diferença entre os grupos ($P = 0,31$)

Relação da atividade de protrombina:

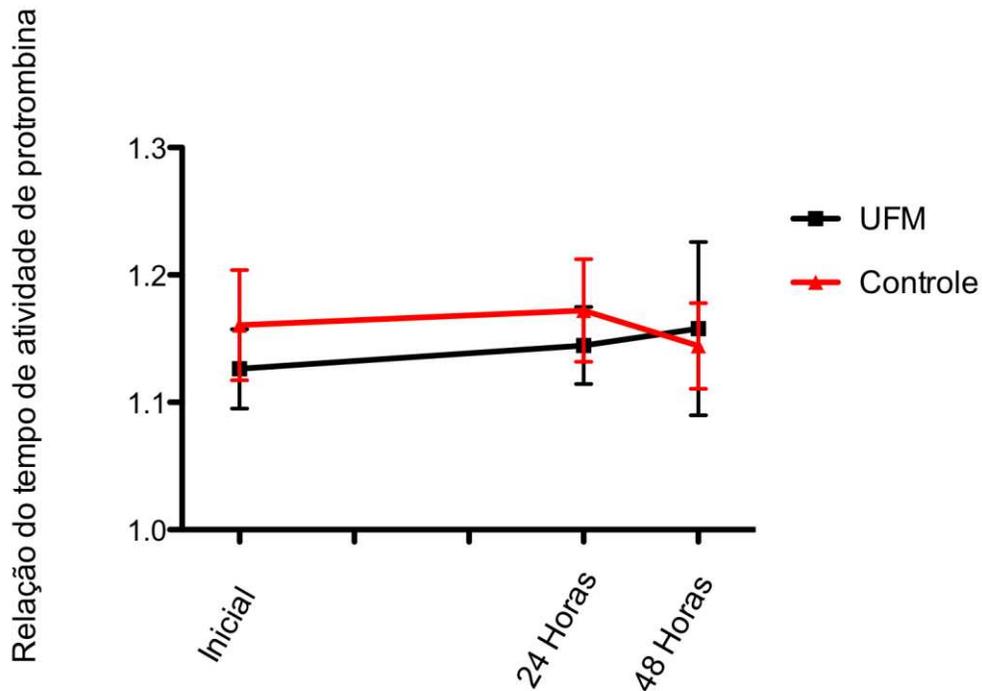


Gráfico 21 – Relação do tempo de atividade de protrombina. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Não se observou variação dos valores médios durante o período observado ($P = 0,93$) e não ocorreu diferença entre os dois grupos ($P = 0,71$)

Níveis séricos de lactato:

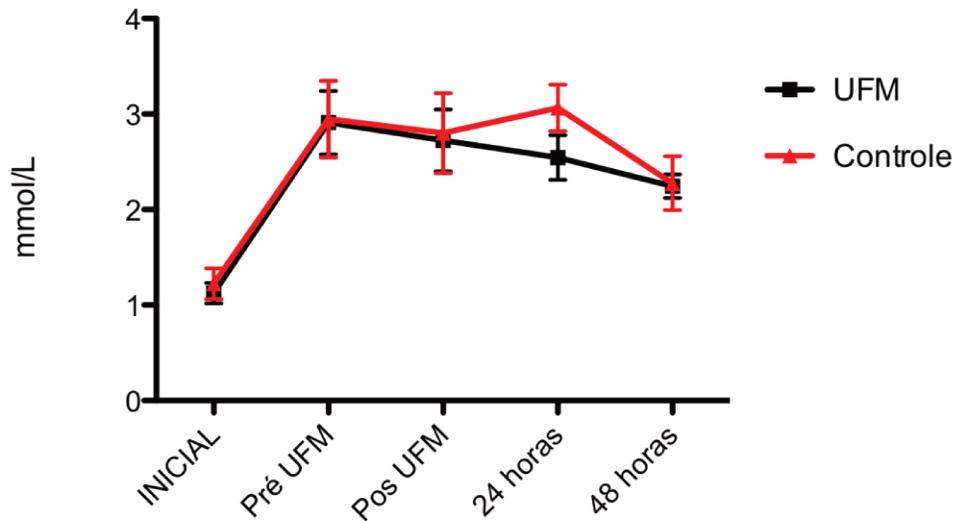


Gráfico 22 – Lactato. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve aumento do lactato no período observado nos dois grupos ($P < 0,01$) sendo os grupos comparáveis ($P = 0,52$).

Cálcio ionizado:

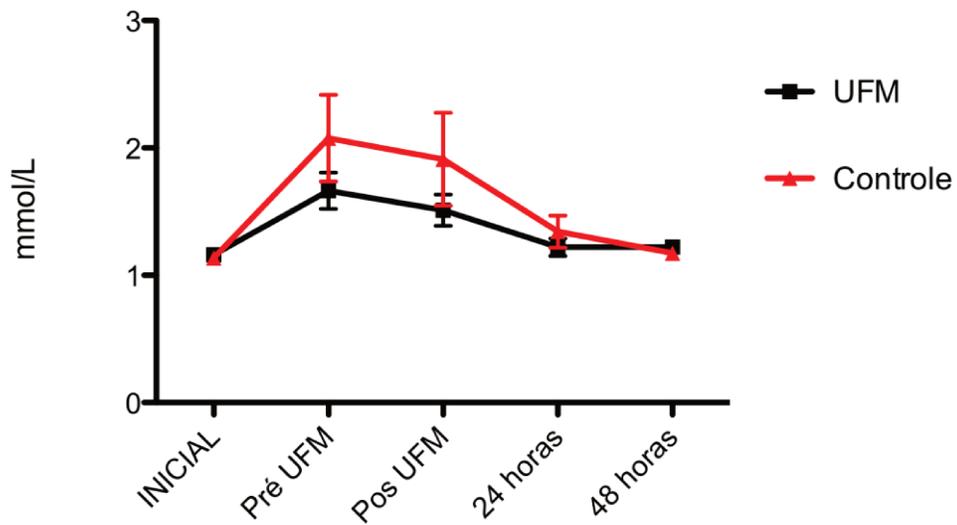


Gráfico 23 – Cálcio ionizado. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve variação dos valores no período observado ($P < 0,01$) sem diferença entre os grupos ($P = 0,31$).

Glicemia:

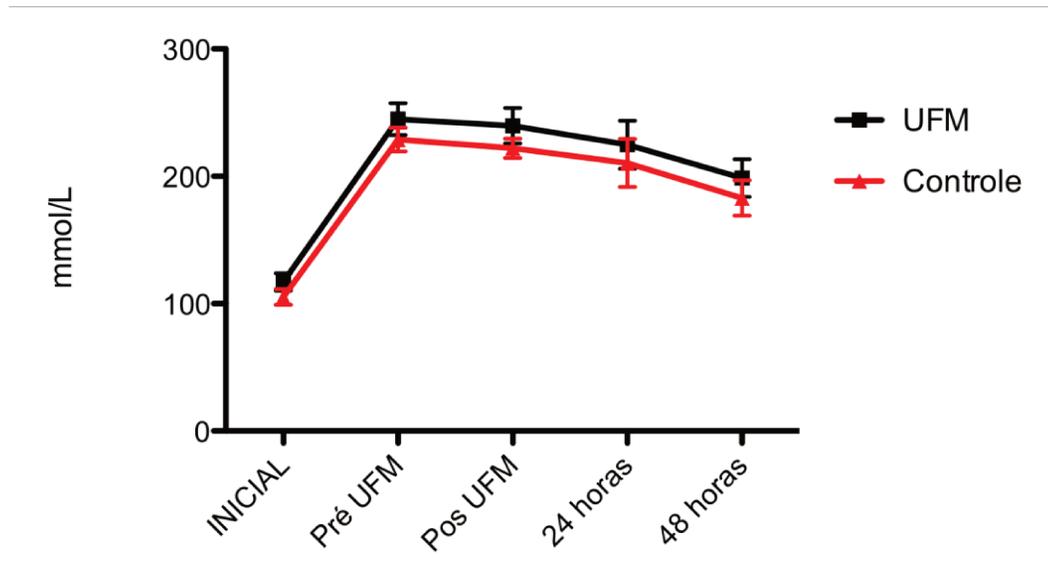


Gráfico 24 – Glicemia. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve aumento dos valores no período observado ($P < 0,01$) com os dois grupos sendo comparáveis ($P = 0,32$).

Plaquetas:

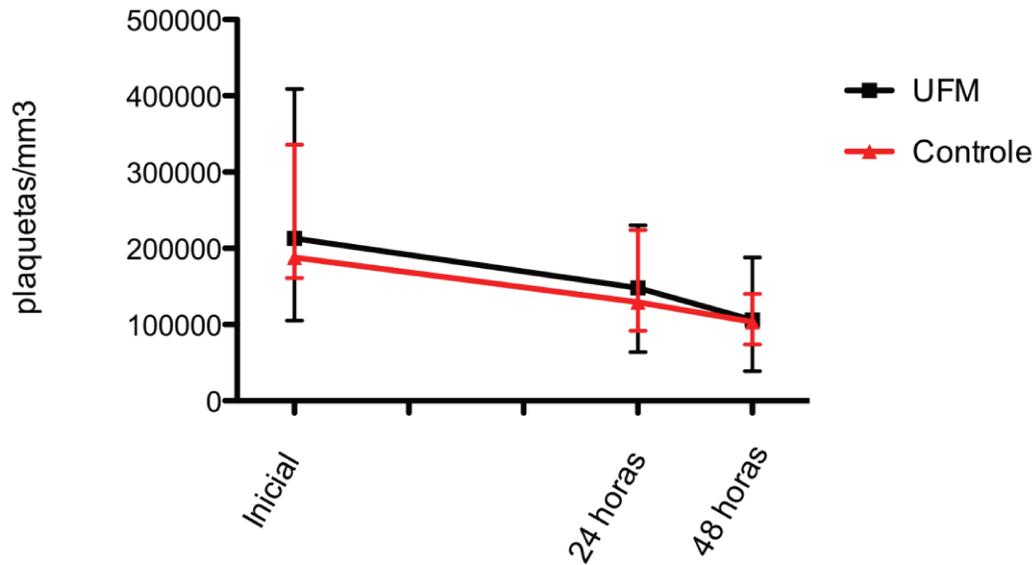


Gráfico 25 – Contagem plaquetas. Valores expressos em mediana, valores mínimo e máximo. Houve diminuição dos valores no período estudado ($P < 0,01$), mas comparáveis entre os dois grupos ($P = 0,68$).

Leucócitos:

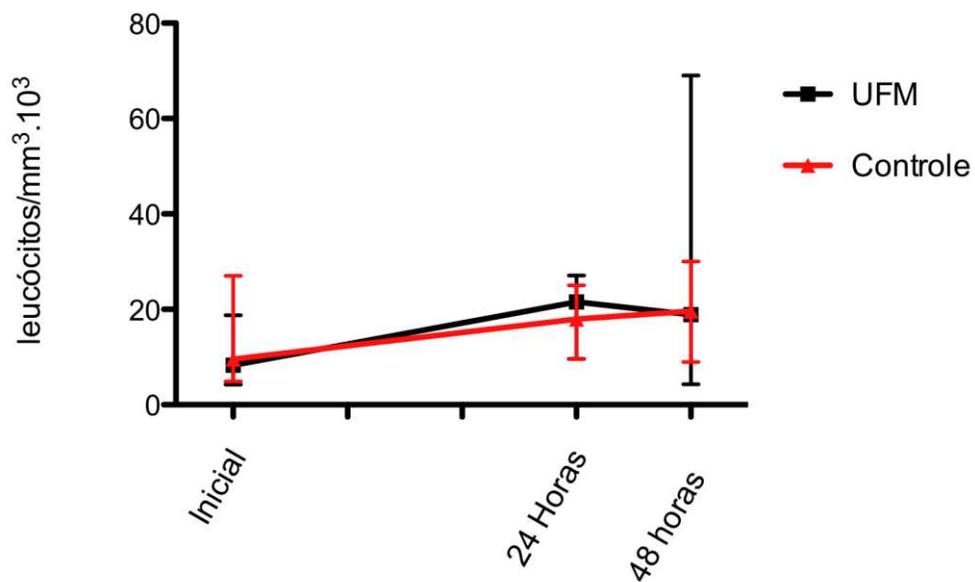


Gráfico 26 – Contagem de glóbulos brancos. Valores expressos em mediana, valores mínimo e máximo. Houve aumento dos valores no período observado ($P < 0,01$) com os grupos sendo comparáveis ($P = 0,79$).

Creatinina:

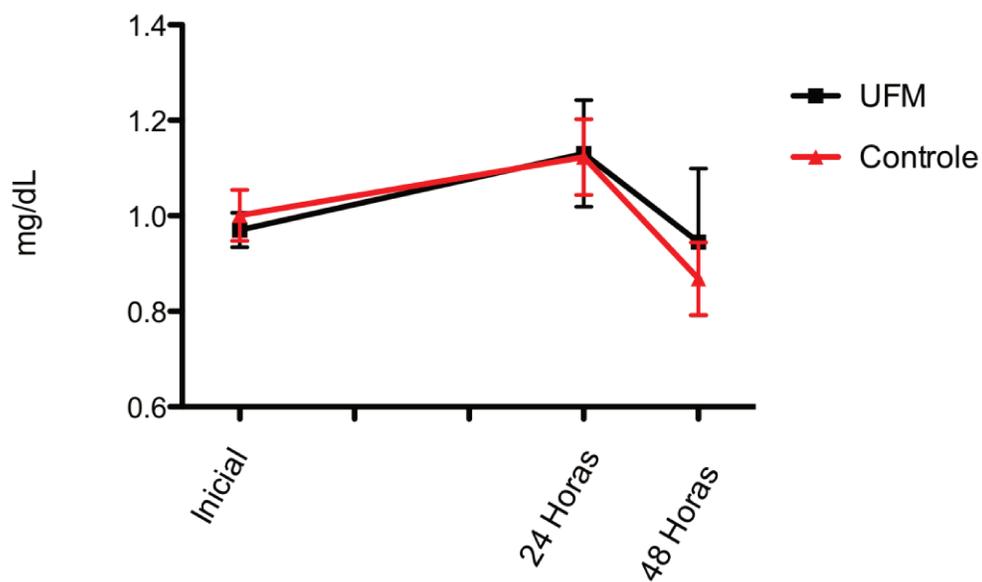


Gráfico 27 – Nível sérico de creatinina. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Não houve alteração dos valores médios no período observado (P = 0,06)

Uréia:

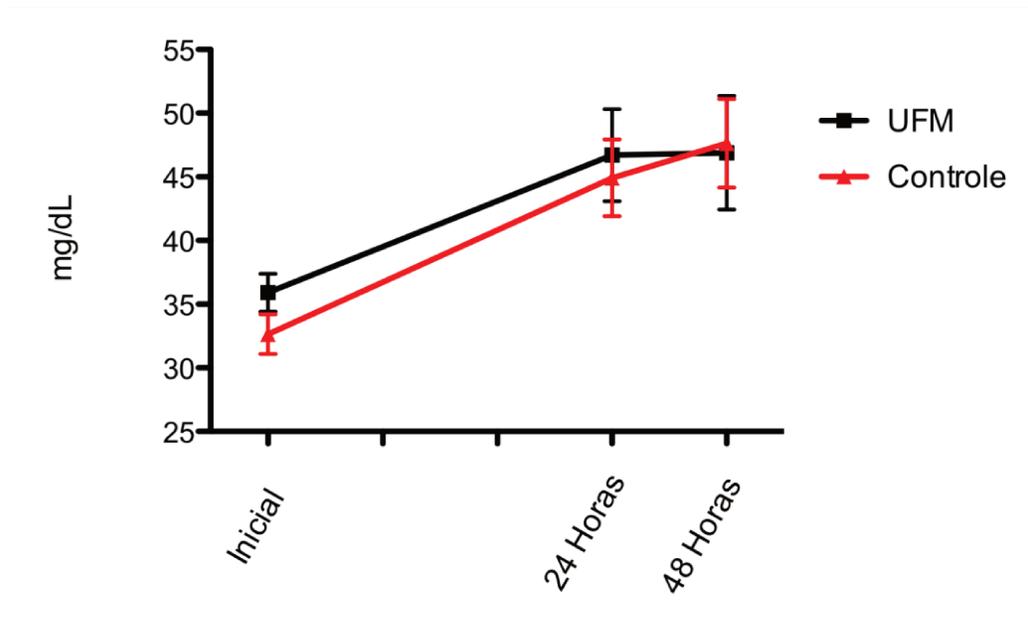


Gráfico 28 – Nível sérico de uréia. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve aumento dos valores médios no período observado (P<0,01) com os dois grupos sendo comparáveis (P = 0,60).

Mediadores Inflamatórios:

Não observamos alteração dos valores no período observado em relação as interleucinas (IL-6 e receptor TNF- α II) e moléculas de adesão (E-selectina, P-selectina) com exceção da I-CAM onde tivemos um aumento significativo apenas no tempo pós UFM no grupo de estudo.

E-selectina:

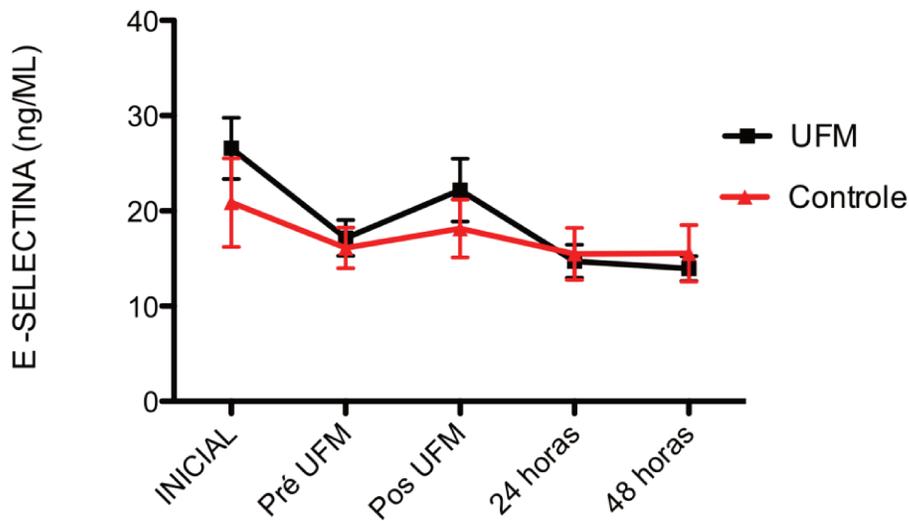


Gráfico - 29: Molécula de adesão E-selectina. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Não houve alteração dos valores no período observado e grupos estudados (Interação tempo/ grupo P = 0,30; Interação tempo P <0,01; Interação grupo P= 0,59)

P-selectina:

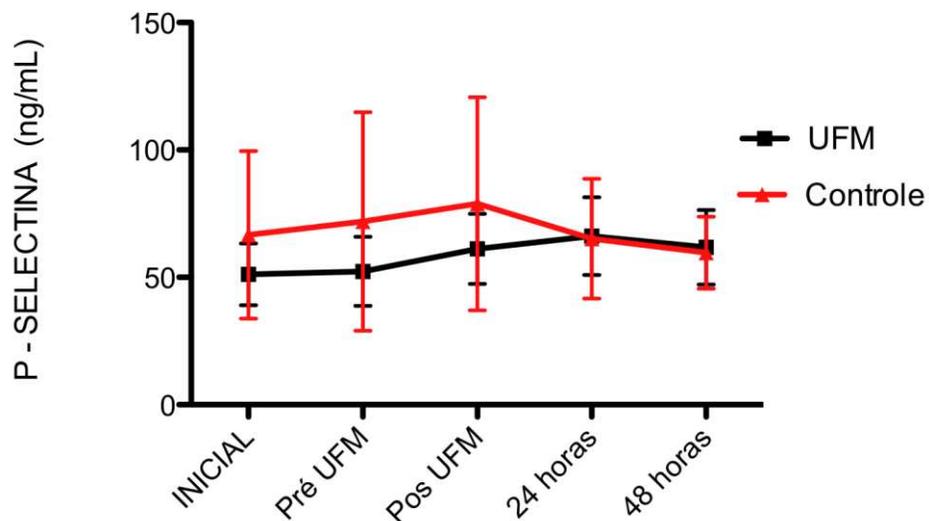
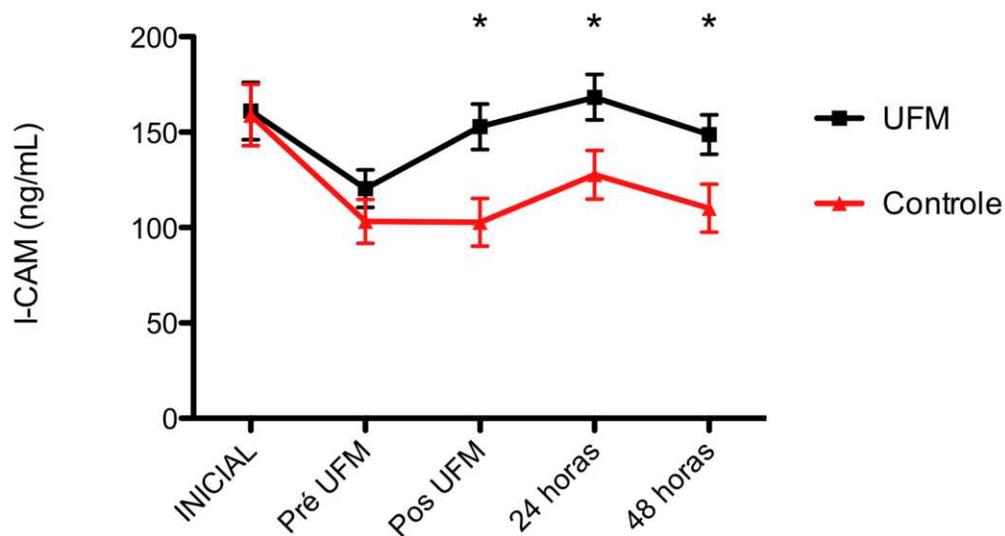


Gráfico- 30: Molécula de adesão P-selectina. Valores expressos em média e um erro padrão da media. Houve um aumento dos valores no grupo controle, porém sem diferença estatística entre os grupos (Interação tempo/ grupo P = 0,84; Interação tempo P = 0,91; Interação grupo P = 0,74)

I-CAM:



(*) Estatisticamente significante

Gráfico - 31: Molécula de adesão I-CAM. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve aumento no grupo UFM (*) (Interação tempo/grupo P = 0,03; Interação tempo P <0,01; Interação grupo P <0,01)

receptor TNF- α II:

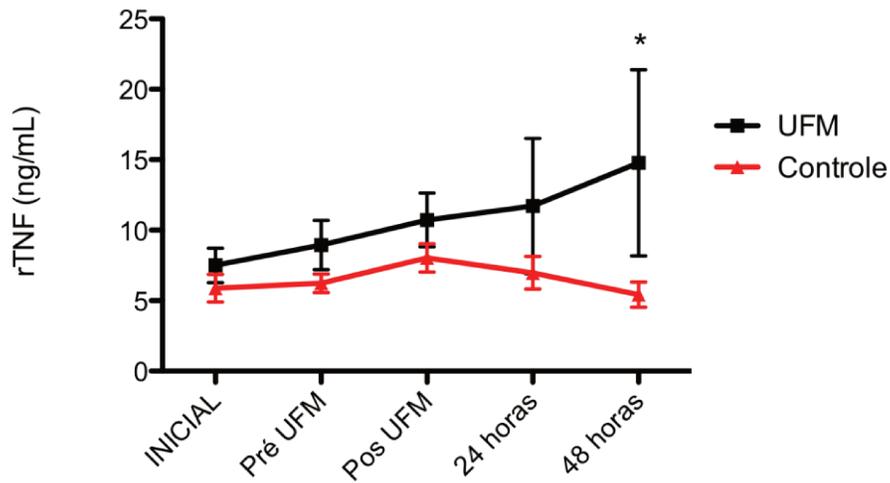


Gráfico - 32: Interleucina receptor TNF- α II. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve um aumento dos valores do grupo UFM em relação ao controle (Interação tempo/ grupo P = 0,48; Interação tempo P = 0,06; Interação grupo P = 0,04)

IL-6:

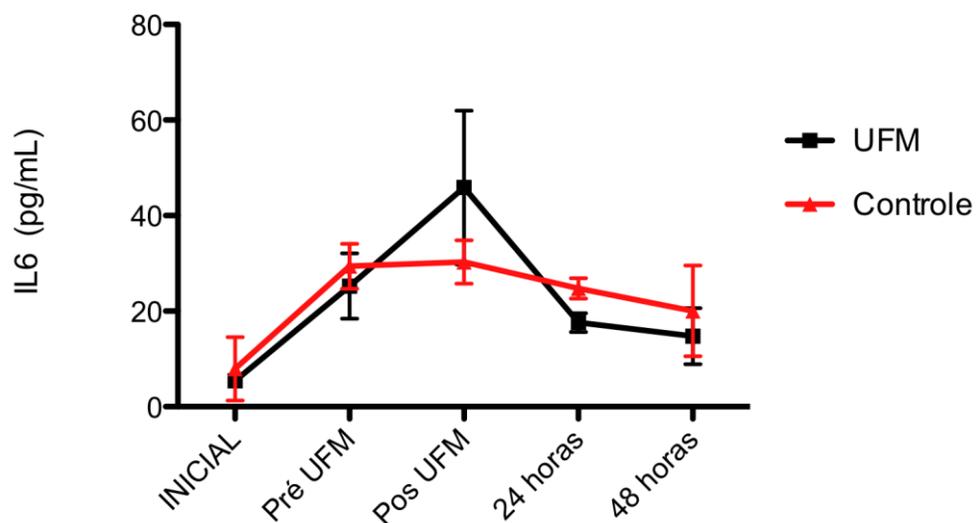
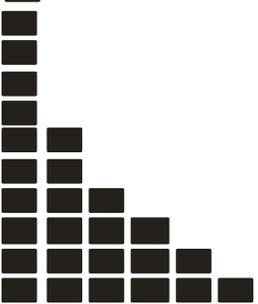
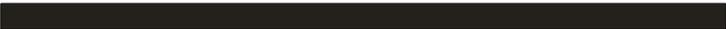


Gráfico - 33: Interleucina IL-6. Valores expressos em média e um erro padrão da média. Houve um aumento dos valores, porém sem diferença estatística entre os grupos apesar de apresentar um pico elevado no grupo estudado após UFM (Interação tempo/ grupo $P = 0,50$; Interação tempo $P < 0,01$; Interação grupo $P = 0,91$)



DISCUSSÃO



DISCUSSÃO

A CEC é essencial para a cirurgia cardíaca, porém esta técnica pode facilitar o desenvolvimento da SIRS promovendo a retenção de água, liberação de mediadores inflamatórios e alterações hemodinâmicas e pulmonares conduzindo a um aumento da morbidade e mortalidade desses pacientes (14,30).

Alguns fatores envolvidos na SIRS estão relacionados à exposição do sangue ao circuito não endotelial de CEC, isquemia e reperfusão dos órgãos, sobrecarga de fluídos, temperatura, fluxo não pulsátil da bomba de CEC e a ativação celular (30).

Nos pacientes adultos deste estudo, observamos diminuição dos valores do hematócrito devido a hemodiluição no período intra-operatório e um aumento deste no período imediatamente após a UFM no grupo de estudo.

Demonstramos que a utilização da ultrafiltração modificada proporcionou ao grupo UFM menor sangramento no pós-operatório levando a uma menor utilização de concentrados de hemáceas neste período.

Não observamos benefício hemodinâmico nos pacientes submetidos a UFM, o que se traduziu pelo comportamento semelhante nos dois grupos em relação ao índice cardíaco, índice de resistência vascular pulmonar e índice de resistência vascular periférica.

As variáveis respiratórias foram equivalentes nos dois grupos, sendo que o grupo UFM apresentou uma diminuição da resistência das vias aéreas, contudo, esta diminuição não se traduziu em melhora clínica.

Os demais parâmetros como lactato, glicemia, calcemia, uréia, creatinina, leucocitometria, tempo de protrombina e a atividade de trombina, mostraram comportamento semelhante nos dois grupos.

O comportamento dos mediadores inflamatórios IL-6, E-selectina e P-selectina foi semelhante nos dois grupos e não observamos desfechos clínicos diferentes nos dois grupos.

A molécula de adesão I-CAM aumentou significativamente no grupo UFM imediatamente após a aplicação da técnica, o que talvez possa ser explicado pelo contato do sangue com mais uma membrana não endotelial do sistema de CEC. O mesmo foi observado para o receptor solúvel de TNF onde após 48 horas de observação do grupo UFM apresentou maiores valores.

Demonstramos que a utilização da UFM foi segura nas variáveis clínicas avaliadas não sendo observadas complicações relevantes nestes dois grupos. Nossos achados vêm acrescentar ao grupo de autores que não conseguiram demonstrar benefícios na evolução clínica dos pacientes submetidos a UFM, mesmo que resultados positivos tenham sido observados em parâmetros como hematócrito, complacência pulmonar e melhora do sangramento.

Embora as técnicas de ultrafiltração convencional e modificada sejam usadas e estudadas por muitas equipes de cirurgia cardíaca, não é bem definido ainda na literatura se ambas devem ser usadas de modo independente ou combinadas, ou se uma delas é claramente superior a outra (30,31).

A remoção dos mediadores inflamatórios e a melhora clínica dos pacientes também não são consistentes na literatura, pois enquanto alguns autores descreveram benefícios clínicos e remoção de mediadores inflamatórios (32), outros não tiveram a mesma observação (9,33).

Estudos em pacientes adultos verificaram vantagens da UFM sob o ponto de vista da remoção do excesso de fluido, com aumento do hematócrito e fatores de coagulação, assim como diminuição do nível de moléculas de baixo peso como os mediadores inflamatórios (14, 34, 35). Em nosso estudo pudemos observar apenas remoção do excesso de fluidos e aumento do hematócrito. Não observamos diferenças nas provas de coagulação apesar de observarmos menor sangramento no grupo UFM.

Outros estudos relataram que a UFM aplicada na cirurgia cardíaca em adulto reduz significativamente a perda de sangue e diminui a necessidade de utilização de hemoderivados no pós-operatório (9, 36, 37) o que também foi observado em nosso estudo. Mais uma vez não observamos diferenças nos exames que avaliaram a coagulação, contudo, estes exames são usados na prática clínica não avaliando, por exemplo, a função plaquetária.

Em pacientes adultos, estudo utilizando a UFM, demonstrou efeito benéfico em relação a função respiratória e hemodinâmica após cirurgia cardíaca e uma diminuição do uso de hemoderivados no pós-operatório (11, 38). Em nosso estudo não verificamos melhora da função respiratória e hemodinâmica, mas apenas uma diminuição do uso de hemoderivados.

Alguns trabalhos demonstram os benefícios da UFM, mas alguns autores mostraram apenas a diminuição de citocinas e moléculas de adesão em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio, sem ter melhora clínica demonstrada efetivamente (31, 32).

Antunes e colaboradores em estudo similar ao atual, porém com aplicação de ultrafiltração convencional, demonstraram a remoção eficiente de mediadores inflamatórios no fluido ultrafiltrado sem os benefícios clínicos evidentes similares aos nossos resultados (39).

A utilização da ultrafiltração com balanço zero demonstrou evidente remoção de IL-6, IL-1 e o fator tumoral da necrose (TNF) em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio, contudo sem benefício clínico evidente (40). O aumento de IL-6 pode estar associado com disfunção renal em pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca e a diminuição deste mediador poderia ser benéfico em diminuir a incidência de insuficiência renal no pós-operatório (41). Na presente série, todos os pacientes apresentavam função renal normal no pré-operatório e não observamos insuficiência renal aguda que indicasse a utilização de terapia de suporte para esta situação.

Segundo outros autores, o tempo de CEC, isquemia do miocárdio e falência de órgãos estão relacionados com o aumento dos níveis de interleucinas (13,14). Não pudemos correlacionar os níveis de interleucinas com estas variáveis, talvez pelo tamanho da amostra ou porque esta observação não seja constante na literatura.

Berdat et al. (2004), demonstrou em seu estudo a combinação das técnicas de ultrafiltração convencional e modificada com filtro de polisulfona, podendo ser esta a estratégia mais eficaz para remover mediadores inflamatórios na cirurgia cardíaca em crianças (42).

Na população pediátrica a utilização da UFM pode melhorar a relação de oferta e consumo de oxigênio no pós-operatório imediato, em especial nas primeiras 12 horas (43). Em nossos resultados não observamos diferenças nos dois grupos quanto oferta e consumo de oxigênio, isto pode ser devido as diferenças entre volêmia e superfície corpórea, pois esta relação é diferente nas duas populações.

Em crianças, a disfunção pulmonar é a principal manifestação da resposta inflamatória, e com a aplicação da técnica de UFM, Mahamoud et al. (2005) demonstraram melhora na função pulmonar, levando a um período ventilatório mais curto e menor tempo na unidade de terapia intensiva (17).

Entretanto, Castro et al. (2006), comparando a técnica de ultrafiltração convencional com técnica chamada modificada onde o sangue residual do circuito era aproveitado em pacientes pediátricos com patologias cardíacas congênitas,

demonstrou maior sangramento nas primeiras 48 horas após cirurgia cardíaca, maior volume de transfusão de hemáceas, plasma fresco e crioconcentrado quando era utilizado o sangue remanescente do reservatório (44). Devemos observar que a técnica chamada de modificada no trabalho acima citado se referia ao uso ou não do sangue residual do circuito de CEC e a ultrafiltração utilizada foi a convencional, ou seja, aquela realizada durante a CEC na fase de aquecimento.

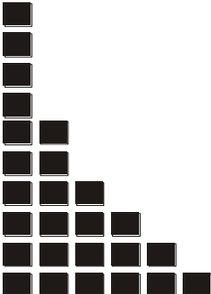
Nossos achados sugerem que os benefícios da UFM encontrados em alguns parâmetros já descritos como, hematócrito, complacência pulmonar, melhora do sangramento, apesar de se traduzir em melhora clínica bem definida em determinadas populações, como os pacientes pediátricos, ainda não são um consenso entre os autores que a estudam em pacientes adultos, haja vista os trabalhos com resultados contraditórios encontrados na literatura.

Uma limitação do nosso estudo foi não mensurar os mediadores inflamatórios no fluído ultrafiltrado durante a aplicação da técnica de UFM.

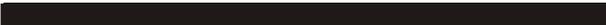
Por outro lado como ponto forte do nosso trabalho pode citar que todos os pacientes foram operados pelo mesmo cirurgião, assim como o manuseio das amostras em laboratório foi realizado sempre pela técnica, o que garante maior uniformidade nos resultados obtidos.

O interesse na aplicação da técnica UFM em pacientes adultos vem aumentando nas equipes de cirurgia cardíaca no sentido de se controlar a SIRS e também pelos resultados benéficos obtidos na população pediátrica (36,37).

Ainda há a necessidades de mais estudos em relação a técnica da UFM em pacientes adultos para que possamos obter os mesmos benefícios observados em crianças, com redução da morbidade e mortalidade e melhora clinica satisfatórias e evidentes desses pacientes.



CONCLUSÃO



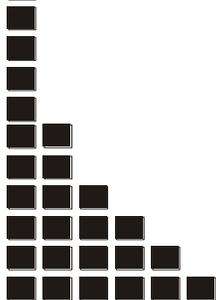
CONCLUSÃO

Geral

A ultrafiltração modificada não alterou o comportamento clínico pós-operatório e aumentou a expressão de dois mediadores inflamatórios em pacientes submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio.

Específicos

1. A ultrafiltração modificada não demonstrou diferença entre os grupos, nos parâmetros hemodinâmicos estudados, porém houve variação dos valores durante o período de observação em relação ao débito cardíaco, resistência vascular sistêmica, resistência vascular pulmonar, oferta de oxigênio e consumo.
2. Houve menor sangramento no grupo UFM, e menor utilização de transfusão de concentrado de hemáceas neste grupo.
3. Não observamos diferenças na função pulmonar nos pacientes submetidos a UFM.
4. Houve aumento da ICAM e receptor solúvel de TNF- α no grupo submetido à ultrafiltração. Os demais mediadores mensurados não apresentaram diferenças nos dois grupos estudados.



REFERÊNCIAS



1. Gokcen O, Murat S, Sahin S, Meral Y, Erol K, Muge T, et al. Systemic and myocardial inflammation in traditional and off-pump cardiac surgery. *Tex Heart Inst J.* 2007; 34: 160-5
2. Teixeira G F. Temas atuais em Circulação Extracorpórea, 90-97,1997
3. Souza, Maria Helena L & Elias, Decio O. Síndrome Pós-perfusão: Reação Inflamatória do Organismo. *Tecnologia Extracorpórea – Revista Latino Americana* II 1995;1: 25-31
4. Taylor KM. SIRS: the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61: 1607-8
5. Chew MS. Does modified ultrafiltration reduce the systemic inflammatory response to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass? *Perfusion.* 2004;19: 57-60
6. Ohata T, Mitsuno M, Yamamura M, Tanaka H, Kobayashi Y, Ryomoto M, et al. Minimal cardiopulmonary bypass attenuates neutrophil activation and cytokine release in coronary artery bypass grafting. *J Artif Organs.* 2007; 10: 92-95
7. Utley J. The history of the concept of inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 1996; 11: 190-195
8. Server K, Tansel T, Basaran M, Kafai E, Ugurlucan M, Ali Sayin O, et al. The benefits of continuous ultrafiltration in pediatric cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J.* 2004; 38 (5): 307- 311

9. Leyh R, Bartels C, Hübner-Jourbert E, Bechtel JFM, Sievers HH. Influence of modified ultrafiltration on coagulation, fibrinolysis and blood loss in adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2001; 19: 145-151
10. Bluter J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1993; 55(2): 552-9
11. Onoe M, Magara T, Yamamoto Y, Nojima T. Modified ultrafiltration removes serum interleukin-8 in adult cardiac surgery. *Perfusion*. 2000; 16: 37-42
12. Royston D. Systemic inflammatory response to surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 1996; 11: 177-189
13. Kiziltepe U, Uysalel A, Corapcioglu T, Dalva K, Akan H and Akalin H. Effects of Conventional and Modified Ultrafiltration in Adult Patients. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 684-93
14. Fujita M, Ishihara M, Kusama Y, Shimizu M, Kimura T, Lizuka Y, et al. Effect of Modified Ultrafiltration on Inflammatory Mediators, coagulation, factors and other proteins in blood after an extracorporeal circuit. *Artificial Organs*. 2004; 28 (3): 310-318
15. Brasil LA, Gomes WJ, Salomão J, Fonseca JHP, Branco JNR, Buffolo E. Uso de corticóide como inibidor da resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 1999; 14 (3): 254-68

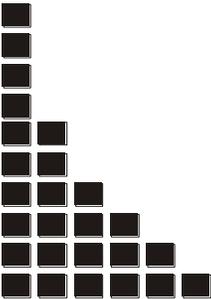
16. Heijmans JH, Liem KSAE, Damoiseaux GMC, Maessen T, Roekaerts P MHJ. Pulmonary Function and inflammatory markers in patients undergoing coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*. 2007; 62: 1233-1240
17. Mahmoud ABS, Burhani MS, Hannef AA, Jamjoun AA, Al-Githmi IS and Baslaim GM. Effect of Modified Ultrafiltration on Pulmonary Function After Cardiopulmonary Bypass. *Chest*. 2005; 128: 3447-3453
18. Kirklin JK, George JF, Holman W. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. In: Davis R F, Utley J R, eds. *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. Baltimore: Williams & Wilk 233-48
19. Abbas AK. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro, 5° edição, 3° tiragem, 2003
20. Asimakopoulos G, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecule. *Ann Thorac Surg*. 1998; 66, 2135-44
21. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson M, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory reaction. *Ann Thorac Surg* 1997; 63, 277-84
22. Helmiton VM, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2001; 16(4): 376-87

23. Holzheimer RG, Molloy RG, Gorlach H, Wilkert S, Hehrlein F. IL 6 and TNF-alpha release in associated neutrophil activation after cardiopulmonary bypass surgery. *Infection*. 1994; 22: 37-42
24. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 626-35
25. Jansen NJ, Oeveeren W, Gu YJ, Vliet MH, Eijnsman L, Wildevuur CR. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardio-pulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1992; 54: 744-8
26. Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, Deaton DW, Kalfin R, Das DK. Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60: 801-4
27. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marécaux G, Shahla M, Barvais L, et al. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery*. 1996; 119: 76-80
28. Maluf MA, Mangia C, Bertuccez J, Silva C, Catani R, Carvalho W, et al. Estudo comparativo da ultrafiltração convencional e associação de ultrafiltração convencional e modificada na correção de cardiopatias congênitas com alto risco cirúrgico. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 1999; 14 (3): 221-36

29. Naik SK, Knight A, Elliott MJ. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion*. 1991; 6: 41-50
30. Vela JLP, Ruiz AE, Ramirez FG, Maellas MTG, Carreño RE, Garcia CM, et al. ICU outcomes in adult cardiac surgery patients in relation to ultrafiltration type. *Perfusion*. 2008; 23: 79-87
31. Castellheim A, Hoel TN, Videm V, Fosse E, Pharo A, Svennevig JL, et al. Biomarker profile in off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery in low-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85:1994 –2002
32. Grunenfelder J, Züng G, Schoeberlein A, Maly FE, Schurr U, Guntli S, et al. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000; 17 (1): 77– 83
33. Bogã M, Islamog˘lu F, Badak I, ikirikiog˘lu M, Bakalim T, Yag˘di T, et al. The effects of modified hemofiltration on inflammatory mediators and cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Perfusion*. 2000; 15: 143–150
34. Boodhwani M, Williams K, Babaev A, Gill G, Salaeem N, Rubens FD. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 30: 892-897
35. Ranjit J, Panch S, Hrabe J, Peng W, Solovey A, Lyle J, et al. Activation of endothelial and coagulation systems in left ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88:1171–9

36. Zahoor M, Abbass S, Khan AA, Ahmad SA. Modified Ultrafiltration: role in adult cardiac surgical haemostasis. *Journal Ayub Med Coll Abbottabad*. 2007; 19 (4): 49-54
37. Luciani GB, Menon T, Vecchi B, Auriemma S and Mazzucco A. Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. *Circulation*. 2001; 104: 253-259
38. Calvin SHN, Arifi AA, Wan S, Ho AMH, Wan IYP, Wong EMC, et al. Ventilation during cardiopulmonary bypass: impact on cytokine response and cardiopulmonary function. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85: 154–62
39. Antunes N, Dragosavc D, Petrucci OJ, Oliveira PPM, Kosour C, Blotta MHSL, et al. Ultrafiltração para remover mediadores inflamatórios durante circulação extracorpórea na revascularização do miocárdio. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2008; 23: 175-182
40. Tallman, RD. Inflammatory mediator removal by zero-balance ultrafiltration during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2002; 17:111-115
41. Gueret G, Lion F, Guriec N, Arvieux J, Dovergne A, Guennegan C, et al. Acute renal dysfunction after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is associated with plasmatic IL6 increase. *Cytokine*. 2009; 45: 92–98
42. Berdat PA, Eichenberger E, Ebell J, Pfammatter JP, Pavlovic M, Zobrist C, et al. Elimination of proinflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery: Analysis of ultrafiltration method and filter type. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127:1688-1696

43. Li J, Hoschtitzky A, Allen ML, Elliot MJ, Redington NA. An analysis of oxygen consumption and oxygen delivery in euthermic infants after cardiopulmonary bypass with modified ultrafiltration. *Ann Thorac Surg.* 2004; 7(4): 1389 – 1396
44. Castro RP, Croti UA, Machado MN, Murillo HG, Rincon OYP, Policarpo SR, et al. Ultrafiltração convencional com modificação técnica no tratamento cirúrgico dos defeitos cardíacos congênitos. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.* 2006; 21(1): 42-49



APÊNDICES



APÊNDICE 1:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UTILIZAÇÃO DA ULTRAFILTRAÇÃO MODIFICADA EM CIRURGIAS CARDÍACAS DE ADULTOS: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, RESPOSTA INFLAMATÓRIA E HEMODINÂMICA

Responsáveis: Anali Galluce Torina

Matheus Augusto Filgueiras

Prof. Dr. Orlando Petrucci Jr

Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira

Mestre Nilson Antunes

Eu, _____portador do RG _____ e HC _____, de idade _____residente à _____, concordo em participar do referido estudo da resposta inflamatória, função pulmonar e hemodinâmica em cirurgia cardíaca após estar totalmente esclarecido (a) dos propósitos do mesmo.O objetivo desse estudo é avaliar a minha resposta à cirurgia que necessito ser submetido, estudando o meu pulmão, coração e a inflamação do meu corpo que ocorre sempre neste tipo de cirurgia. Será feito durante a cirurgia uma filtragem do meu sangue que tem o objetivo de melhorar a minha recuperação no período após a cirurgia.

O procedimento de filtração do meu sangue não somará nenhum outro risco, eu estarei correndo o risco somente da cirurgia que eu preciso ser submetido.

O benefício que eu terei se participar do estudo:

- Possível melhora na recuperação de meu pulmão no período após a cirurgia.
- Possível melhora do meu coração além da melhora que a cirurgia vai proporcionar.
- Possível melhora na recuperação como um todo por ter menos inflamação que ocorre em qualquer tipo de cirurgia.
- Todas estas possíveis melhoras estarão contribuindo para a minha recuperação mais breve da operação que necessito.
- Outros benefícios é que eu receberei equipamentos que estarão olhando o meu coração e pulmão e que não são sempre utilizados, sem acrescentar risco ou dor.

Outras informações:

- O participante está livre para desistir a qualquer momento de participar da pesquisa, mesmo que em princípio tenha aceitado em fazê-lo.
- O participante tem o direito de tirar quaisquer dúvidas que surjam em decorrência da pesquisa, tendo o pesquisador a obrigação de esclarecê-las.
- Todas as informações obtidas pelo estudo são sigilosas e confidenciais, sendo utilizadas apenas para publicação científica, sendo que a identidade do participante é absolutamente preservada a todo o momento.
- Caso o paciente discorde de participar do estudo, não haverá nenhum prejuízo para o mesmo em qualquer outro tratamento ou procedimento que possa necessitar futuramente em qualquer serviço do Hospital das Clínicas da Unicamp.

Outras dúvidas de sua parte poderão ser esclarecidas junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FCM-UNICAMP, pelo telefone (19) 3521-8936.

.....

Campinas, ____ de _____ de _____.

Assinatura do cliente

| | | |
|---|--|--|
| Anali Galluce Torina Aluna de mestrado Fone: (19) 3521-9442 Ass: | Prof Dr Orlando Petrucci Jr Orientador Fone: (19) 3521-9442 Ass: | Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira Pesquisador Fone: (19) 3521-9442 Ass: |
| Matheus Augusto Filgueiras Aluno de Graduação Fone: (19) 3521-9442 Ass: | Nilson Antunes Pesquisador Fone: (19) 3521-9442 Ass: | |

Apêndice 2:

Aprovação do Comitê de Ética



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 24/07/07.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 361/2007 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0275.0.146.000-07

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “UTILIZAÇÃO DA ULTRAFILTRAÇÃO MODIFICADA EM CIRURGIAS CARDÍACAS DE ADULTOS: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, RESPOSTA INFLAMATÓRIA E HEMODINÂMICA”.
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Orlando Petrucci Junior
INSTITUIÇÃO: HC / UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 06/06/2007
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/06/08 (O formulário encontra-se no site acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar o efeito da ultrafiltração modificada na: resposta inflamatória, comportamento hemodinâmico e função pulmonar de indivíduos submetidos à cirurgia cardíaca.

III - SUMÁRIO

Estudo prospectivo, randomizado, unicêntrico, com 60 indivíduos acompanhados pelo serviço de Cirurgia Cardíaca da Unicamp. Todos os pacientes com programação de cirurgia cardíaca com cardioplegia, com idade entre 30 e 70 anos, fração de ejeção > 40%, candidatos a revascularização de miocárdio e com função renal normal (clearance > 45 ml/min) serão convidados a participar do estudo. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os sujeitos de pesquisas serão randomizados para grupo controle (ultrafiltração convencional) ou UM (ultrafiltração modificada). Serão avaliadas as variáveis cardiovasculares, de função pulmonar através de técnicas convencionais (cateter de Swan Ganz e Cosmo). A atividade de resposta inflamatória será medida através da pesquisa de interleucinas 6,8 TNF alfa, E selectina e S-ICAM em sangue periférico, em diferentes pontos (após indução, antes da UF, ao final da UF, 12 e 24 horas de pós-operatório. A UF modificada é utilizada rotineiramente em neonatos e crianças, com redução da necessidade de hemoderivados e reduzindo a resposta inflamatória. Estudos com esta técnica em adultos são esparsos, demonstrando melhora de hematócrito e de diferença alvéolo-arterial, porém sem avaliação de mediadores inflamatórios. A metodologia proposta pelos pesquisadores para o estudo é a mesma utilizada rotineiramente na instituição para pacientes pediátricos.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto está de acordo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está adequado, após resposta do parecer.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -



V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VI - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de junho de 2007.


Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Apêndice 3:

Ficha de dados

FICHA NÚMERO: _____ DATA CIRURGIA: ___ / ___ / ___

NOME: _____ HC: _____ NASC: _____

IDADE _____ SEXO: M () F ()

PESO: _____ Kg ALTURA: _____ cm SC: _____

DIAGNÓSTICO: _____

CIRURGIA

REALIZADA: _____ TEMPO

CEC: _____ TEMPO PINÇA: _____

PRESSÃO NEGATIVA: _____

VOL UFM: _____ TEMPO UFM: _____ FLUXO UFM: _____

SANGRAMENTO DRENO TOTAL: _____ ml

TABAGISMO: () S () N

ETILISMO: () S () N

AVC PRÉVIO: () S () N

HAS: () S () N

DM: () S () N

FE: () S () N

IAM: () S () N

DACP: () S () N

FEBRE:

| | | | | | |
|------|-----------|---------|---------|----------|----------|
| HORA | | | | | |
| | ANESTESIA | PRÉ MUF | PÓS MUF | 24 HORAS | 48 HORAS |
| DC | | | | | |
| FC | | | | | |
| IC | | | | | |
| RVS | | | | | |
| RVP | | | | | |
| PCP | | | | | |
| PAM | | | | | |
| PVC | | | | | |
| PAP | | | | | |

| | Art | Ven |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| pH | | | | | | | | | | |
| pO ₂ | | | | | | | | | | |
| pCO ₂ | | | | | | | | | | |
| HCO ₃ | | | | | | | | | | |
| BE | | | | | | | | | | |
| HT | | | | | | | | | | |
| HB | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Sat O2 | | | | | | | | | | |
|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | |
|--------------------|-------|-------|-------|--|--|
| Na | | | | | |
| K | | | | | |
| Lactato | | | | | |
| Cálcio | | | | | |
| Glicemia | | | | | |
| PETCO ₂ | | | | | |
| SVO ₂ | | | | | |
| FiO ₂ | | | | | |
| RNI | | ----- | ----- | | |
| R | | ----- | ----- | | |
| Uréia | | ----- | ----- | | |
| Creatinina | | ----- | ----- | | |
| leucócitos | | ----- | ----- | | |
| Plaquetas | | ----- | ----- | | |
| Drenagem | ----- | ----- | ----- | | |
| Conc. Hema | | | | | |
| T° | | | | | |