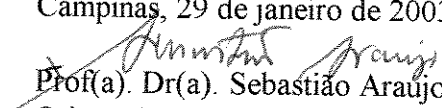


EDNA FREITAS MARTINS

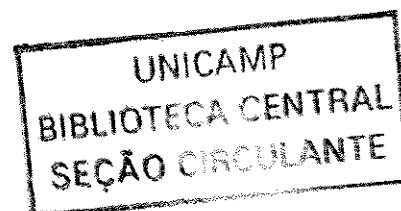
Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de Medicina Interna do(a) aluno(a) **Edna Freitas Martins.**

Campinas, 29 de janeiro de 2003.


Prof(a). Dr(a). Sebastião Araújo
Orientador(a)

**NÍVEIS SÉRICOS DE ARGININA-VASOPRESSINA
NO PÓS-OPERATÓRIO NÃO COMPLICADO DE
CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO
EXTRACORPÓREA**

**CAMPINAS
2003**



EDNA FREITAS MARTINS

**NÍVEIS SÉRICOS DE ARGININA-VASOPRESSINA
NO PÓS-OPERATÓRIO NÃO COMPLICADO DE
CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO
EXTRACORPÓREA**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas, área concentração Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Araújo

**CAMPINAS
2003**

UNIDADE	B0
Nº CHAMADA	
T/UNICAMP	
M366n	
V	EX
TOMBO BCI	54842
PROC.	16.124103
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	24/07/03
Nº CPD	

Diário 297424

CM00187222-0

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

M366n

Martins, Edna Freitas

Níveis séricos de arginina-vasopressina no pós-operatório não complicado de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. / Edna Freitas Martins. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Sebastião Araújo , Margaret de Castro

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cirurgia cardíaca. 2. Vasopressina. 3. Homeostase. I. Sebastião Araújo. II. Margaret de Castro. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno (a): Edna Freitas Martins

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Araújo

Co-orientadora: Profa. Dra. Margaret de Castro

Membros:
1. Prof. Dr. Sebastião Araújo
2. Dr. Paulo Roberto Barbosa Évora
3. Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira

Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração Medicina Interna, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 29 / 01 / 2003

Dedicatória

*Ao meu pai, Ednaldo Rodrigues Martins de Araújo, por estar
sempre me apoiando e incentivando a realizar
os meus sonhos.*

*À minha mãe, Nair Freitas Martins, por sua força e determinação que
sempre me serviram como exemplo e estímulo em
meu caminhar.*

*Ao meu irmão Enaldo e às minhas irmãs Edneide e Ednilda Freitas Martins
pela amizade, carinho e amor.*

*Ao meu esposo, Alexandre Cunha Hori, pela paciência, compreensão,
incentivo, apoio e carinho durante todos os árduos
momentos na realização
deste trabalho.*

Agradecimentos Especiais

Ao Prof. Dr. Sebastião Araújo pela acolhida, competência e dedicação na orientação deste trabalho, e por todo o apoio dado diante das dificuldades pessoais surgidas neste período.

À Profa. Dra. Margaret de Castro pela acolhida e incentivo, e por não ter medido esforços para que a metodologia da dosagem da vasopressina tornasse possível o desenvolvimento desta pesquisa.

À Profa. Dra. Desanka Dragosavac pela amizade e incentivo constante ao meu crescimento profissional.

À Fundação de Apoio ao Ensino e Pesquisa da UNICAMP (FAEP, processo nº 0874/98) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo nº 1999/07848-6) pelo auxílio financeiro na execução deste trabalho.

Agradecimentos

À enfermeira Eliane de Araújo Cintra pelo apoio, estímulo e amizade, e pela colaboração direta na implementação da metodologia deste projeto.

À bióloga Laurione Cândido de Oliveira, do Laboratório de Fisiologia do Hospital das Clínicas – UNICAMP, pela imprescindível colaboração durante a coleta e manuseio do material para a dosagem de AVP.

Às biólogas Lucimara Bueno e Adriana Rossi, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP – Laboratório de Endocrinologia, pela realização da metodologia de dosagem da vasopressina.

Ao Prof. Dr. Renato Giuseppe Giovanni Terzi, coordenador didático e científico da UTI-HC-UNICAMP, pelo apoio, incentivo e colaboração durante as fases de elaboração e execução deste projeto.

Ao Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira, chefe da disciplina de Cirurgia Cardíaca, pela colaboração ao permitir o acesso aos pacientes que participaram da pesquisa, autorizando a coleta de amostras sanguíneas, mesmo durante os procedimentos cirúrgicos.

À equipe de Cirurgia Cardíaca (Cirurgiões, Anestesiistas, Perfusionistas, Instrumentadoras e Residentes) do Hospital das Clínicas da UNICAMP pela inestimável paciência, compreensão e auxílio durante a execução da pesquisa.

Às Prof^{as}. Dr^{as}. Eliana Cotta de Faria e Maria Helena Kraemer, da Comissão de Projetos do Departamento de Patologia Clínica da FCM-UNICAMP, pela colaboração e autorização para a realização dos exames bioquímicos nos sujeitos da pesquisa.

Às equipes de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva e da Enfermaria de Cardiologia pela inestimável colaboração na etapa de coleta de dados deste projeto.

Aos funcionários do Laboratório de Bioquímica Clínica do HC-UNICAMP.

Aos funcionários do Laboratório de Gasometria Arterial do HC-UNICAMP.

Aos funcionários da Comissão de Pós-Graduação da FCM-UNICAMP.

Enfim, a todos aqueles que direta ou indiretamente colaboraram na execução deste projeto.

O MEU MUITO OBRIGADA!

**“A magia é viver o seu tempo, o presente, plantando
sementes de bons frutos e colhendo os frutos de
boas árvores. A ansiedade é a doença do
homem civilizado que quer saber tudo,
controlar tudo, ser mais poderoso que
o tempo e mais sábio que
a simplicidade”.**

Teia de Luz, Thales Pereira, Ed. Ateniense, 1997.

Sumário

Lista de Abreviaturas	xxi
Lista de Quadro	xxvii
Lista de Tabelas	xxix
Lista de Figuras	xxiii
Resumo	xxxvii
I - INTRODUÇÃO	39
II - ANTECEDENTES NA LITERATURA.....	43
II.1. Fisiologia da resposta inflamatória na cirurgia cardíaca	45
II.2. O papel da vasopressina no choque séptico e na Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica.....	46
II.3. Algumas considerações acerca da vasopressina	49
II.3.1. Histórico.....	49
II.3.2. Síntese, transporte e armazenamento da vasopressina.....	52
II.3.3. Regulação da secreção da vasopressina.....	52
II.3.3.1. Hiperosmolaridade.....	52
II.3.3.2. Depleção de volume	53
II.3.3.3. Outros mediadores da secreção da vasopressina	54
II.3.4. Receptores da vasopressina.....	55
II.3.5. Ações fisiológicas da vasopressina.....	56
II.3.5.1. Papel da vasopressina sobre o rim.....	56
II.3.5.2. Papel da vasopressina sobre a regulação cardiovascular	58
II.3.5.3. Outras ações da vasopressina.....	61
II.4. Vasopressina e cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea	63
III - OBJETIVO	65
IV - SUJEITOS E MÉTODOS	69
IV.1. POPULAÇÃO	71
IV.1.1. Critérios de inclusão – voluntários sadios	72
IV.1.2. Critérios de exclusão – voluntários sadios	72
IV.1.3. Critérios de inclusão – grupo estudo.....	72
IV.1.4. Critérios de exclusão – grupo estudo.....	72
IV.2. MÉTODOS.....	73
IV.2.1. Cuidados e procedimentos para a coleta de sangue nos voluntários sadios	73
IV.2.2. Cuidados e procedimentos para a coleta de sangue nos pacientes.....	73

Lista de Abreviaturas

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AM	Adrenomedulina
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ANEUR.AO	Aneurisma de aorta
ANP	Peptídeo natriurético atrial
ARP	Atividade da renina plasmática
ATP	Adenosina trifosfato
AVP	Arginina vasopressina
CC	Cirurgia cardíaca
CC-CEC	Cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea
CEC	Circulação extracorpórea
CEP-FCM-UNICAMP	Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas
CIA	Comunicação inter-atrial
CIV	Comunicação interventricular
DAC	Doença arterial coronariana
DAoG	Disfunção aórtica grave
DAoG+EMiG	Disfunção aórtica grave + Estenose mitral grave
DBB	Banda diagonal de Broca
DC	Débito cardíaco
DELTA P	Pressão de pulso
DMiG+ITM	Disfunção mitral grave + Insuficiência tricúspide moderada
DMOS	Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas
DOPA	Dopamina
DP	Desvio padrão
DVA	Doença valvular aórtica
DVM	Doença valvular mitral
EAoG	Estenose aórtica grave
EAoG+IAoM	Estenose aórtica grave + Insuficiência aórtica moderada
EAoG+ICO	Estenose aórtica grave + Insuficiência coronariana
EAoG+IMiL	Estenose aórtica grave + Insuficiência mitral leve
EAoM+IAoG	Estenose aórtica moderada + Insuficiência aórtica grave
EMiG	Estenose mitral grave
EMiM	Estenose mitral moderada
EMiG+IAoM	Estenose mitral grave + Insuficiência aórtica moderada
EMiM	Estenose mitral moderada
EMiM+ICO	Estenose mitral moderada + Insuficiência coronariana

EMiM+IMiL	Estenose mitral moderada + Insuficiência mitral leve
EMiM+IMiM	Estenose mitral moderada + Insuficiência mitral moderada
EP	Erro padrão
EPI	Epinefrina
FC	Frequência cardíaca
FeNa	Excreção fracional de sódio
FR	Frequência respiratória
GH	Hormônio do crescimento
GMPc	Guanosina monofosfato cíclico
IAoG	Insuficiência aórtica grave
IAoG+EAICO	Insuficiência aórtica grave + Estenose aórtica + insuficiência coronariana
IAoG+IMiL	Insuficiência aórtica grave + Insuficiência mitral leve
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ICO	Insuficiência coronariana
IMiG	Insuficiência mitral grave
IMiG+EMiL	Insuficiência mitral grave + Estenose mitral leve
IMiG+ITG	Insuficiência mitral grave + Insuficiência tricúspide grave
IMiM	Insuficiência mitral moderada
IMiM+ICO	Insuficiência mitral moderada + Insuficiência coronariana
INTRA-OP	Intra-operatório
IV	Intravenoso
K ⁺	Íon potássio
K _{ATP}	Canais de potássio-adenosina trifosfato
Na ⁺	Íon sódio
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
NO	Óxido nítrico
NOR	Norepinefrina
N ₂ O	Óxido nitroso
NPV	Núcleo paraventricular
NS	Não significativo
NSO	Núcleo supraóptico
OSM-SER	Osmolaridade sérica
O ₂	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão do átrio direito
PAd	Pressão arterial diastólica
PAE	Pressão do átrio esquerdo
PAm	Pressão arterial média

pANP	Concentração plasmática do peptídeo natriurético atrial
PAPo	Pressão de artéria pulmonar ocluída
PAs	Pressão arterial sistólica
PERI-OP	Peri-operatório
PNZ	Zona perinuclear
PO	Pós-operatório
PÓS-CEC	Pós-circulação extracorpórea
PÓS-OP	Pós-operatório
PRÉ-OP	Pré-operatório
PVC	Pressão venosa central
RIA	Radioimunoensaio
RM	Revascularização miocárdica
RVS	Resistência vascular sistêmica
SARA	Síndrome da angústia respiratória aguda
SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
T	Temperatura corporal
Tax	Temperatura axilar
TCA	Tempo de coagulação ativado
TCEC	Tempo de circulação extracorpórea
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TETRALOG	Tetralogia de Fallot
TPAo	Tempo de pinçamento aórtico
TV	Troca valvar
TVAo	Troca de valva aórtica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTI-HC-UNICAMP	Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

Quadro 1. Estruturas químicas e atividades de peptídeos antidiuréticos naturais e sintéticos	51
--	----

Lista de Tabelas

Tabela 1. Parâmetros hematológicos, bioquímicos sanguíneos e da AVP sérica nos voluntários sadios (n = 29; 17M e 12F)	83
Tabela 2. Perfil demográfico dos pacientes (grupo estudo).....	83
Tabela 3. Distribuição dos pacientes quanto aos tipos de cirurgias realizadas (n = 51)	84
Tabela 4. Distribuição dos pacientes quanto ao tempo de circulação extracorpórea (TCEC).....	85
Tabela 5. Valores da PA sistólica (PAs – mmHg) em cada tempo protocolado (n = 51).....	86
Tabela 6. Valores da PA média (PAm – mmHg) em cada tempo protocolado (n = 51).....	86
Tabela 7. Valores da PA diastólica (PAd – mmHg) em cada tempo protocolado (n = 51).....	87
Tabela 8. Valores da pressão de pulso (delta P – mmHg) em cada tempo protocolado (n = 51)	87
Tabela 9. Valores da frequência cardíaca (FC – bpm) em cada tempo protocolado (n = 51).....	88
Tabela 10. Valores do sódio sérico (Na ⁺ - mEq/L) em cada tempo protocolado (n = 51).....	89
Tabela 11. Valores da osmolaridade sérica (mOsm/L) em cada tempo protocolado (n = 51).....	90
Tabela 12. Valores da glicemia (mg%) em cada tempo protocolado (n = 51)	91
Tabela 13. Valores do lactato sérico (mMol/L) em cada tempo protocolado (n = 51).....	92

Tabela 14. Valores do pH arterial em cada tempo protocolado (n = 51)	93
Tabela 15. Valores do bicarbonato arterial (mEq/L) em cada tempo protocolado (n = 51).....	94
Tabela 16. Valores da AVP sérica (pg/ml) em cada tempo protocolado (n = 51).....	95
Tabela 17. Valores da AVP sérica (pg/ml), segundo o tipo de cirurgia, em cada tempo protocolado (n = 51)	96

Figura 1. Fluxograma do protocolo de pesquisa nos voluntários sadios (grupo controle).	78
Figura 2. Fluxograma do protocolo de pesquisa nos pacientes de cirurgia cardíaca (grupo estudo).....	79
Figura 3. Distribuição dos pacientes (n = 51) segundo os tipos de cirurgias realizadas. RM = revascularização miocárdica; TV = troca valvar	84
Figura 4. Distribuição dos pacientes (n = 51) segundo o tempo de circulação extracorpórea (TCEC). p = NS.....	85
Figura 5. Valores da pressão arterial (PA) sistêmica [sistólica (S), média (M), diastólica (D) e pressão de pulso (Delta-P)] nos tempos protocolados (n = 51). *p < 0,001; **p < 0,01 e ***p < 0,05 em relação ao pré-operatório (t-12).....	88
Figura 6. Valores da frequência cardíaca (FC – bpm) nos tempos protocolados (n = 51). *p < 0,001; **p < 0,01 em relação ao pré-operatório (t-12).....	89
Figura 7. Valores do sódio sérico (Na ⁺ - mEq/L) e da osmolaridade sérica (Osm-ser – mOsmol/L) nos tempos protocolados. *p < 0,001; **p < 0,01 e ***p < 0,05 em relação ao pré-operatório (t-12).	90
Figura 8. Valores da glicemia (mg%) nos tempos protocolados. *p < 0,001 em relação ao pré-operatório (t-12).	91
Figura 9. Valores do lactato sérico (mMol/L) nos tempos protocolados. *p < 0,001; **p < 0,01 e ***p < 0,05 em relação ao pré-operatório (t-12).	92
Figura 10. Valores do pH arterial nos tempos protocolados. *p < 0,001; **p < 0,05 em relação ao pré-operatório (t-12).....	93
Figura 11. Valores do bicarbonato arterial (HCO ₃ ⁻ – mEq/L) nos tempos protocolados.*p < 0,001; **p < 0,01 em relação ao pré-operatório (t-12).....	94

Figura 12. Valores da vasopressina sérica (AVP – pg/ml) nos tempos protocolados. *p < 0,001 em relação ao pré-operatório (t-12). 95

Figura 13. Evolução comparativa dos níveis séricos da vasopressina (AVP – pg/ml) nos diferentes tipos de cirurgias, nos tempos protocolados. *p < 0,05 em relação ao grupo outros. RM = revascularização miocárdica; TV = troca valvar. 97

Objetivo. Avaliar os níveis séricos de vasopressina (AVP) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CC-CEC), não complicada, até o terceiro dia pós-operatório (pós-OP). **Métodos.** A AVP foi dosada por radioimunoensaio em amostras sanguíneas colhidas de 51 pacientes adultos, não consecutivos, não complicados, submetidos à CC-CEC não pulsátil, nos seguintes tempos: 12h pré-OP (**t-12**); 15min após a indução anestésica (**t0**); 5min pós-CEC (**t1**); 2h (**t2**) e 6h (**t6**) após o término da cirurgia; e manhãs do 1º (**t24**), 2º (**t48**) e 3º (**t72**) dia pós-OP. Como controle, dosagens dos níveis basais de AVP foram realizadas em amostras sanguíneas colhidas pela manhã, em repouso, de 29 indivíduos adultos (21 a 45 anos), sadios, de ambos os sexos (17M e 12F). **Resultados.** A idade média dos pacientes foi de $47,6 \pm 13,9$ anos (21 a 73 anos), sendo 30 homens e 21 mulheres. Os tipos de cirurgias realizadas foram: revascularização miocárdica em 16 (31%) pacientes, troca valvar em 25 (49%) e outros em 10 (20%). Os níveis séricos de AVP [média $\pm$ DP pg/ml; (min – max)] foram baixos e dentro da faixa de normalidade nos tempos **t-12** [$2,4 \pm 1,7$ (0,58 – 10,4); controle] e **t0** [$2,0 \pm 1,8$ (0,125 – 8,7); $p = 0,19$], mostrando uma dramática elevação logo após a CEC [**t1**: $151,3 \pm 125,5$ (7,1 – 615,0); $p < 0,0001$], tendendo posteriormente à queda, porém com valores ainda superiores ao período basal até o 3º PO [**t72**: $3,5 \pm 1,7$ (0,8 – 8,0); $p = 0,0004$]. Os valores da AVP sérica (média $\pm$ DP) nos voluntários sadios foram de $2,22 \pm 1,15$ pg/ml (0,4 a 5,2). **Conclusão.** Em pacientes que evoluem sem complicações, os níveis séricos de AVP mantêm-se elevados até o 3º dia PO após CC-CEC, sugerindo, como tem sido descrito por diversos autores recentemente, que este hormônio tenha um importante papel na manutenção da estabilidade hemodinâmica e/ou homeostática nesta condição clínica.

Palavras-chave: cirurgia cardíaca; vasopressina; homeostase.

Introdução

I

Alterações hemodinâmicas importantes podem ocorrer no pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC), destacando-se dentre elas um estado de choque circulatório de padrão distributivo (“vasodilatatório”) como parte de uma resposta decorrente de lesão endotelial e acentuada liberação de mediadores inflamatórios na circulação sangüínea (WAN, Le CLERC, VINCENT, 1997). Usualmente, o manuseio terapêutico desta situação inclui uma cuidadosa reposição volêmica e o uso criterioso de aminas vasoativas (ARGENZIANO *et al.*, 1998; MORALES *et al.*, 2000). No entanto, nesses estados hipotensivos, em particular, não é incomum o aparecimento de uma certa resistência às catecolaminas, além do evidente risco de uma significativa toxicidade com o uso de altas doses das mesmas (ARGENZIANO *et al.*, 1997; ARGENZIANO *et al.*, 1998).

Na busca de um melhor entendimento fisiopatológico do choque distributivo pós-CEC, diversos pesquisadores têm investigado o papel da vasopressina (AVP) nessa condição clínica (FEDDERSEN *et al.*, 1985; ARGENZIANO *et al.*, 1998; MORALES *et al.*, 2000). Alguns autores têm relatado uma “deficiência relativa” de AVP naqueles pacientes com choque vasodilatatório no pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC, atribuindo a esse fato um papel importante na fisiopatologia dos distúrbios hemodinâmicos e homeostáticos observados (KUAN, MESSENGER, ELLESTAD, 1983; WOODS, FORSLING, Le QUESNE, 1989; ARGENZIANO *et al.*, 1998). De fato, nessa condição clínica, a administração exógena de AVP tem contribuído para uma melhor estabilização hemodinâmica, diminuindo a necessidade do uso de aminas vasoativas (ARGENZIANO *et al.*, 1998; OVERAND & TEPLY, 1998; MORALES *et al.*, 2000; DUNZER *et al.*, 2002).

A AVP, ou hormônio antidiurético (HAD), é um neuropeptídeo cuja ação pressórica foi descoberta em 1895 por Oliver e Schaefer (SHARE, 1988; JACKSON, 1996). A AVP é sintetizada pelos neurônios magnocelulares dos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo, sendo transportada para a hipófise posterior (neurohipófise) onde é estocada. Agindo sobre os receptores

V1-vasculares causa vasoconstrição e, conseqüentemente, aumento da pressão arterial sistêmica. Agindo sobre os receptores V2-renais regula o balanço do fluido corporal por sua ação anti-diurética (SHARE, 1988; JACKSON, 1996).

A liberação da AVP na circulação ocorre por estímulos osmóticos (aumento da osmolaridade plasmática) ou como uma resposta barorreflexa à perda volêmica ou hipotensão (JACKSON, 1996; REID, 1997). Também, o aumento da sua liberação pode ocorrer por outros estímulos como náusea, dor e estresse cirúrgico (JACKSON, 1996; REID, 1997). Assim, ocorre um aumento expressivo dos níveis plasmáticos de AVP em procedimentos cirúrgicos gerais, especialmente os relacionados à cavidade abdominal, atingindo seu pico no intra-operatório e normalizando-se a partir do 3º dia de pós-operatório (MILTENBERGER & MORAN, 1963).

Em cirurgia cardíaca encontra-se bem documentada a grande elevação dos níveis plasmáticos de AVP que ocorrem no intra-operatório, especialmente durante o período de CEC (PHILBIN *et al.*, 1977; FEDDERSEN *et al.*, 1985; WOODS *et al.*, 1989; AMANO, SUZUKI, SUNAMORI, 1993). No entanto, a literatura é escassa no que se refere ao comportamento dos níveis plasmáticos de AVP nos dias subseqüentes do pós-operatório de cirurgia cardíaca, supondo-se que nos casos não complicados a evolução desses níveis deva ser semelhante ao que ocorre em outros tipos de procedimentos cirúrgicos (MILTENBERGER & MORAN, 1963). Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar prospectivamente os níveis plasmáticos de AVP em pacientes de pós-operatório não complicado de cirurgia cardíaca com CEC, nas primeiras 72 horas de evolução.

Antecedentes na Literatura

II

II.1. Fisiopatologia da resposta inflamatória na cirurgia cardíaca

A circulação extracorpórea (CEC) induz uma reação inflamatória sistêmica que pode levar à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS), cujo mecanismo provavelmente é similar ao que ocorre na sepse (BUTLER, ROCKER, WESTABY, 1993). Nos últimos anos, inúmeras pesquisas têm procurado identificar os mecanismos envolvidos no choque séptico, o que poderia ser diretamente aplicável para as alterações encontradas após CEC (CASEY, 1993). Historicamente, a identificação do paciente séptico foi baseada em achados clínicos como taquipnéia, taquicardia, febre ou hipotermia e elevação ou diminuição dos leucócitos, com ou sem desvio à esquerda. Entretanto, nem todos os pacientes com essas manifestações são considerados infectados. Esses achados foram caracterizados em um novo termo: síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (CASEY, 1993).

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica pode ser causada por agentes infecciosos como bactérias, fungos e vírus, mas também surge de agentes não infecciosos, que levam exatamente à mesma resposta inflamatória, incluindo a DMOS (CASEY, 1993). Dentre estes, destacam-se o trauma, as queimaduras, a pancreatite e as desordens imunológicas como as observadas na CEC. A disfunção orgânica mais usualmente observada após CEC é aquela que acomete o sistema respiratório, podendo manifestar-se como síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). No entanto, outros órgãos também podem ser envolvidos nesse processo devido à injúria de células endoteliais que ocorre durante a CEC (KIRKLIN *et al.*, 1983; KIRKLIN, 1991; BUTLER *et al.*, 1993; CASEY, 1993; CREMER *et al.*, 1996; WAN *et al.*, 1997).

Em cirurgia cardíaca, os fatores de riscos associados com a DMOS incluem a idade do paciente (recém-nascidos e idosos), o tempo de CEC, doenças prévias, o grau de disfunção cardíaca pré-operatório, o número de órgãos comprometidos, bem como sua persistência ou resolução, e o trauma cirúrgico

(CASEY, 1993). Os mediadores envolvidos na resposta inflamatória, tanto na sepse como na SRIS, incluem a produção, liberação e ativação de inúmeras substâncias como as citocinas de células mononucleares (fator de necrose tumoral, interleucina 1 β , interleucina 6, interleucina 8), metabólitos lipídicos e aracdônicos (prostaglandinas I2 e E2, tromboxane A2, leucotrienos), fator de ativação plaquetária, ativação da cascata da coagulação e do complemento (C3a, C5a), fibrinolíticos, ativação dos neutrófilos com degranulação e liberação de enzimas proteolíticas e a produção de radicais livres de oxigênio (CASEY, 1993; FRERING *et al.*, 1994; HATTLER *et al.*, 1995; MARTÍ *et al.*, 1995; CAMERON, 1996; TONNESEN, CHRITENSEN, TOFT, 1996; ASHRAF *et al.*, 1997).

Durante a CEC, níveis elevados de endotoxinas circulantes têm sido associados com a ativação do sistema de complemento, a elevação dos níveis séricos do fator de necrose tumoral e de algumas interleucinas (CAMERON, 1996; BRUINS *et al.*, 1997; EDMUNDS, 1998). Os mediadores inflamatórios induzem lesões que podem estar relacionadas à ativação de leucócitos e células endoteliais (CASEY, 1993; CAMERON, 1996; TONNESEN *et al.*, 1996; EDMUNDS, 1998). Moléculas específicas estimulam a adesão de neutrófilos na superfície de células endoteliais. A injúria microvascular pode resultar tanto da liberação de radicais livres de oxigênio como da adesão de proteases às células endoteliais (VERRIER & BOYLE, 1996; VERRIER & MORGAN, 1998).

II.2. O papel da vasopressina no choque séptico e na síndrome da resposta inflamatória sistêmica

Uma profunda vasoconstrição da circulação periférica é tida como uma resposta normal para adequar a perfusão tecidual sob condições em que a pressão arterial está muito baixa, como o que ocorre na hemorragia aguda ou no choque cardiogênico. Entretanto, há situações em que a hipotensão ocorre como resultado de uma falência do músculo liso vascular em contrair-se, exemplo observado no choque séptico. O choque vasodilatatório é caracterizado por

hipotensão, devido a uma vasodilatação periférica, com pobre resposta à terapia com reposição de volume (cristalóides e colóides) e aos fármacos vasopressores (ROZENFELD & CHENG, 2000).

A sepse é um dos exemplos mais freqüentes de causa de choque vasodilatatório. Entretanto, outras condições também se enquadram nessa situação clínica, como os casos de oxigenação tecidual inadequada na intoxicação por nitrogênio ou por monóxido de carbono, ou em situações de hipotensão prolongada e grave como no choque hemorrágico, choque cardiogênico e após CEC. Situações menos freqüentes são as observadas na intoxicação por metformina, em algumas doenças mitocondriais, envenenamento por cianeto e na parada cardíaca prolongada (WILSON & BRACKETT, 1983; REID, 1997; LANDRY & OLIVER, 2001). Em todas as formas de choque vasodilatatório tem-se observado grandes concentrações de catecolaminas e ativação do sistema renina-angiotensina. Porém, sugere-se que a vasodilatação e a hipotensão são devidas à incapacidade do músculo liso vascular em responder a esses agentes vasoconstritores (WILSON & BRACKETT, 1983; LANDRY & OLIVER, 2001).

Vários estudos têm sido desenvolvidos com a finalidade de explicar a fisiopatologia do choque vasodilatatório na sepse, e três mecanismos foram implicados nessa síndrome: 1) ativação dos canais de potássio ATP-sensíveis na membrana plasmática do músculo liso vascular; 2) ativação da síntese de óxido nítrico (NO) e 3) deficiência do hormônio vasopressina (LANDRY *et al.*, 1997a; LANDRY *et al.*, 1997b). Dentre esses três possíveis mecanismos, o último tem sido recentemente estudado, com importantes implicações na interpretação fisiopatológica e na terapêutica do choque vasodilatatório (LANDRY *et al.*, 1997a; LANDRY *et al.*, 1997b).

A vasopressina (AVP), sob condições normais, exerce pouco efeito sobre a regulação da pressão arterial. Porém, na vigência de hipotensão crítica (no choque hemorrágico ou sepse, por exemplo) sua liberação da neurohipófise é grandemente estimulada, atingindo altas concentrações na fase inicial, contribuindo para a manutenção da pressão arterial. Na fase tardia do choque

hemorrágico, quando há uma piora progressiva do estado hemodinâmico, alguns autores documentaram, em cães, uma queda importante dos níveis plasmáticos da AVP (MORALES, MADIGAN, CULLINANE, 1999). Similarmente, têm sido documentados em seres humanos com choque séptico (REID, 1997; LANDRY *et al.*, 1997a), na fase tardia do choque hemorrágico (MORALES *et al.*, 1999), no choque vasodilatatório após CEC (FEDDERSEN *et al.*, 1985; ARGENZIANO *et al.*, 1998) e após uso de bomba de assistência ventricular esquerda (ARGENZIANO *et al.*, 1997) baixos níveis de AVP plasmática, cujos valores eram suficientes para a ação renal, mas não para a manutenção da pressão arterial. O exato mecanismo responsável pela deficiência relativa da AVP nessas condições ainda não está completamente elucidado, mas sabe-se que os estoques neurohipofisários do hormônio são completamente depletados após profunda estimulação osmótica, e, provavelmente, também após intensa estimulação barorreflexa (CHAMBERS *et al.*, 1945; BROOKS *et al.*, 1985; FORREST, 2001; HOLMES *et al.*, 2001).

A disfunção autonômica em pacientes com choque séptico e a liberação aumentada do óxido nítrico (NO) dentro da hipófise posterior pode levar a uma depressão da produção da AVP (FEDDERSEN *et al.*, 1985; REID, 1997; LANDRY *et al.*, 1997a; ARGENZIANO *et al.*, 1997; ARGENZIANO *et al.*, 1998; MORALES *et al.*, 1999). Elevação da AVP plasmática, com melhora da pressão arterial, foi observada quando a mesma foi administrada exogenamente em doses que variaram de 0,01 a 0,04 U/min (FEDDERSEN *et al.*, 1985; REID, 1997; LANDRY *et al.*, 1997a; ARGENZIANO *et al.*, 1997; ARGENZIANO *et al.*, 1998; MORALES *et al.*, 1999; DÜNZER *et al.*, 2002).

A sensibilidade aumentada à AVP em pacientes com choque vasodilatatório pode ser multifatorial. A AVP inibe os canais de K_{ATP} no músculo liso vascular, permitindo o influxo de cálcio para o intracelular, levando à sua constricção. A AVP também inibe a resposta inflamatória das citocinas. A interleucina-1 β , liberada em resposta à infecção ou ao trauma, produz vasodilatação por estimular a produção endotelial de NO. O mecanismo pelo qual a AVP inibe a interleucina-1 β ainda é desconhecido, mas parece ser mediado por

ativação dos receptores V1 (HOLMES *et al.*, 2001; LANDRY & OLIVER, 2001; FORREST, 2001).

Em resumo, a melhora hemodinâmica após a administração exógena da AVP no choque vasodilatatório parece decorrer de uma restauração do mecanismo vasoconstritor danificado, potencializando o efeito da norepinefrina e da angiotensina II, corrigindo a deficiência relativa da AVP endógena, e, também, pela inibição das respostas vasodilatadoras patológicas (LANDRY *et al.*, 1997a; LANDRY *et al.*, 1997b; REID, 1997; ROZENFELD & CHENG, 2000; LANDRY & OLIVER, 2001).

II.3. Algumas considerações acerca da vasopressina

II.3.1. Histórico

No decorrer do aparecimento da vida na terra, várias modificações orgânicas se fizeram necessárias para a adaptação dos organismos habituados ao ambiente aquático ao passarem para o meio terrestre. E, dentre tantas alterações, a AVP tornou-se o mediador de um notável sistema regulador da conservação de água. O hormônio é liberado sempre que a privação de água causa um aumento na osmolaridade plasmática ou quando a função do sistema cardiovascular é alterada por hipovolemia e/ou hipotensão. O gen responsável pelo peptídeo *AVP-like* provavelmente se desenvolveu há mais de 700 milhões de anos atrás (THIBONNIER, 1988; JACKSON, 1996).

Em 1895, OLIVER & SCHÄFER fizeram o primeiro relato sobre o efeito pressor do extrato da glândula hipofisária, o que redundou no início das pesquisas e explosivo interesse na função e atividade biológicas dos princípios neurohipofisários dos vertebrados, e, mais especificamente, sobre a natureza química e física de suas interações com órgãos alvos.

Poucos anos depois, em 1898, Howell demonstrou que esse material pressórico era originário do lobo posterior da hipófise (SHARE, 1988). Em 1917, a

ação antidiurética da vasopressina foi estabelecida e, desse ponto em diante, o foco da atenção foi direcionado para suas ações renais, apesar de pesquisas sobre suas ações cardiovasculares terem continuado (CHAMBERS *et al.*, 1945; HARE, HARE, PHILLIPS, 1943; SHARE, 1988).

Somente em 1919, Dudley conseguiu uma separação parcial das atividades ocitócica e antidiurética, por meio da extração com butanol, de um extrato de solução aquosa da hipófise (WALTER, RUDINGER, SCHWARTZ, 1967). KROGH & REHBERG (1922) aventaram a possibilidade da hipófise secretar constantemente uma substância na circulação sanguínea em uma concentração capaz de manter a tonicidade capilar.

Mais de 20 anos depois do relato de OLIVER & SCHÄFER, efeitos biológicos adicionais do extrato neurohipofisário foram definidos como ocitócico, ejedor de leite e de atividade antidiurética (WALTER *et al.*, 1967).

Em 1949 foi possível o isolamento de um peptídeo do extrato da glândula hipofisária posterior, denominado ocitocina, em um estado altamente purificado (WALTER *et al.*, 1967). Mas, foi somente em 1954 que du Vigneaud e colaboradores determinaram as estruturas da AVP e da ocitocina, e acompanharam a síntese completa de cada uma (WALTER *et al.*, 1967).

Os clássicos estudos de du Vigneaud e colaboradores sobre a estrutura molecular da ocitocina e da vasopressina, em hipófises de porcos e de vacas, despertaram o interesse de se pesquisar tais substâncias em outras espécies animais e acompanhar as alterações filogenéticas durante o curso da evolução dos vertebrados (WALTER *et al.*, 1967). E, assim, foi possível a identificação de pequenas alterações como peptídeo que caracterizam cada fase da evolução. Essas alterações implicaram em pequenas mudanças adaptativas de sua função, como maior ou menor efeito antidiurético e/ou pressórico, na escala de progressão filogenética (SAWYER, 1967).

O quadro 1 apresenta as estruturas da 8-arginina-vasopressina (o peptídeo neurohipofisário encontrado em todos os mamíferos, exceto os suínos),

da 8-lisina-vasopressina (lipressina, o peptídeo dos suínos) e da ocitocina (o peptídeo ocitócico e de ejeção do leite). A integridade da ligação de dissulfeto é essencial para a atividade biológica e as substituições de aminoácidos são o que determinam as ações fisiológicas específicas. Assim, a presença de um resíduo de aminoácido básico na posição 8 confere atividade antidiurética, enquanto a isoleucina na posição 3 promove a atividade ocitócica (JACKSON, 1996).

Vasopressina receptores agonistas

I. NATURAL DOS PEPTÍDEOS VASOPRESSIN-LIKE					
A. <i>Vertebrados</i>	A	W	X	Y	Z
1. Mamíferos					
Arginina vasopressina (AVP) (homem e outros mamíferos)	NH ₂	Tyr	Phe	Gln	Arg
Lipressina* (porcos, marsupiais)	NH ₂	Tyr	Phe	Gln	Arg
Fenipressina (<i>macropodids</i>)	NH ₂	Phe	Phe	Gln	Arg
2. Vertebrados não mamíferos					
Vasotocina	NH ₂	Tyr	Ne	Gln	Arg
B. <i>Invertebrados</i>					
1. Arginina conopressina	NH ₂	Ne	Ne	Arg	Arg
2. Lisina conopressina (<i>Conus geographicus</i>)	NH ₂	Phe	Ne	Arg	Lys
3. Peptídeo do gânglio subesofágico (<i>Conus geographicus</i>)	NH ₂	Leu	Ne	Thr	Arg
II. PEPTÍDEOS DE VASOPRESSINA SINTÉTICA					
A. <i>V₁ Agonista seletivo</i>					
1. <i>V_{1a} Agonista seletivo</i> [Phe ² , ne ² , Om ⁸]AVP	NH ₂	Phe	Ne	Gln	Om
2. <i>V_{1b} Agonista seletivo</i> Deamino [D-3-(3'-pyndyl)-Ala ²]AVP	H	D-3-(3'-pyridyl)-Ala ²	Phe	Gln	Arg
B. <i>V₂ Agonistas seletivos</i>					
1. Desmopressina	H	Thy	Phe	Gln	D-Arg
2. Deamino [Val ⁴ , D-Arg ⁸]AVP	H	Tyr	The	Val	D-Arg

(*viável para uso clínico)

Quadro 1. Estruturas químicas e atividades de peptídeos antidiuréticos naturais e sintéticos.

Adaptado de JACKSON, E.K. - Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: Hardman, JG & Limbird, LE (ed.). **Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics**. 9th Edition, International Edition, New York, McGraw-Hill, 1996. p.715-31.

II.3.2. Síntese, transporte e armazenamento da vasopressina

A vasopressina e a ocitocina são sintetizadas no pericário de neurônios magnocelulares dos núcleos supra-óptico (NSO) e paraventricular (NPV) do hipotálamo, predominantemente em neurônios separados (SCHARRER & SCHARRER, 1954; SACHS, 1967; ROBINSON & FITZMONS, 1993).

O processo do transporte axonal de grânulos contendo vasopressina é rápido, e os hormônios neurohipofisários sintetizados chegam ao lobo posterior da glândula em 30 minutos a partir do estímulo. Os axônios envolvidos no transporte dos grânulos têm dois destinos: carreiam a vasopressina não somente aos sítios clássicos de armazenamento na neurohipófise, mas também para a zona externa da eminência média, onde a vasopressina entra na circulação adenohipofisária e tem um papel como fator liberador de corticotropina (JACKSON, 1996).

A liberação máxima de vasopressina ocorre quando a frequência dos impulsos é de aproximadamente 12 picos por segundo, por 20 segundos. A alta frequência ou período longo de estimulação leva à diminuição da liberação do hormônio (fadiga). Apropriadamente, células liberadoras de vasopressina demonstram um padrão atípico do ponto de atividade, caracterizado por uma rápida fase de explosão (5-12 picos por segundo, por 15 a 60 segundos), separado por períodos quiescentes (15 a 60 segundos de duração). Esse padrão é mediado por ativação e inativação dos canais de íon dos neurônios magnocelulares e permite uma liberação ótima da vasopressina (LENG, DYBALL, LUCKMAN, 1992).

II.3.3. Regulação da secreção da vasopressina

II.3.3.1. Hiperosmolaridade

A hiperosmolaridade é um potente estímulo para a liberação da vasopressina (WANG *et al.*, 1982). A sede, o apetite e as respostas fisiológicas (vasopressina e hormônio natriurético) desenvolveram-se nos mamíferos como

mecanismos de defesa às alterações da osmolaridade do fluido extracelular (SAWYER, 1967; ARCHER, 1993; JACKSON, 1996).

A regulação osmótica da produção e liberação da vasopressina é controlada por osmorreceptores localizados tanto periférica como centralmente. Os osmorreceptores periféricos estão situados na região do sistema da veia porto-hepática, o qual permite a detecção precoce da alteração osmótica devida à ingestão de alimentos e fluidos. Os osmorreceptores centrais estão localizados em regiões do cérebro excluídas da barreira hematoencefálica (órgão vascular da lâmina terminal do terceiro ventrículo, no hipotálamo lateral, na área pré-óptica e no próprio núcleo supra-óptico) (FISHER, INGRAM, RANSON, 1938; RAISZ, McNEELY, SAXON, 1958; BRESLOW, 1993; JACKSON, 1996; HOLMES *et al.*, 2001).

II.3.3.2. Depleção de volume

O segundo estímulo importante para a liberação da AVP consiste na redução da volemia, seja ele causado por hemorragia, por depleção de sódio ou por outras causas de redução a curto prazo do volume extracelular, independentemente da osmolaridade plasmática, que causa uma descarga de AVP na circulação sangüínea (WEINSTEIN, BERNE, SACHS, 1960; CROFTON, SHARE, BROOKS, 1985a; CROFTON *et al.*, 1986b; JOHNSON, MOORE, SEGAR, 1969; ARNDT, REINECK, GAUER, 1963). A elevação da AVP plasmática nessa condição ocorre de forma exponencial e, curiosamente, esses níveis tão elevados não afetam a osmorregulação, porque a hipotensão aumenta a relação *osmolaridade plasmática-vasopressina*, de tal forma que altos níveis de AVP são necessários para manter a osmolaridade normal (ROBERTSON, SHELTON, ATHAR, 1976; SCHIER, BERL, ANDERSON, 1979; QUILLEN & COWLEY, 1983).

De forma não específica, os impulsos aferentes dos receptores de estiramento no átrio esquerdo, arco aórtico e seio carotídeo, transmitidos pelo nervo vago, inibem tonicamente a secreção de vasopressina; contrariamente, a

redução na taxa de descarga desses receptores aumentam a sua secreção (BISSET & CHOWDREY, 1988).

As alterações na volemia são sentidas principalmente pelos barorreceptores atriais e ventriculares, ao passo que os receptores do arco aórtico e do seio carotídeo são mais sensíveis às alterações da pressão arterial (BISSET & CHOWDREY, 1988).

II.3.3.3. Outros mediadores da secreção da vasopressina

Os agentes que apresentam fortes evidências de ação estimuladora para a liberação da AVP são a angiotensina II, prostaglandinas, acetilcolina (via receptor nicotínico), histamina, dopamina, substância P e polipeptídeo intestinal vasoativo. Os inibidores incluem o ácido gama-aminobutírico, opióides e o peptídeo natriurético atrial. A inibição da liberação da AVP é mediada pelo óxido nítrico via guanosina monofosfato cíclico, o qual pode ser importante durante a sepse (JACKSON, 1996; HOLMES *et al.*, 2001).

A angiotensina II desempenha importante papel na estimulação da sede e na secreção da AVP em resposta à depleção de volume. A angiotensina II na circulação sangüínea liga-se a receptores no *organum vasculosum* e no órgão subfórnice da parede anterior do ventrículo. É a partir das projeções neurais que a estimulação da secreção da AVP é iniciada com ativação central do sistema simpático (HOFFMAN *et al.*, 1977; RENAUD, 1996; JACKSON, 1996; HOLMES *et al.*, 2001).

A norepinefrina tem complexos efeitos sobre a liberação da AVP. As projeções hipotalâmicas são predominantemente noradrenérgicas. A administração de norepinefrina ou fenilefrina dentro dos ventrículos ou diretamente dentro do núcleo magnocelular estimula a liberação da AVP por ativação do receptor α_1 -adrenérgico. Entretanto, a norepinefrina também pode inibir a

liberação da AVP, assim como da ocitocina, via estimulação de receptores α_2 ou β -adrenérgicos (SHIMAMOTO & MIYAHARA, 1976; HOLMES *et al.*, 2001).

Em geral, os peptídeos endógenos (β -endorfinas, encefalina e dinorfina) parecem inibir a secreção da AVP. O peptídeo natriurético atrial, cujas ações periféricas no rim incluem a natriurese, inibe a secreção da AVP. Esta ação pode ser devida ao hormônio circulante ou por ação do peptídeo produzido centralmente. Esse efeito do peptídeo natriurético atrial pode ser importante em condições de sobrecarga de volume, quando altas concentrações do mesmo passam a limitar a retenção de líquidos (JACKSON, 1996; HOLMES *et al.*, 2001).

II.3.4. Receptores da vasopressina

As ações celulares da AVP são mediadas por interação do hormônio com pelo menos dois tipos de receptores, denominados V1 e V2 (HOLMES *et al.*, 2001).

Os receptores V1 vasculares (formalmente conhecidos como receptores V1a) causam vasoconstrição e estão localizados no músculo liso vascular, nos rins, miométrio, bexiga, baço, testículo, adipócitos, hepatócitos e plaquetas. Esses receptores são acoplados à fosfolipase-C, responsável pela hidrólise do fosfatidil inositol-4,5-bisfosfato, com subsequente produção de inositol-1,4,5-trifosfato e diacilglicerol. Conseqüentemente, muitos dos efeitos da AVP são mediados pela ativação da fosfolipase-C e liberação de Ca^{++} intracelular. Há uma variante do receptor V1, denominado V3 (formalmente conhecido como V1b), que se localiza na hipófise e tem efeito central causando aumento da produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), ativando diferentes proteínas-G e aumentando o AMPc-intracelular (SAWYER & MANNING, 1985; JACKSON, 1996; THIBONNIER, 1988; THIBONNIER, PRESTON, DULIN, 1997; HOLMES *et al.*, 2001).

Há vários locais de ação da AVP nos rins, e tanto os receptores V1 como V2 participam nas respostas renais ao hormônio. Os receptores V1 são

encontrados nas células mesangiais glomerulares, nos *vasa recta* e nas células intersticiais medulares, onde participam no controle da taxa de filtração glomerular, fluxo sanguíneo e síntese de prostaglandinas, respectivamente. A vasoconstrição das arteríolas glomerulares eferentes também pode ser controlada por um receptor V1 (JACKSON, 1996; ELIJOVICH *et al.*, 1984). Entretanto, a resposta mais proeminente no rim é mediada por receptores V2 no ducto coletor e nas células endoteliais. Os receptores V2 renais causam antidiurese por meio da interação com a adenilciclase, com aumento intracelular do AMPc, causando retenção de água. Essa interação ocorre através do acoplamento dos receptores com a subunidade-S do complexo protéico-G. Há alterações na estrutura citoesquelética e as vesículas citoplasmáticas que contêm canais fundem-se com a membrana luminal, e a incorporação desses canais na membrana parece ser o fator responsável pela maior permeabilidade à água (SAWYER & MANNING, 1985; MANNING & SAWYER, 1986; JACKSON, 1996; HOLMES *et al.*, 2001).

II.3.5. Ações fisiológicas da vasopressina

As ações fisiológicas primárias da vasopressina são a regulação da pressão osmótica do fluido extracelular e a regulação do volume sanguíneo. Mas a dor, certos estados emocionais e a administração de algumas medicações ou substâncias podem afetar a liberação do hormônio, porém seu significado neste contexto é provavelmente menor (SHARE, 1967).

II.3.5.1. Papel da vasopressina sobre o rim

A primeira demonstração do papel exercido pela vasopressina no controle da osmolaridade do fluido extracelular foi realizada por VERNEY em 1947, através de dados obtidos por evidências indiretas, pois naquela época ainda não era possível a sua dosagem plasmática.

JEWELL & VERNEY (1957) localizaram os osmorreceptores distribuídos pelas artérias carótidas internas, possivelmente no hipotálamo. Verificaram que os osmorreceptores são extremamente sensíveis, pois um aumento de 2% na pressão osmótica do plasma é suficiente para inibir a diurese hídrica. Em indivíduos normais há um estado de diurese de água para o qual os osmorreceptores estão tonicamente ativos, exceto, talvez, durante breves períodos após ingestão de grandes volumes de líquidos (VERNEY, 1947; AUBRY *et al.*, 1965; KHOKHAR & SLATER, 1976).

A média de liberação da vasopressina em animais normais e no homem pode ser estimada indiretamente, de forma aproximada, pela determinação da dose do extrato da glândula hipofisária posterior necessária para induzir antidiurese durante o curso máximo da diurese de água (LAUSON, 1951; SHANNON, 1942).

Foi verificado, a partir de diversas observações, que a liberação de vasopressina varia grandemente dependendo do grau da hiperosmolaridade plasmática, e a relação entre a concentração sangüínea de AVP e o resultado do fluxo urinário é marcadamente influenciado pela velocidade em que o Na^+ e o Cl^- são excretados (LAUSON, 1951).

O mecanismo pelo qual essas ações renais se efetuam são decorrentes de um aumento da permeabilidade da membrana luminal do ducto coletor cortical e medular via ativação de receptores V2. Os receptores V2 são localizados na membrana basolateral das células principais do epitélio tubular. Esse processo é dependente da ativação da adenilciclase, a qual aumenta o AMPc intracelular, que, através da ativação de uma proteína cinase, resulta na fusão dos canais de água (aquaporios) contendo vesículas com a membrana luminal (um efeito inibido pela produção de prostaglandina E_2 mediada por receptores V1). A água intracelular aumentada equilibra-se osmoticamente com o fluido intersticial e a urina torna-se mais concentrada (HOLMES *et al.*, 2001). A AVP também contribui para o aumento da concentração urinária, aumentando o gradiente de

concentração medular por ativação de um transportador específico de uréia (NIELSEN & KNEPPER, 1993). A AVP também induz um decréscimo seletivo do fluxo sanguíneo medular interno sem alterar o fluxo sanguíneo cortical, o qual também contribui para a habilidade máxima da concentração urinária pelo rim (FRANCHINI & COWLEY, 1996).

De modo aparentemente paradoxal, baixas doses de AVP induzem um efeito diurético em seres humanos com síndrome hepatorenal e insuficiência cardíaca congestiva (EINSENMAN, ARMALI, ENAT, 1999; SCHRIER & ABRAHAM, 1999), em pacientes com choque séptico (LANDRY *et al.*, 1997b) e em pacientes com hipotensão induzida por milrinone (GOLD, CULLINANE, CHEN, 2000). Os mecanismos desse *efeito diurético* da AVP não têm sido totalmente esclarecidos, tendo sido considerado como possíveis: uma depressão dos receptores V2 (AIYAR, NAMBI, CROOKE, 1990), uma vasodilatação arteriolar aferente mediada por NO (EDWARDS, RIZNA, KINTER, 1989), uma vasoconstrição arteriolar eferente seletiva (EDWARDS, RIZNA, KINTER, 1989), e uma natriurese ativada por receptores de ocitocina (WALTER, MEHTA, BOONJARERN, 1977).

Altos níveis de AVP (dose pressora), entretanto, causam uma queda do fluxo sanguíneo renal dose-dependente (muito mais sensíveis são a arteríola aferente e a medula), elevação da filtração glomerular e da excreção de sódio (McVICAR, 1988; HARRISON-BERNARD & CARMINES, 1994). O antagonista do receptor V1 pode bloquear a ação vasoconstritora da vasopressina sobre a arteríola aferente. Entretanto, a vasoconstrição da arteríola aferente induzida pela norepinefrina pode ser abolida pelo tratamento com AVP, se o receptor V1 for bloqueado (TAMAKI, KIYOMOTO, HE, 1996).

II.3.5.2. Papel da vasopressina sobre a regulação cardiovascular

A liberação da AVP a partir da neurohipófise constitui um dos vários mecanismos operantes na manutenção da homeostase cardiovascular e

hidromineral. Através do sistema nervoso central, há três informações cardiovasculares que estimulam a secreção da AVP pelos neurônios magnocelulares. O aumento ou decréscimo na pressão arterial é um estímulo que causa ativação dos barorreceptores (arco aórtico e seio carotídeo), ou diminuição ou aumento de angiotensina circulante. Esta informação é transmitida por vias diferentes excitatórias (+) ou inibitórias (-) das células secretoras de AVP. A inibição dos barorreceptores é retransmitida por projeções via ascendente para uma população de neurônios da banda diagonal de Broca (DBB) que inervam interneurônios *GABAérgicos* localizados na zona perinuclear (PNZ) (RENAUD, 1996).

Estudos experimentais têm estabelecido que a vasopressina é um potente vasoconstritor de ação direta, como também interage com receptores barorreflexos sinoaórticos. Em animais conscientes intactos, quando a vasopressina é infundida e resulta em vasoconstrição, observa-se uma redução da frequência e do débito cardíaco em função de uma resposta barorreflexa do seio aórtico à vasoconstrição periférica, mantendo-se uma pressão sangüínea sem alterações até que as concentrações de vasopressina atinjam valores superiores aos níveis basais fisiológicos (HEYNDRICKX, BOETTCHER, VATNER, 1976; HOFFMAN *et al.*, 1977; KRAFT, GREENBERG, WALDMAN, 1998). Essa poderosa potencialização do reflexo dos barorreceptores tem evidentemente subestimado o papel fisiológico da vasopressina, tanto em condições normais como anormais. Está esclarecido que pequenos aumentos dos níveis plasmáticos da AVP não afetam a pressão sangüínea, apesar de causar significativa vasoconstrição. Essa resposta vasoconstritora tem sido claramente demonstrada em termos de aumento da resistência periférica total, bem como em alterações do fluxo e resistência sangüínea regional, em cães conscientes (HEYNDRICKX *et al.*, 1976). O leito vascular da pele e dos músculos tem grande sensibilidade aos aumentos da vasopressina circulante, como demonstrado em cães, porém o fluxo sangüíneo miocárdico e intestinal somente é afetado se há redução do débito cardíaco, e a circulação renal é relativamente imune aos efeitos da AVP (HEYNDRICKX *et al.*, 1976). No homem, tem sido demonstrado que pequenos

aumentos dos níveis de AVP causam uma elevação da resistência vascular sistêmica total e que, provavelmente, em fumantes, há uma redução do fluxo sanguíneo cutâneo (GOLDSMITH, 1987).

Quando o barorreflexo sinoaórtico é eliminado (COWLEY, MONOS, GUYTON, 1974), ou se atropina é administrada antes da AVP (LIARD, 1984), ou se há defeito na resposta barorreflexa devido à hipertensão crônica (MÖHRING *et al.*, 1977; MÖHRING *et al.*, 1981), a supressão do reflexo do débito cardíaco pode não ocorrer em resposta a um aumento da AVP. O efeito periférico do hormônio permanece inalterado. Portanto, na ausência do reflexo supressor do débito cardíaco, o efeito pressor do hormônio torna-se muito mais evidente (COWLEY *et al.*, 1974). A resposta exagerada à vasopressina na ausência do controle barorreflexo em experimentos animais tem uma correlação clínica no homem com a insuficiência autonômica (MÖHRING *et al.*, 1980).

Também tem sido observado que a AVP, enquanto produz potente efeito vasoconstrictor direto, também causa potencialização dos efeitos vasoconstrictores da angiotensina II e norepinefrina (TRIPPODO, 1981). Na presença de baixas concentrações de AVP, amostras subpressoras de angiotensina II e norepinefrina tornam-se pressoras (ISHIKAWA *et al.*, 1984; ISHIKAWA & SCHRIER, 1984). Portanto, em relação aos efeitos da vasopressina isolada, deve-se também considerar que esta exerce importante papel de interação entre os sistemas pressóricos, talvez em especial quando níveis aumentados de norepinefrina e angiotensina II estão presentes. A potente atividade de um ou outro sistema pressor pode estar parcialmente obscurecida pelo efeito do outro. Quando a atividade da angiotensina II ou da norepinefrina está ausente, observa-se um significativo efeito da vasoconstrição exercida pela vasopressina sob certas circunstâncias (COWLEY, SWITZER, GUINN, 1980; ZERBE, HENRY, ROBERTSON, 1983; EBERT, COWLEY, SKELTON, 1986).

II.3.5.3. Outras ações da vasopressina

A vasopressina exógena produz complexos efeitos cardíacos tanto por ação direta como por ações reflexas. Em baixas doses, tem efeito inotrópico positivo (FORREST, 2001). Entretanto, *in vivo*, causa diminuição do débito cardíaco em animais e em sujeitos com coração normal ou moderada insuficiência cardíaca, presumivelmente como resposta reflexa ao aumento da resistência vascular sistêmica. Altas doses de vasopressina causam diminuição do débito cardíaco por vasoconstrição coronariana, levando à isquemia loco-regional e disfunção do ventrículo esquerdo (GOLDSMITH, 1987; MATURI *et al.*, 1991; GRAF *et al.*, 1997; KRAFT *et al.*, 1998; HUPF *et al.*, 1999).

Na presença de varizes de esôfago sangrantes, a vasopressina atua causando constrição da circulação esplênica e sistêmica, decréscimo da pressão em veia hepática e porta e diminuição do fluxo sangüíneo esplâncnico. Esse é o mecanismo pelo qual a vasopressina reduz o sangramento devido às varizes (ÉVORA, PEARSON, SCHAFF, 1993; FORREST, 2001).

Em alguns leitos vasculares a vasopressina causa dilatação, como no rim (ELIJOVICH *et al.*, 1984), pulmão (ÉVORA *et al.*, 1993), mesentério (EMERSON, 1966), e especialmente na circulação cerebral, por estimulação endotelial com liberação de NO (FORREST, 2001). Em baixas concentrações, na artéria pulmonar, a AVP age predominantemente sobre os receptores V1 endoteliais para induzir a liberação de NO. Este NO induz o relaxamento do músculo liso vascular (vasodilatação) mediado por GMP-cíclico. A liberação de NO dentro do lúmen inibe a agregação e adesão plaquetárias e promove desagregação das plaquetas no vaso sangüíneo. Em altas concentrações, a AVP exerce sobre o músculo liso vascular uma profunda ação constritora, mediada por ativação dos receptores V2, os quais se opõem completamente à ação vasodilatadora mediada pelo GMP cíclico (ÉVORA *et al.*, 1993). Entretanto, na veia safena humana, MEDINA *et al.* (1998) demonstraram que a AVP, somando-se ao seu efeito direto vasoconstrictor, potencializa fortemente o efeito constritor

da norepinefrina e dos nervos simpáticos perivasculares. Tanto os efeitos diretos como indiretos dessa constrição parecem ser mediados por estimulação dos receptores V1 (MEDINA *et al.*, 1998).

Doses farmacológicas de AVP em animais e no homem induzem uma elevação dos níveis plasmáticos de cortisol. No homem, a ativação adrenocortical ocorre diretamente via estimulação da AVP para a liberação do ACTH. Esse efeito é mediado pelo NO e GMP cíclico via receptor V3 (MONOS, KOLTAY, KOVÁCH, 1967; MÖHRING *et al.*, 1978; HOLMES *et al.*, 2001).

A AVP causa agregação plaquetária no homem. O agonista seletivo V2-1-desamino-8-D-arginina vasopressina causa liberação dos fatores VIIIc e von Willebrand e tem sido aplicado como agente terapêutico no sangramento devido à disfunção plaquetária. Entretanto, baixas doses de vasopressina parecem estimular muito pouco a agregação plaquetária na maioria dos indivíduos (HOLMES *et al.*, 2001).

O cérebro possui uma rica inervação por fibras contendo vasopressina, a qual parece atuar como um neurotransmissor envolvido no controle central da ritmicidade circadiana, ingestão de água, regulação cardiovascular, termorregulação, regulação da liberação de ACTH e nocicepção. Assim, a AVP age centralmente coordenando as respostas endócrina e autonômica às alterações homeostáticas (HOLMES *et al.*, 2001).

Ademais, ainda como um importante e sofisticado neurotransmissor, a AVP também parece exercer em algumas estruturas centrais específicas (límbico) certo papel no processo da aprendizagem e memória (BERECEK, WEBB, BRODY, 1983).

II.4. Vasopressina e cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea

Alterações hemodinâmicas importantes podem ocorrer no pós-operatório (PO) de cirurgia cardíaca (CC) com circulação extracorpórea (CEC), destacando-se dentre elas um estado de choque circulatório de padrão distributivo (“vasodilatatório”) como parte de uma resposta decorrente de lesão endotelial e acentuada liberação de mediadores inflamatórios na circulação sanguínea (KIRKLIN *et al.*, 1983; WAN *et al.*, 1997). Usualmente, o manuseio terapêutico dessa situação inclui uma cuidadosa reposição volêmica e o uso criterioso de aminas vasopressoras (ARGENZIANO *et al.*, 1997; ARGENZIANO *et al.*, 1998; MORALES *et al.*, 2000). No entanto, nesses estados hipotensivos, em particular, não é incomum o aparecimento de uma certa resistência às catecolaminas, além do evidente risco de uma significativa toxicidade com o uso de altas doses das mesmas (ARGENZIANO *et al.*, 1997; ARGENZIANO *et al.*, 1998).

Na busca de um melhor entendimento fisiopatológico do choque distributivo pós-CEC, diversos pesquisadores têm investigado o papel da vasopressina (AVP) nessa condição clínica (KUAN, MESSENGER, ELLESTAD, 1983; FEDDERSEN *et al.*, 1985; WOODS, FORSLING, Le QUESNE, 1989; ARGENZIANO *et al.*, 1997; ARGENZIANO *et al.*, 1998; OVERAND & TEPLY, 1998; MORALES *et al.*, 2000; DÜNZER *et al.*, 2002). Alguns autores têm relatado uma “deficiência relativa” de AVP naqueles pacientes com choque vasodilatatório no PO de cirurgia cardíaca com CEC, atribuindo a esse fato um papel importante na fisiopatologia dos distúrbios hemodinâmicos observados (ARGENZIANO *et al.*, 1997; ARGENZIANO *et al.*, 1998). De fato, nessa condição clínica, a administração exógena de AVP tem contribuído para uma melhor estabilização hemodinâmica, diminuindo inclusive a necessidade do uso de aminas vasoativas (ARGENZIANO *et al.*, 1997; ARGENZIANO *et al.*, 1998; OVERAND & TEPLY, 1998; MORALES *et al.*, 2000; DÜNZER *et al.*, 2002).

Em cirurgia cardíaca, encontra-se bem documentada a grande elevação dos níveis séricos de AVP que ocorrem no intra-operatório, especialmente durante

o período de CEC (PHILBIN *et al.*, 1977; PHILBIN & COGGINS, 1978; WU, ZBUZEK, BELLEVUE, 1980; LEVINE *et al.*, 1981; YAMASHITA *et al.*, 1984; VIINAMAKI *et al.*, 1986; WOODS *et al.*, 1989; AMANO, SUZUKI, SUNAMORI, 1993). No entanto, os mecanismos responsáveis por esse expressivo aumento da AVP plasmática ainda não se encontram plenamente estabelecidos, podendo incluir: 1) aumento da osmolaridade plasmática (via osmorreceptores); 2) redução da pressão arterial (via barorreceptores); 3) aumento da pressão atrial esquerda (via receptores pulmonares); 4) interação com catecolaminas ou angiotensina II; 5) fármacos diversos e anestésicos e 6) dor ou impulsos sensoriais viscerais (AMANO, SUZUKI, SUNAMORI, 1993). PHILBIN *et al.* (1977) acreditam que durante a CC-CEC a perda do fluxo sanguíneo pulsátil e a rápida queda da pressão atrial esquerda possam ser fatores adicionais de ativação do sistema barorreflexo, levando aos grandes aumentos dos níveis séricos da AVP documentados nessa condição.

A literatura é escassa no que se refere ao comportamento dos níveis séricos de AVP nos dias subseqüentes do pós-operatório (ABBAKUMOV *et al.*, 1989; KAUL *et al.*, 1990), supondo-se que nos casos não complicados a evolução desses níveis deva ser semelhante ao que ocorre em outros tipos de procedimentos cirúrgicos, onde observa-se uma queda importante a partir das primeiras 24h subseqüentes ao procedimento (MILTENBERGER & MORAN, 1963; HAAS & GLICK, 1978).

Dessa forma, o objetivo principal do presente estudo foi avaliar prospectivamente os níveis séricos de AVP em pacientes de pós-operatório não complicado de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, nas primeiras 72 horas de evolução.

Objetivo **III**

Avaliar o comportamento dos níveis séricos de vasopressina no peri-operatório não complicado de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea com fluxo sanguíneo não pulsátil.

Sujeitos e Métodos

IV

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (CEP-FCM-UNICAMP), sob parecer nº 058/98 (ANEXO I), sendo realizado na enfermaria de Cardiologia, no Centro Cirúrgico e na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UTI-HC-UNICAMP). Todos os sujeitos participantes foram contactados pessoalmente no período pré-operatório e informados sobre os objetivos do estudo, assinando um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes da inclusão no protocolo (ANEXOS II e III).

IV.1. POPULAÇÃO

Setenta e um pacientes adultos, não-consecutivos, de ambos os sexos, submetidos à cirurgia cardíaca eletiva com CEC, no período de novembro de 1998 a dezembro de 1999, foram inicialmente selecionados para participação neste estudo, uma vez que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para o período pré-operatório. Desses, 51 pacientes completaram integralmente o protocolo, preenchendo também os critérios de inclusão e exclusão intra- e pós-operatórios, compondo a população final analisada. Vinte pacientes foram excluídos pelas seguintes razões: quatro apresentaram sangramento importante no pós-operatório imediato, necessitando reintervenção cirúrgica; em 10 pacientes não foi possível a obtenção de todas as amostras de sangue nos tempos protocolados para as coletas (por dificuldades técnicas ou recusa dos pacientes); e seis pacientes evoluíram para o óbito antes das 72 horas de pós-operatório (por falência cardíaca ou por distúrbio de coagulação não-controlável).

Vinte e nove voluntários sadios, adultos, de ambos os sexos, idade média de $30,6 \pm 6,5$ anos (variando de 21 a 45 anos) foram utilizados como controle para a dosagem dos níveis séricos basais, em repouso, da AVP.

IV.1.1. Critérios de inclusão – voluntários sadios

Foram considerados critérios de inclusão para os voluntários sadios: idade ≥ 18 anos e < 50 anos, ambos os sexos e ausência de patologias cardiovasculares, pulmonares, renais ou endócrinas segundo a história clínica.

IV.1.2. Critérios de exclusão – voluntários sadios

Foram considerados critérios de exclusão nos voluntários sadios: idade menor que 18 anos; uso de anticoncepcional oral; uso de hormônios exógenos de qualquer natureza (insulina, hormônio tireoideano, corticosteróides etc); sinais e sintomas clínicos de gravidez; mulheres em menopausa e sinais e/ou sintomas clínicos de infecção no dia da coleta.

IV.1.3. Critérios de inclusão – grupo estudo

Foram considerados critérios de inclusão no grupo estudo: idade ≥ 18 anos, ambos os sexos, indicação eletiva de cirurgia cardíaca com CEC e ausência de patologias renais associadas segundo a história clínica e exames laboratoriais pré-operatórios.

IV.1.4. Critérios de exclusão – grupo estudo

No grupo-estudo, foram considerados critérios de exclusão: a) **pré-OP:** idade menor que 18 anos; sinais e sintomas clínicos de gravidez; pacientes com sinais ou sintomas clínicos pré-operatórios sugestivos de infecção; ICC classe IV (NYHA); recusa em assinar o TCLE; b) **intra e pós-operatório:** dificuldade em sair de CEC; necessidade de suporte circulatório mecânico no pós-operatório imediato por falência cardíaca; necessidade de reintervenção cirúrgica por qualquer causa; impossibilidade de coleta de todas as amostras sanguíneas para

exames laboratoriais nos tempos protocolados, por dificuldades técnicas ou por recusa dos pacientes.

IV.2. MÉTODOS

IV.2.1. Cuidados e procedimentos para a coleta de sangue nos voluntários sadios

Os seguintes cuidados foram tomados **pré-coleta** de sangue neste grupo: não fumar e não utilizar bebidas alcoólicas na noite precedente à coleta; fazer uso de dieta pobre em gordura, sal, condimentos e estimulantes (chá, café, chocolate) na última refeição; ausência de atividade física extenuante e abstinência sexual nas 24h precedentes à coleta; repouso noturno.

Os seguintes cuidados foram observados **durante a coleta** de sangue: punção venosa cuidadosa com *scalp* heparinizado; repouso em decúbito dorsal de, no mínimo, 30min antes da coleta. Foram colhidas amostras de sangue venoso (10ml) para a dosagem de AVP e outra (15-20ml) para exames hematológicos e bioquímicos.

III.2.2. Cuidados e procedimentos para a coleta de sangue nos pacientes

As amostras sangüíneas do período controle (pré-operatório) foram colhidas através da punção de uma veia periférica com *scalp* heparinizado, observando-se os mesmos cuidados tomados com os voluntários sadios. No peri- e no pós-operatório, as amostras sangüíneas foram colhidas preferencialmente através de cateteres venosos centrais ou periféricos já previamente posicionados, com a finalidade de evitar desconforto para o paciente.

IV.2.3. Procedimentos anestésicos e cirúrgicos

IV.2.3.1. Anestesia

Todos os pacientes foram anestesiados pela mesma equipe médica no período de inclusão no estudo. Os pacientes foram pré-medicados com 1/3 (um terço) da dose calculada de midazolan (dose de 0,08 a 0,1mg/kg/peso). Antes da indução anestésica, obteve-se um acesso venoso central por punção percutânea da veia jugular interna, introduzindo-se um cateter duplo-lumen (Arrow, 7F), pela técnica de Seldinger. Uma linha arterial foi obtida para monitorização contínua da pressão arterial (PA) sistêmica através de punção percutânea da artéria radial esquerda ou da artéria femoral (esquerda ou direita), conforme a avaliação e critérios técnicos do anestesista e cirurgião. A indução anestésica foi realizada com midazolan (0,1 a 0,15mg/kg/peso) e sufentanil (1 a 2µg/kg/peso), utilizando-se vecurônio (0,1 a 0,2mg/kg/peso) para a curarização. Após, realizou-se a intubação orotraqueal e a sondagem vesical de demora. No vaporizador do equipamento de ventilação usou-se o isoflurano (0,5% a 1%) misturado ao oxigênio (O₂) e ar comprimido.

Durante a cirurgia foram utilizados os seguintes equipamentos para a monitorização cardiorrespiratória: monitor cardíaco e de pressões (Biomonitor 7, Bese Brasil), oxímetro de pulso (Oxypleth DX2405, Dixtal, Brasil) e capnógrafo (Ohmeda 5200, USA).

A ventilação mecânica no intra-operatório foi realizada com o ventilador 675 – Takaoka (Brasil), cuja mistura gasosa (O₂ em N₂O) e o volume foram guiados pela análise freqüente dos gases sangüíneos (Analisador de Gases e Eletrólitos Sangüíneos – Modelo ABL System 725 – Radiometer – Copenhagen - Denmark).

Na saída da CEC administrou-se nitroprussiato de sódio e soluções cristalóides para a adequação da volemia, bem como dopamina, a critério das

equipes anestésica e cirúrgica, para manter uma pressão arterial média entre 60 e 80mmHg.

IV.2.3.2. Cirurgia

Com o paciente em plano anestésico adequado, o acesso ao coração e grandes vasos foi obtido através de toracotomia mediana com secção longitudinal do esterno.

IV.2.3.3.1. Circulação extracorpórea

Foi utilizado para a movimentação do sangue, a bomba de rolete tipo DeBakey, sendo a oxigenação sangüínea obtida com um oxigenador de membrana (Braile Biomédica – Brasil). O *priming* foi preparado com solução de Ringer lactato (1500ml), manitol à 20% (250ml), albumina à 25% (100ml) e heparina (7.500UI). O fluxo sangüíneo foi determinado para 2,4L/m²/min. A pressão arterial ideal durante a CEC foi aquela que manteve a resistência vascular sistêmica (RVS) entre 1.000 e 1.200din.seg⁻¹.cm⁻⁵ e PA média em torno de 60mmHg. A incoagulabilidade do sangue foi obtida pela administração de heparina na dose inicial de 400UI/kg de peso corpóreo, por via intravenosa, para manter um tempo de coagulação ativado (TCA) cerca de quatro vezes acima do valor basal do paciente (≈ 500 segundos). O TCA foi repetido a cada 30min de CEC, com complementação da dose de heparina quando necessária. Hemodiluição foi realizada para manter um hematócrito entre 25-28%. Utilizou-se a hipotermia, de indução interna, para a obtenção de uma temperatura corpórea entre 28-32°C, durante a CEC, verificada por via nasofaríngea por meio de um tele-termômetro modelo 43TA, fabricado pela YELLOW SPRINGS INSTRUMENT CO.INC. Durante o aquecimento do paciente foi utilizado o nitroprussiato de sódio para diminuir a RVS, adequando-se a reposição volêmica segundo parâmetros clínicos e hemodinâmicos. Ao término da correção cirúrgica, foi retirada a pinça da aorta,

afrouxados os cadarços das veias cava superior e inferior e ventilados os pulmões, interrompendo-se gradativamente a circulação extracorpórea. Após a acomodação hemodinâmica, procedeu-se a retirada das cânulas e cateter para a medida da pressão de átrio esquerdo. A heparina foi neutralizada pelo sulfato de protamina.

IV.2.3.2.2. Parâmetros monitorizados no intra-operatório

Durante o ato operatório foram monitorizados e registrados os valores da PA (sistólica, média e diastólica), pressão venosa central (PVC), pressão do átrio esquerdo (PAE), temperatura corpórea (T), freqüências cardíaca (FC) e respiratória (FR), e o uso de drogas vasoativas. Amostras sangüíneas seriadas foram colhidas para a avaliação de gases arteriais, lactato, glicose, osmolaridade, hemoglobina, hematócrito, sódio, potássio e AVP.

IV.2.4. Procedimentos realizados no período pós-operatório

Após o término da cirurgia, os pacientes foram imediatamente encaminhados para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), ainda sob plano anestésico, intubados e sob assistência ventilatória mecânica. Os cuidados do pós-operatório estiveram sob a responsabilidade da equipe multidisciplinar da UTI, sendo conduzidos de acordo com o protocolo padronizado para esses casos, não havendo qualquer interferência dos pesquisadores sobre as condutas clínicas. A evolução do desmame ventilatório seguiu os preceitos básicos descritos na literatura (GOLDWASSER, 2000).

IV.2.5. Parâmetros hemodinâmicos, clínicos e laboratoriais registrados no pós-operatório

Os seguintes parâmetros hemodinâmicos e clínicos foram avaliados e anotados no PO, numa ficha especialmente elaborada para este fim: PA sistêmica (sistólica, média e diastólica), PVC, FC, FR, temperatura axilar (Tax), uso de fármacos vasoativos (tipo e dose) e tipo de sedação. Todos os dados foram registrados exatamente nos tempos protocolados para as coletas de amostras sanguíneas para as dosagens de gases arteriais, sódio (Na^+), potássio (K^+), glicose, lactato, uréia, creatinina sérica, hemograma, osmolaridade sérica e AVP.

IV.2.6. Tempos protocolados para as coletas de sangue para a dosagem de AVP

Os tempos determinados para as coletas de amostras sanguíneas obedeceram ao seguinte esquema:

- (A) pré-operatório (**t-12**): início da noite que antecedeu a cirurgia;
- (B) pós-indução anestésica (**t0**): 15-30 minutos após a indução anestésica, logo antes da incisão da pele;
- (C) pós-CEC (**t1**): cinco minutos após a saída da CEC;
- (D) duas horas após o término da cirurgia (**t2**);
- (E) seis horas após o término da cirurgia (**t6**);
- (F) manhã do 1º dia PO (**t24**);
- (G) manhã do 2º dia PO (**t48**);
- (H) manhã do 3º dia PO (**t72**).

Diagramas ilustrativos dos protocolos para a dosagem de AVP nos voluntários sadios e nos pacientes de cirurgia cardíaca são mostrados nas figuras 2 e 3, respectivamente.

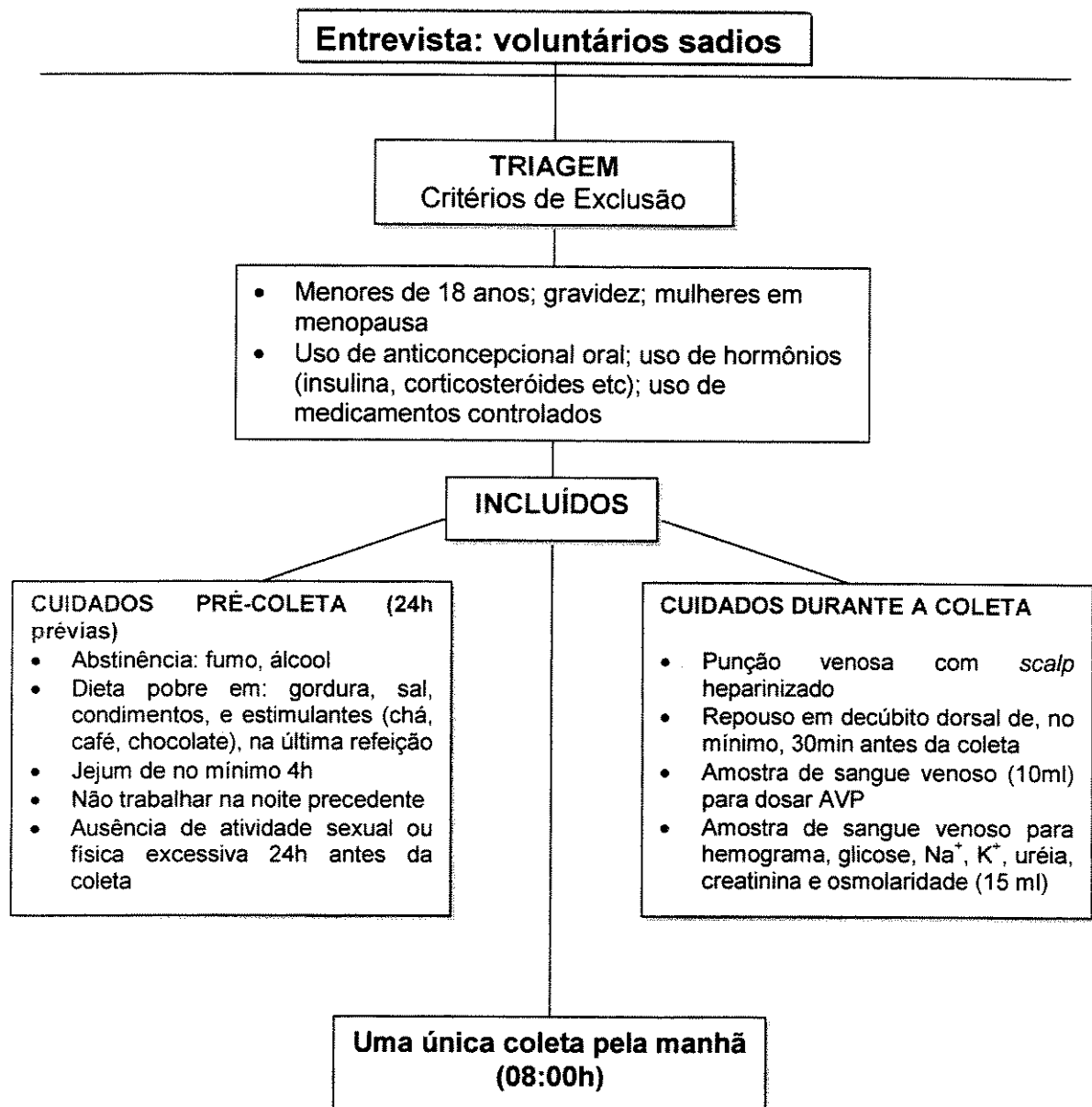


Figura 1. Fluxograma do protocolo de pesquisa nos **voluntários** sadios (grupo controle).

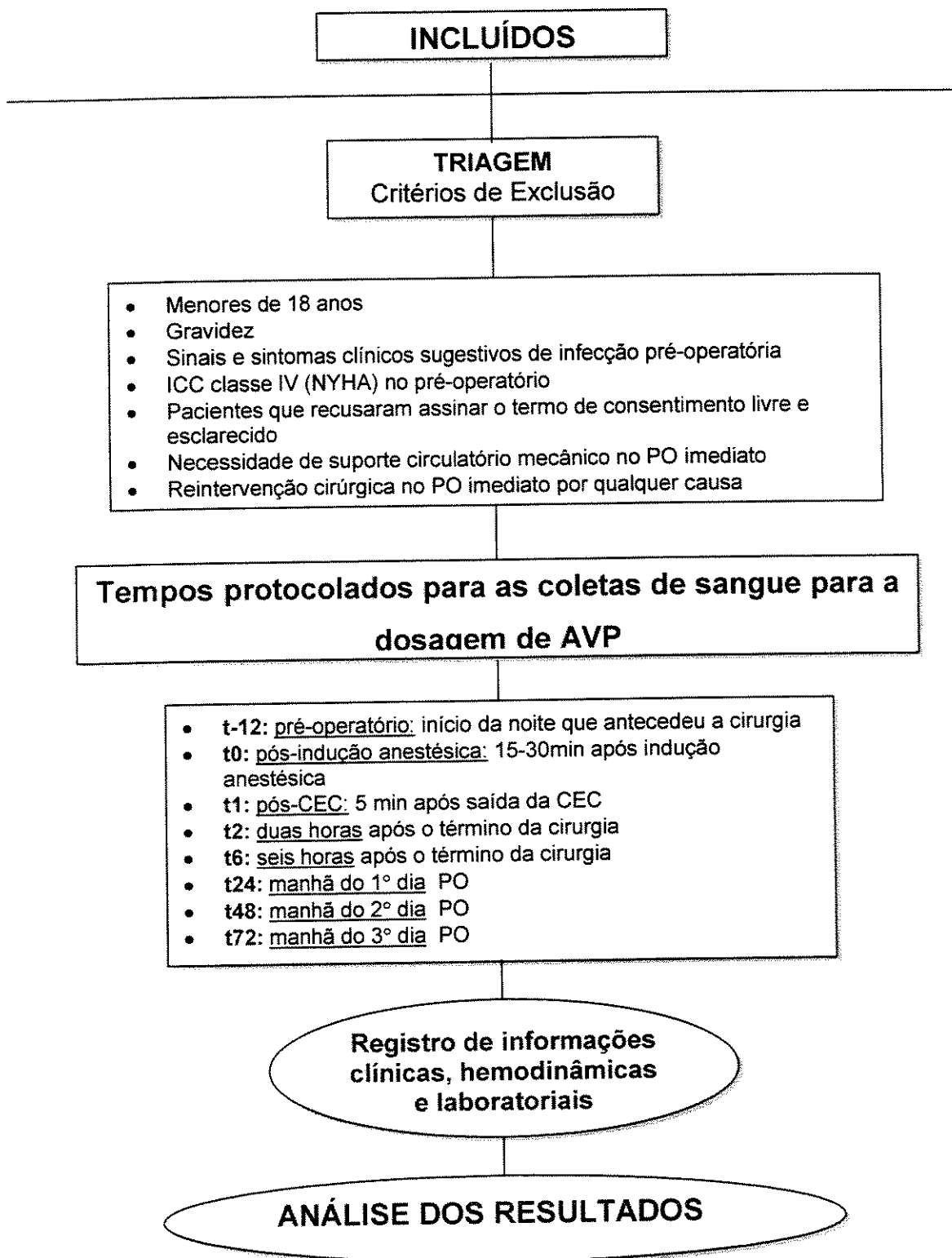


Figura 2. Fluxograma do protocolo de pesquisa nos **pacientes de cirurgia cardíaca** (grupo estudo).

IV.2.7. Metodologia para determinação da AVP plasmática

As amostras sanguíneas coletadas foram imediatamente centrifugadas (centrífuga refrigerada) e o plasma armazenado à -80°C. As alíquotas foram descongeladas no mesmo dia da extração, e a AVP foi extraída do plasma usando-se a acetona e éter de petróleo, de acordo com a técnica descrita por MOREIRA (1995). A concentração de AVP foi determinada por radioimunoensaio (RIA) com o uso de dois anticorpos: anticorpo anti-AVP (RAS 8103 da Peninsula Laboratories, Inc., USA) e anticorpo anti-gamaglobulina de coelho produzido em cabras, e hormônio marcado Vasopressin-8-Arginine ¹²⁵I (NEX – 128, Du Pont, USA). Em cada ensaio foi realizada a correção para a eficiência da extração que, em média, foi de 83%, variando de 50 a 99%. O valor médio mínimo detectável pelo método foi de 0,88pg/ml, com erros intra e entre-ensaios de 5,67% e 19,2%, respectivamente.

IV.2.8. Análise estatística

Para comparar as medidas de cada variável ao longo do tempo, tomando como controle os resultados obtidos no pré-operatório (t-12), foi utilizada a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. Na comparação entre os tempos foi utilizado o teste de contraste, fixando as cirurgias. Para comparar os tipos de cirurgia [troca valvar (TV), revascularização miocárdica (RM) e outros], quando houve normalidade dos dados, utilizou-se a análise de variância (ANOVA), para testar a igualdade das médias entre eles. Quando a análise de variância indicou a existência de diferença da média com relação aos tipos de cirurgia, foram aplicados testes para verificar quais cirurgias devem ser consideradas diferentes (teste de Tukey ou Bonferroni). Para testar a normalidade dos dados, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk (programa SAS 6.12). Quando não houve normalidade dos dados, para comprovar se os tipos de cirurgias foram diferentes entre si com relação às variáveis de interesse, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Os dados analisados foram considerados estatisticamente significativos quando obteve-se um valor de $p < 0,05$.

Resultados

V

Na tabela 1 estão representados os valores da AVP sérica e parâmetros hematológicos e bioquímicos dos **voluntários sadios** (N = 29, sendo 17 homens e 12 mulheres, com idade média de $30,6 \pm 6,5$ anos, variando de 21 a 45 anos). Os valores dos níveis séricos basais de AVP foram de $2,22 \pm 1,15$ pg/ml, variando de 0,4 a 5,2pg/ml. Os parâmetros bioquímicos analisados encontram-se dentro da faixa de normalidade para os métodos utilizados em suas dosagens.

Tabela 1. Parâmetros hematológicos, bioquímicos sanguíneos e da AVP sérica nos voluntários sadios (n = 29; 17M e 12F).

Parâmetro	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo
Hemoglobina (g%)	13,6	6,5	1,4	11,0	13,9	15,9
Hematócrito (%)	39,9	3,3	0,7	32,8	39,7	45,3
Leucócitos (n/mm ³)	6018	1318	288	4380	5970	9680
Na ⁺ (mEq/L)	138,2	2,44	0,5	131	138	141
K ⁺ (mEq/L)	3,7	0,2	0,04	3,3	3,7	4,1
Osm-ser (mOsm/L)	278,6	7,2	1,6	268	279	300
Uréia (mg%)	33,8	9,8	2,1	16	32	60
Creatinina (mg%)	0,75	0,10	0,02	0,58	0,73	0,94
Lactato (mMol/L)	1,2	0,3	0,07	0,7	1,1	1,8
Glicose (mg%)	87,4	7,6	1,7	73	86	105
AVP (pg/ml)	2,22	1,15	0,25	0,4	2,0	5,2

n = número; DP = desvio padrão da média; EP = erro padrão da média; AVP = arginina-vasopressina; Osm-ser = osmolaridade sérica.

Foram incluídos no estudo **51 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC**, sendo 30 (59%) do sexo masculino e 21 (41%) do feminino. A idade média foi de $47,6 \pm 13,9$ anos, variando de 21 a 73 anos (tabela 2).

Tabela 2. Perfil demográfico dos pacientes (grupo estudo).

Grupo Estudo	n	%	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Masculino	30	59	--	--	--	--	--
Feminino	21	41	--	--	--	--	--
Idade	51	--	47,6	13,9	21	47	73

Quanto ao **tipo de cirurgia** realizada, 16 (31%) foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, 25 (49%) à cirurgia de troca valvar, e 10 (20%) a outros tipos de cirurgias cardíacas (tabela 3 e figura 3).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes quanto aos **tipos de cirurgias** realizadas (n = 51).

Cirurgia	n	%	N cumulativo	% cumulativo
RM	16	31	16	31
TV	25	49	41	80
Outros	10	20	51	100

TV = troca valvar; RM = Revascularização miocárdica.

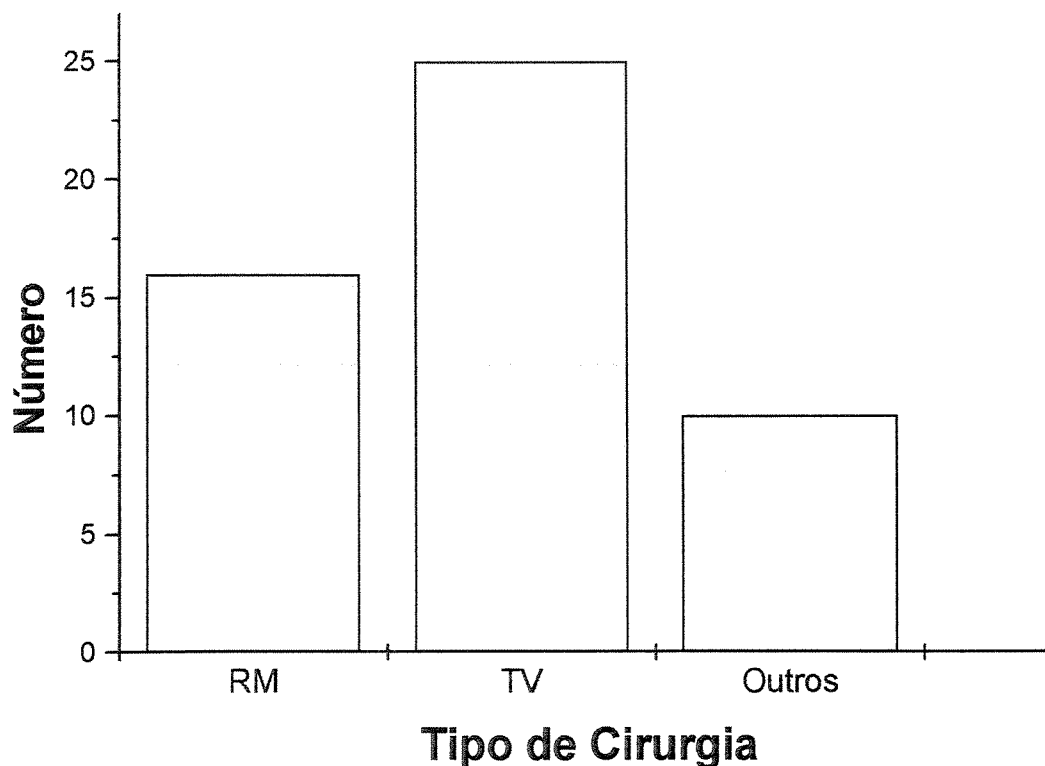


Figura 3. Distribuição dos pacientes (n = 51) segundo os **tipos de cirurgias** realizadas. RM = revascularização miocárdica; TV = troca valvar.

Na tabela 4 e figura 4 estão representados os **tempos de circulação extracorpórea (TCEC)** dos pacientes estudados, de acordo com dois pontos de corte pré-estabelecidos (≤ 90 min e > 90 min). Houve uma distribuição eqüitativa dos 51 pacientes nos dois grupos.

Tabela 4. Distribuição dos pacientes quanto ao **tempo de circulação extracorpórea (TCEC)**.

TCEC	n	%	N cumulativo	% cumulativo
≤ 90 min	25	49	25	49
> 90 min	26	51	51	100

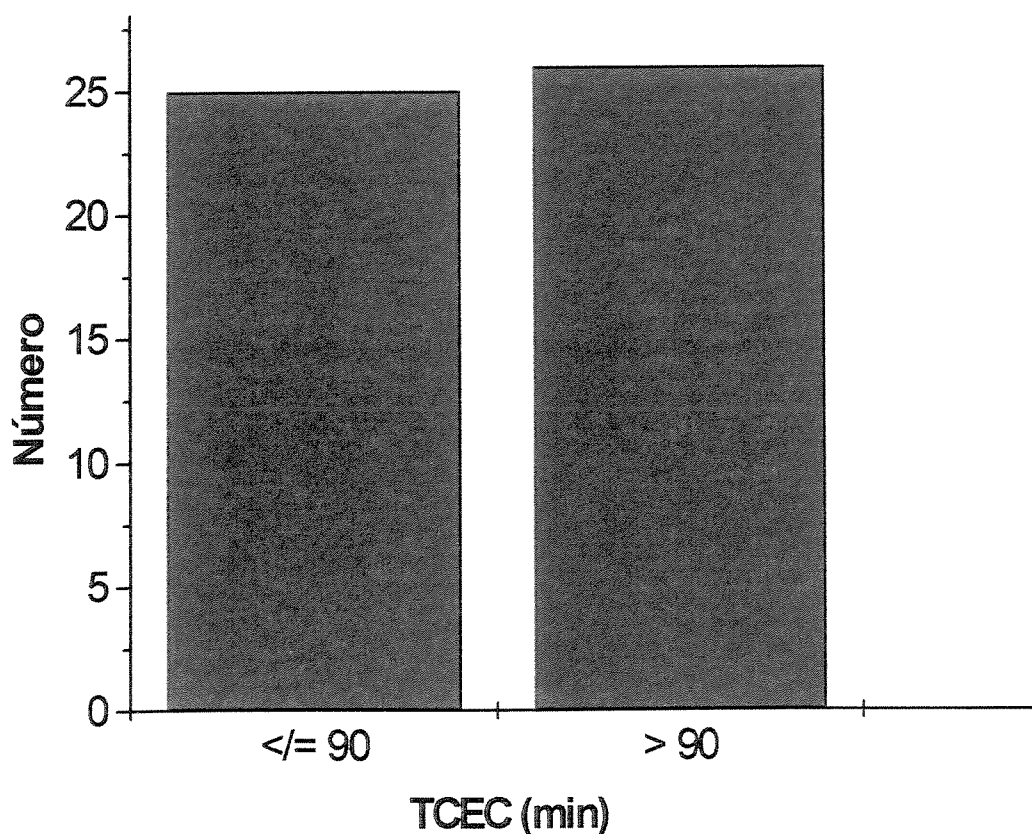


Figura 4. Distribuição dos pacientes ($n = 51$) segundo o **tempo de circulação extracorpórea (TCEC)**. $p = \text{NS}$.

Nas tabelas 5, 6, 7 e 8 estão representados os valores da **PA sistêmica** (sistólica, média, diastólica e pressão de pulso, respectivamente). Estes parâmetros encontram-se também representados graficamente na figura 5. Uma queda nos valores da PAm em relação ao período controle (t-12: pré-operatório) foi observada após a indução anestésica (t0) e logo após a CEC (t1), com tendência a recuperar-se a partir das primeiras seis horas de pós-operatório.

Tabela 5. Valores da **PA sistólica** (PAs – mmHg) em cada tempo protocolado (n = 51).

Tempo (t)	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	120,9	27,6	3,9	90	110	210	Controle
0	104,6	16,3	2,3	72	105	145	0,0004
1	101,6	20,4	2,8	60	105	180	0,0005
2	122,4	21,5	3,0	90	115	184	0,6868
6	120,0	21,7	3,0	85	112	182	0,8482
24	127,2	21,0	2,9	93	126	181	0,2098
48	130,1	20,0	2,8	100	129	190	0,0213
72	126,5	15,9	2,2	92	127	156	0,1447

Tabela 6. Valores da **PA média** (PAm – mmHg) em cada tempo protocolado (n = 51).

Tempo (t)	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	89,2	17,9	2,5	67	83	150	Controle
0	69,5	9,5	1,3	50	71	90	0,0001
1	59,5	10,6	1,5	43	57	84	0,0001
2	87,3	13,9	1,9	59	85	123	0,4810
6	83,9	14,1	2,0	59	83	122	0,0873
24	91,9	15,4	2,2	69	87	148	0,4068
48	96,5	15,8	2,2	68	93	162	0,0116
72	94,1	12,6	1,8	65	93	123	0,0493

Tabela 7. Valores da **PA diastólica** (PAd – mmHg) em cada tempo protocolado (n = 51).

Tempo (t)	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	73,3	15,2	2,1	40	70	130	Controle
0	51,9	10,9	1,5	25	53	72	0,0001
1	38,0	11,4	1,6	13	38	64	0,0001
2	69,2	12,2	1,7	44	67	94	0,0948
6	66,6	12,4	1,7	46	66	100	0,0111
24	71,5	14,6	2,0	52	67	133	0,4826
48	79,5	16,4	2,3	49	80	148	0,0445
72	77,2	12,9	1,8	46	80	110	0,0975

A **pressão de pulso** ($\Delta P = \text{PA sistólica} - \text{PA diastólica}$) sofreu poucas modificações, porém observa-se que no momento 1 ($t_1 = 5\text{min pós-CEC}$) houve um aumento de 33,8% em relação ao seu valor pré-operatório (tabela 8 e figura 6), mais às custas da queda na PAd.

Tabela 8. Valores da **pressão de pulso** (ΔP – mmHg) em cada tempo protocolado (n = 51).

Tempo (t)	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	47,5	19,9	2,8	20	40	110	Controle
0	52,7	18,2	2,5	26	49	113	0,1163
1	63,6	22,4	3,1	20	62	154	0,0011
2	53,2	17,1	2,4	19	51	104	0,0713
6	53,4	16,1	2,2	25	52	107	0,0589
24	55,7	18,4	2,6	14	55	120	0,0441
48	50,6	16,1	2,3	7	50	90	0,0445
72	49,4	13,7	1,9	23	49	103	0,0975

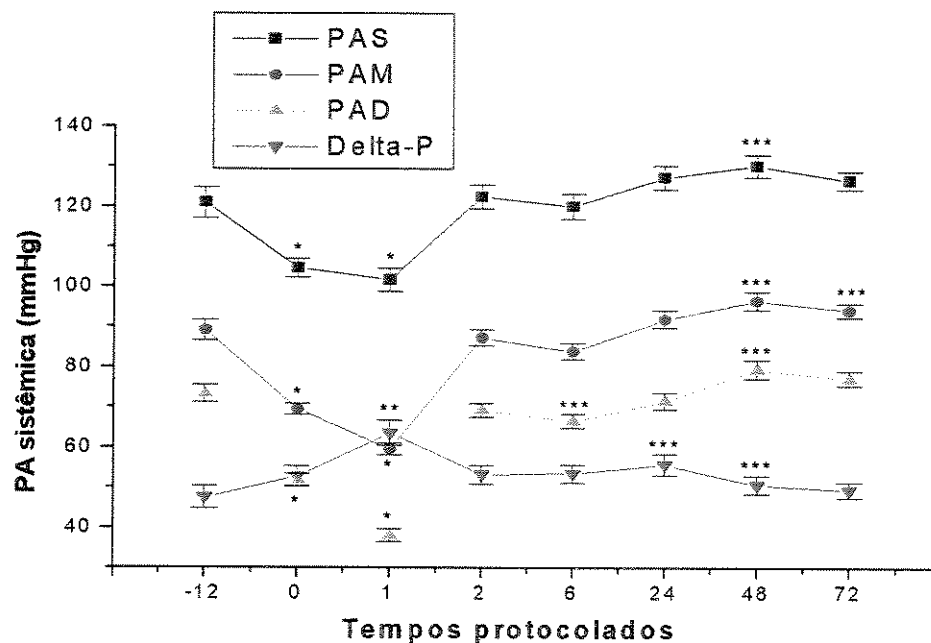


Figura 5. Valores da **pressão arterial (PA) sistêmica** [sistólica (S), média (M), diastólica (D) e pressão de pulso (Delta-P)] nos tempos protocolados (n = 51).

*p < 0,001; **p < 0,01 e ***p < 0,05 em relação ao pré-operatório (t -12).

A **FC** mostrou-se mais elevada no momento 1 (t1 - pós-CEC), mantendo-se com valores estatisticamente acima do basal até o 3º pós-operatório, sempre com tendência à queda (tabela 9 e figura 6).

Tabela 9. Valores da **frequência cardíaca (FC - bpm)** em cada tempo protocolado (n = 51).

Tempo (t)	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	74,8	10,7	1,5	56	72	100	Controle
0	75,3	20,5	2,9	46	73	147	0,8477
1	102,7	22,0	3,1	66	99	176	0,0001
2	95,5	15,2	2,1	72	95	144	0,0001
6	92,7	13,3	1,9	66	91	129	0,0001
24	86,4	12,7	1,8	60	83	125	0,0001
48	87,2	12,1	1,7	60	86	124	0,0001
72	82,1	12,8	1,8	55	80	118	0,0037

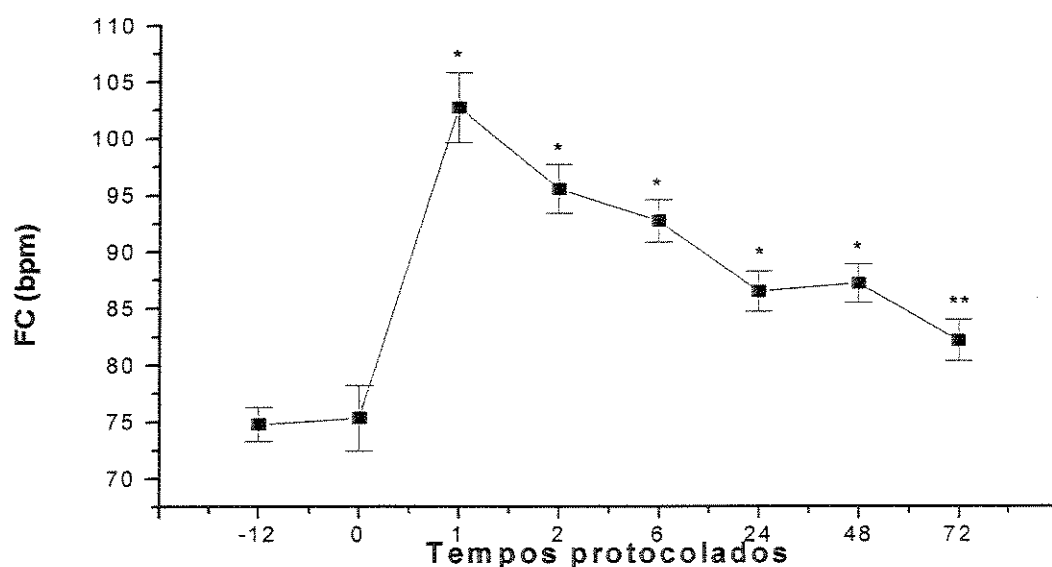


Figura 6. Valores da frequência cardíaca (FC - bpm) nos tempos protocolados (n = 51). *p < 0,001; **p < 0,01 em relação ao pré-operatório (t-12).

O **sódio sérico** apresentou ligeira variação no pós-operatório, com valores discretamente mais elevados que o controle (t-12) nas primeiras 6h após a cirurgia (t2 e t6), tendendo a uma pequena queda no 2º pós-operatório (t48) e 3º pós-operatório (t72) (tabela 10 e figura 7). A **osmolaridade sérica** também se mostrou aumentada, em relação ao período controle (t-12), no final da CEC e nas primeiras 6h de pós-operatório (t1, t2 e t6), tendendo a retornar a valores próximos do basal após 48 horas do início da cirurgia (tabela 11 e figura 7).

Tabela 10. Valores do **sódio sérico** (Na⁺ - mEq/L) em cada tempo protocolado (n = 51).

Tempo (t)	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	134,8	5,2	0,7	116	134	148	Controle
0	133,9	4,2	0,6	117	134	141	0,0730
1	135,2	3,0	0,4	125	135	140	0,4748
2	138,2	3,6	0,5	126	138	146	0,0001
6	137,6	3,6	0,5	127	138	146	0,0004
24	135,6	3,7	0,5	124	136	142	0,2836
48	132,9	3,3	0,5	121	133	139	0,0015
72	133,4	4,1	0,6	119	135	139	0,0327

Tabela 11. Valores da **osmolaridade sérica** (mOsm/L) em cada tempo protocolado (n = 51).

Tempo (t)	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	274,7	12,2	1,7	233	275	300	Controle
0	273,6	11,6	1,6	239	273	301	0,8477
1	301,9	11,2	1,6	278	301	320	0,0001
2	294,2	14,3	2,0	245	295	323	0,0001
6	295,8	12,6	1,8	264	296	328	0,0001
24	289,0	14,0	2,0	255	288	337	0,0001
48	281,4	15,1	2,1	250	278	337	0,0001
72	281,9	13,9	1,9	245	281	323	0,0037

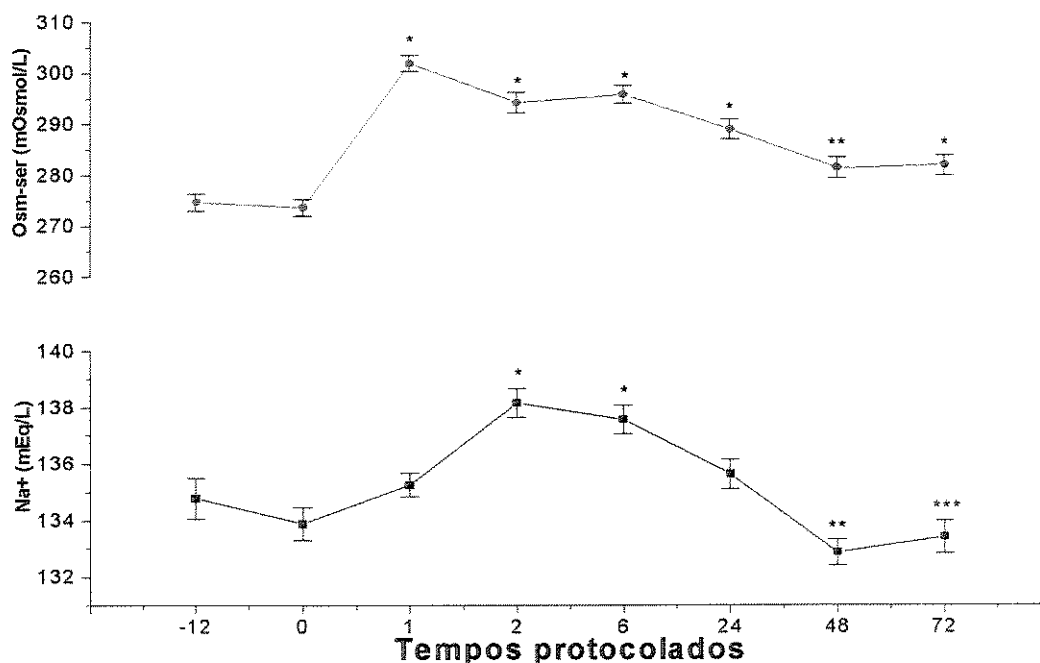


Figura 7. Valores do **sódio sérico** (Na^+ - mEq/L) e da **osmolaridade sérica** (Osm-ser – mOsmol/L) nos tempos protocolados. *p < 0,001; **p < 0,01 e ***p < 0,05 em relação ao pré-operatório (t-12).

A **glicemia** esteve acima dos limites superiores da normalidade já no pré-operatório (t-12), mantendo-se em níveis elevados durante todo o pós-operatório, com valores médios máximos nas primeiras 6h de pós-operatório (t1,

t2 e t6) (tabela 12 e figura 8). Em tais momentos, também foram observados os maiores valores de osmolaridade sérica (tabela 11 e figura 7).

Tabela 12. Valores da **glicemia** (mg%) em cada tempo protocolado (n = 51).

Tempo (t)	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	123,0	43,2	6,0	80	110	295	Controle
0	121,0	45,4	6,4	76	104	297	0,5833
1	256,7	70,1	9,8	137	242	427	0,0001
2	244,0	89,1	12,5	115	213	497	0,0001
6	285,0	90,5	12,6	161	264	547	0,0001
24	232,8	92,8	13,0	119	205	602	0,0001
48	184,3	87,3	12,2	104	150	610	0,0001
72	158,1	69,1	9,7	82	135	361	0,0001

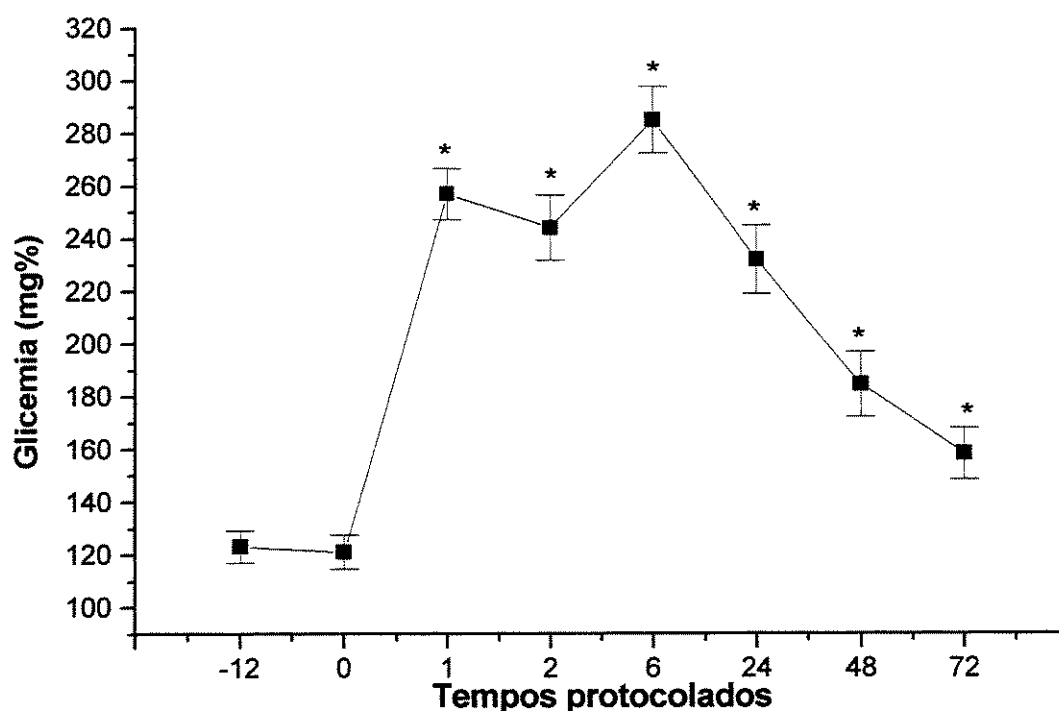


Figura 8. Valores da **glicemia** (mg%) nos tempos protocolados. *p < 0,001 em relação ao pré-operatório (t-12).

O **lactato sérico** mostrou-se elevado em relação ao controle pré-operatório (t-12), especialmente logo após a CEC e nas primeiras 24h de pós-

operatório (t1, t2, t6, t24), tendendo a normalizar-se posteriormente (tabela 13 e figura 9).

Tabela 13. Valores do lactato sérico (mMol/L) em cada tempo protocolado (n = 51).

Tempo (t)	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	1,5	0,5	0,07	0,7	1,4	3,1	Controle
0	1,3	0,5	0,07	0,5	1,2	2,5	0,0016
1	5,0	1,7	0,24	1,4	4,8	9,7	0,0001
2	5,6	2,8	0,39	1,7	5,1	13,1	0,0001
6	6,5	3,1	0,43	1,6	5,6	13,5	0,0001
24	3,7	1,6	0,23	1,1	3,3	8,0	0,0001
48	2,0	0,9	0,12	0,9	1,9	5,9	0,0037
72	1,8	0,7	0,10	0,8	1,7	3,8	0,0276

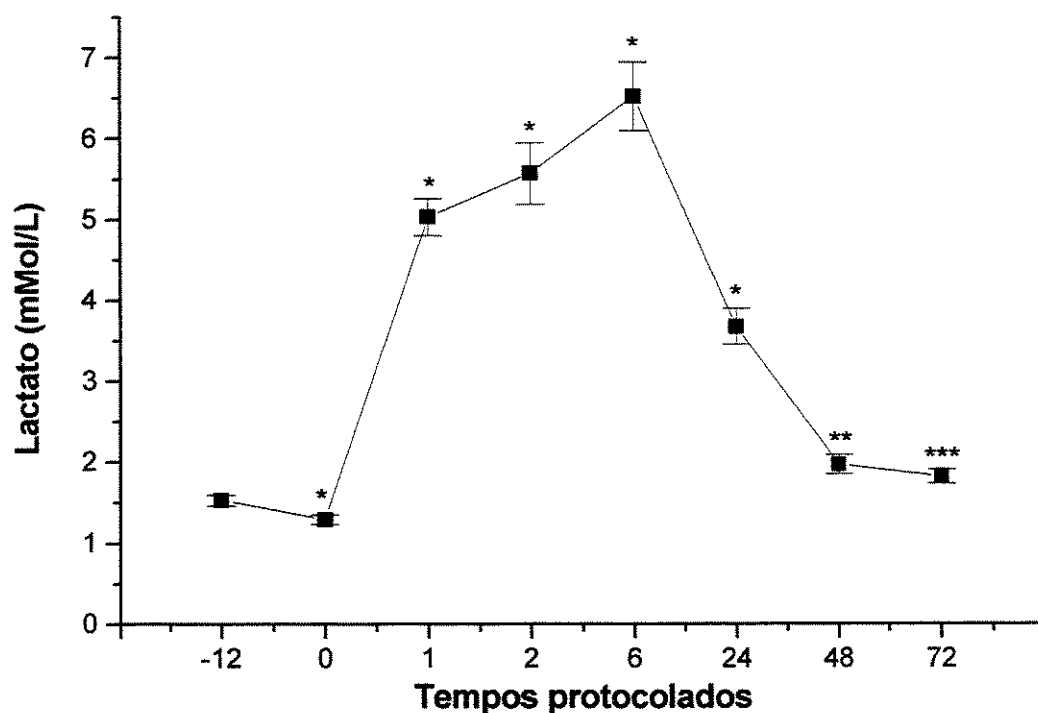


Figura 9. Valores do lactato sérico (mMol/L) nos tempos protocolados. *p < 0,001; **p < 0,01 e ***p < 0,05 em relação ao pré-operatório (t-12).

O **pH arterial** apresentou ligeira queda no pós-operatório imediato (t1, t2 e t6) em relação ao controle pré-operatório (t-12), recuperando-se após as primeiras 24h, com tendência a valores na faixa de alcalose no 2º pós-operatório (t48) e 3º pós-operatório (t72) (tabela 14 e figura 10).

Tabela 14. Valores do **pH arterial** em cada tempo protocolado (n = 51).

Tempo (t)	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	7,44	0,03	0,01	7,38	7,44	7,55	Controle
0	7,43	0,05	0,01	7,31	7,42	7,59	0,2486
1	7,38	0,06	0,01	7,26	7,38	7,51	0,0001
2	7,40	0,09	0,01	7,23	7,39	7,64	0,0150
6	7,39	0,08	0,01	7,15	7,39	7,58	0,0001
24	7,43	0,06	0,01	7,22	7,42	7,59	0,0603
48	7,48	0,03	0,01	7,42	7,48	7,60	0,0001
72	7,48	0,03	0,00	7,40	7,49	7,55	0,0001

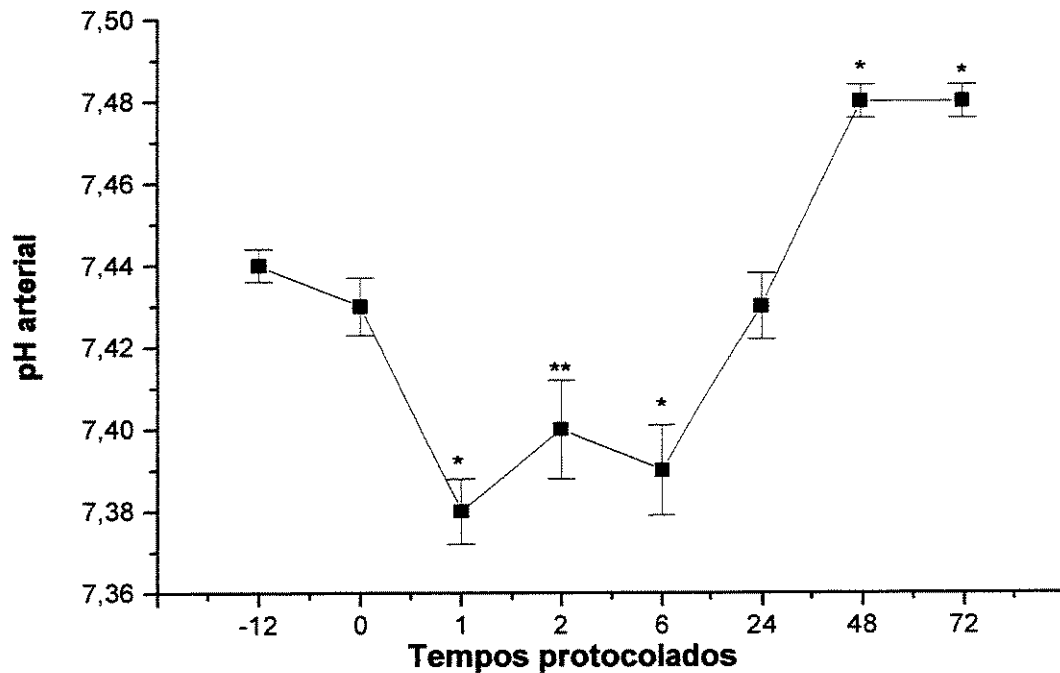


Figura 10. Valores do **pH arterial** nos tempos protocolados. *p < 0,001 e **p < 0,05 em relação ao pré-operatório (t-12).

Os valores do **bicarbonato arterial**, acompanhando as variações do pH, apresentaram uma ligeira queda no pós-operatório imediato em relação ao controle pré-operatório, recuperando-se após as primeiras 24h, com tendência a valores na faixa superior de normalidade no 2º e 3º dia pós-operatório (tabela 15 e figura 11).

Tabela 15. Valores do **bicarbonato arterial** (mEq/L) em cada tempo protocolado (n = 51).

Tempo (t)	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	24,6	2,1	0,3	20,8	24,5	29,9	Controle
0	23,9	2,0	0,3	17,7	24,3	27,5	0,0011
1	21,7	1,7	0,2	16,0	22,0	24,8	0,0001
2	23,3	4,0	0,5	13,8	23,3	29,0	0,0028
6	21,7	4,4	0,6	11,4	22,3	29,0	0,0001
24	24,5	3,3	0,5	17,9	24,5	31,2	0,8156
48	26,2	2,8	0,4	18,9	26,2	31,6	0,0009
72	26,4	2,9	0,4	20,2	26,9	33,4	0,0004

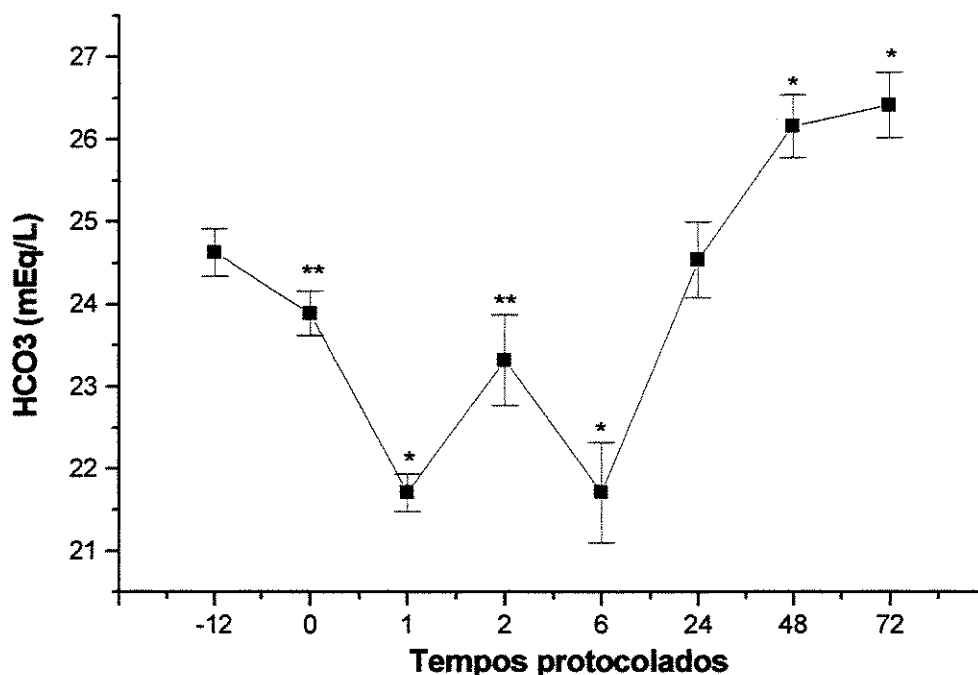


Figura 11. Valores do **bicarbonato arterial** (HCO3 – mEq/L) nos tempos protocolados. *p < 0,001 e **p < 0,01 em relação ao pré-operatório (t-12).

Os níveis da **AVP sérica** foram bastante baixos e dentro da faixa de normalidade nos dois primeiros momentos de coleta (t-12 e t0). Um dramático aumento da AVP foi observado no intra-operatório e nas primeiras horas do pós-operatório imediato, com um pico máximo logo após a CEC (t1 = 5min pós-CEC), tendendo a normalizar-se a partir do 2º dia pós-operatório (t48), porém mantendo valores ainda ligeiramente superiores ao período basal até o 3º pós-operatório (t72) (tabela 16 e figura 12).

Tabela 16. Valores da **AVP sérica** (pg/ml) em cada tempo protocolado (n = 51).

Tempo (t)	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	2,4	1,7	0,2	0,58	2,1	10,4	Controle
0	2,0	1,8	0,2	<0,12	1,6	8,7	0,1909
1	151,3	125,5	17,6	7,1	125,0	615,0	0,0001
2	133,4	93,5	13,1	11,7	108,3	390,0	0,0001
6	96,0	73,7	10,3	10,0	79,2	390,0	0,0001
24	17,6	21,2	3,0	1,9	10,4	133,3	0,0001
48	6,0	18,9	2,6	<0,12	2,7	137,5	0,1741
72	3,5	1,7	0,2	0,8	3,3	8,0	0,0004

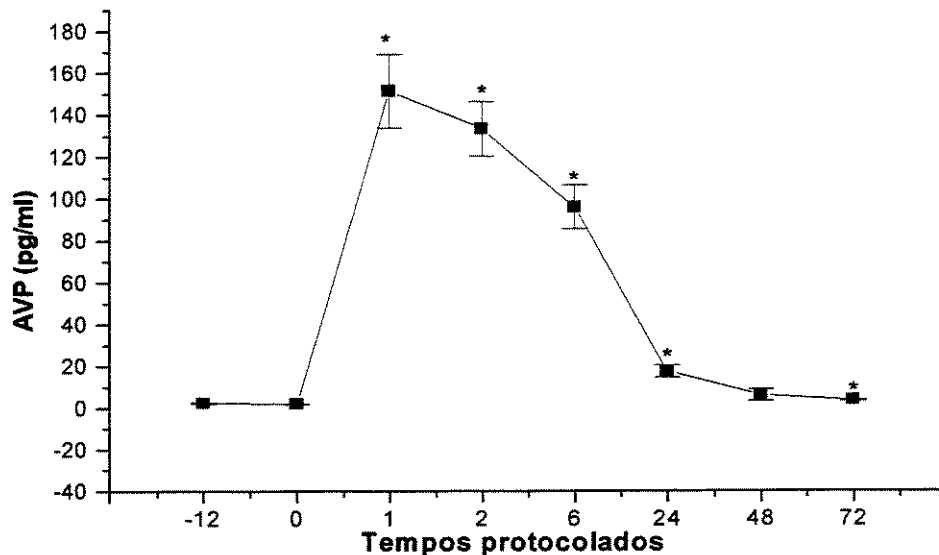


Figura 12. Valores da **vasopressina sérica** (AVP – pg/ml) nos tempos protocolados. *p < 0,001 em relação ao pré-operatório (t-12).

Quando analisados em separado, quanto ao **tipo de cirurgia (RM, TV e outros)**, os níveis séricos de AVP elevaram-se significativamente em todos os pacientes em relação aos valores do período controle, com valores máximos sendo observados logo após a CEC (t1) e nas primeiras 6h de pós-operatório (t2 e t6). Adicionalmente, nesses mesmos tempos, os valores da AVP sérica tenderam a ser mais elevados nos pacientes submetidos à cirurgia de **RM**, com relação aos demais grupos (**TV e outros**). Contudo, diferenças estatisticamente significativas só foram encontradas quando comparados os grupos **RM e outros** nos tempos t1, t2 e t6 (tabela 17 e figura 13).

Tabela 17. Valores da **AVP sérica** (pg/ml), segundo o tipo de cirurgia, em cada tempo protocolado.

Tempo (t)	Cirurgia	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
-12	RM	2,4	1,5	0,4	0,85	2,3	7,1	Controle
	TV	2,5	1,9	0,4	0,58	2,1	10,4	Controle
	Outros	2,0	1,2	0,4	0,75	1,8	4,8	Controle
0	RM	2,2	1,6	0,4	< 0,12	2,0	5,6	0,6908
	TV	2,1	2,1	0,4	< 0,12	1,4	8,7	0,4231
	Outros	1,4	1,1	0,3	< 0,12	1,3	3,5	0,1372
1	RM	206,9	166,5	41,6	8,7	185,4	615,0	0,0002
	TV	136,7	103,8	20,8	10,8	104,0	500,0	0,0001
	Outros	99,0	59,2	18,7	7,1	115,6	172,5	0,0006
2	RM	165,4	93,4	24,1	32,5	162,5	390,0	0,0001
	TV	124,6	93,3	18,7	11,7	97,9	350,0	0,0001
	Outros	104,1	83,1	26,3	22,9	82,3	315,0	0,0038
6	RM	124,3	97,8	24,4	10,0	114,6	390,0	0,0002
	TV	88,2	55,0	11,0	26,0	79,2	208,3	0,0001
	Outros	70,1	62,2	19,7	15,0	52,1	229,2	0,0076
24	RM	25,7	33,3	8,3	1,9	15,0	133,3	0,0130
	TV	16,0	12,3	2,5	4,0	10,4	52,1	0,0001
	Outros	8,5	5,2	1,6	3,3	6,8	20,8	0,0049
48	RM	12,5	33,5	8,4	1,1	3,0	137,5	0,2501
	TV	3,1	1,8	0,4	1,3	2,6	8,3	0,1053
	Outros	3,1	1,6	0,5	< 0,12	2,5	4,9	0,0319
72	RM	4,0	1,6	0,4	0,8	3,9	7,3	0,0120
	TV	3,1	1,4	0,3	0,8	3,2	6,0	0,1645
	Outros	3,8	2,4	0,7	1,0	3,5	8,0	0,0235

RM = revascularização miocárdica; TV = troca valvar.

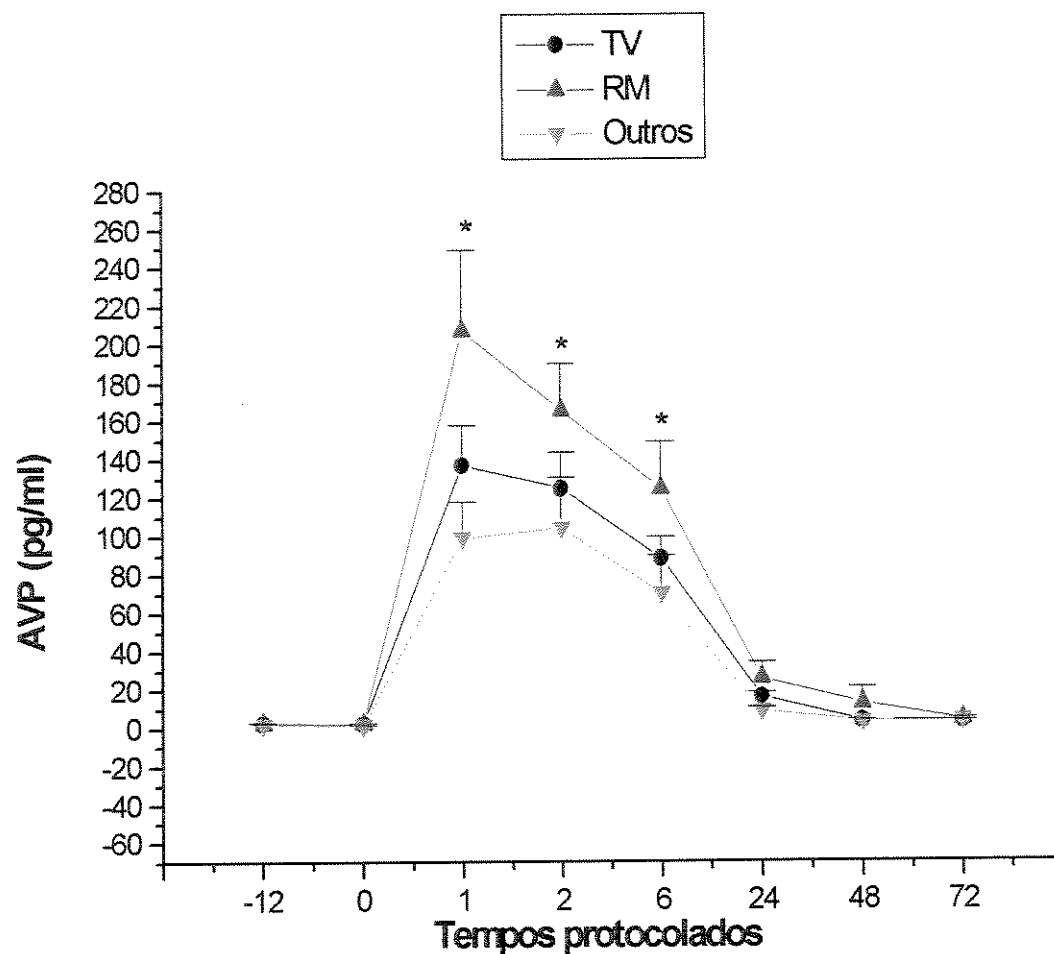


Figura 13. Evolução comparativa dos níveis séricos da **vasopressina** (AVP – pg/ml) nos diferentes tipos de cirurgias, nos tempos protocolados. * $p < 0,05$ em relação ao grupo outros. RM = revascularização miocárdica; TV = troca valvar.

Discussão **VI**

VI.1. Aspectos gerais

Inúmeras alterações metabólicas, hematológicas e neurohormonais têm sido descritas em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CC-CEC), muitos dos quais são reversíveis, a menos que a CEC tenha sido demasiadamente prolongada (ADAMS *et al.*, 1980; LEHOT *et al.*, 1992; MOAT, SHORE, EVANS, 1993; HILL, 1998; TAKEUCHI *et al.*, 2001). Um efeito comum é a vasoconstrição imediatamente após a CEC, a qual ocasionalmente necessita de administração de vasodilatadores, sendo imputada a elevações temporárias de várias substâncias vasoativas, incluindo catecolaminas, serotonina e AVP (TAN *et al.*, 1976; WAN *et al.*, 1997). Por outro lado, alguns autores têm descrito, no PO de cirurgia cardíaca, uma síndrome clínica caracterizada por vasodilatação responsiva a agentes como a octreotida (EGENER, COMUNALE, LECKIE, 1992) e angiotensina II (THAKER *et al.*, 1990), assim como casos de deficiência de AVP pós-CEC manifestando-se como *diabetes insipidus* (ROBINSON & PAGLIERO, 1970; KUAN *et al.*, 1983).

Recentemente, o interesse no estudo do comportamento da AVP durante o intra- e pós-OP de procedimentos cardio-cirúrgicos foi retomado, após as observações de ARGENZIANO *et al.* (1998) de que cerca de 10% de uma população geral de pacientes submetidos à CC-CEC apresentaram hipotensão por vasodilatação, que foi mais freqüente naqueles com insuficiência cardíaca prévia, estando aparentemente associada a uma deficiência da secreção de AVP. Também foi demonstrado, pelo mesmo grupo, que a reposição exógena de AVP resultou em melhora do quadro hipotensivo, com dramática redução nas necessidades do suporte farmacológico com catecolaminas (ARGENZIANO *et al.*, 1997; ARGENZIANO *et al.*, 1998; ARGENZIANO *et al.*, 1999; MORALES *et al.*, 2000).

Com base nessas observações originais, e fundamentado na fisiopatologia do choque distributivo (LANDRY & OLIVER, 2001), o uso clínico da

AVP como fármaco vasopressor vem rapidamente estendendo-se a outras situações clínicas caracterizadas por quadros hipotensivos secundários à queda da resistência vascular sistêmica (FORREST, 2001; WENZEL & LINDNER, 2001), especialmente o choque séptico (FRIEDRICH & LAPINSKY, 2001; GAZMURI & SHAKERI, 2001; HOLMES *et al.*, 2001), o choque por reação inflamatória sistêmica devido à pancreatite (LAMARRE, PERREAULT, LESUR, 2001) e a hipotensão decorrente da morte encefálica (CINTRA *et al.*, 2000; KATZ *et al.*, 2000).

A vasopressina, um peptídeo neurohormonal, é sintetizada pelos neurônios magnocelulares nos núcleos paraventriculares e supraópticos do hipotálamo. Ela é transportada pelos axônios dessas células e armazenada na neurohipófise, até a sua liberação na circulação após a ativação das células neurosecretórias por estímulos apropriados (SHARE, 1988; JACKSON, 1996). A AVP tem um importante papel na regulação do equilíbrio hídrico corpóreo por sua ação antidiurética, mediada pela estimulação dos receptores renais V2. Também é capaz de causar vasoconstrição e aumento da pressão arterial sistêmica, através da sua ação nos receptores V1 vasculares (SHARE, 1988; JACKSON, 1996). A AVP é liberada na circulação principalmente por estímulos osmóticos (aumento da osmolaridade plasmática) e como resposta barorreflexa à perda volêmica ou hipotensão. Contudo, diversos outros fatores estimulantes de sua secreção têm sido descritos, tais como náusea, dor, interações com catecolaminas e angiotensina II, drogas e anestésicos, além do estresse cirúrgico ou traumático (SHARE, 1988; REID, 1997).

VI.2. Comportamento da AVP plasmática nos procedimentos cirúrgicos gerais não cardíacos

Durante os procedimentos cirúrgicos gerais em seres humanos, especialmente aqueles relacionados à cavidade abdominal, a elevação dos níveis séricos de AVP tem sido demonstrada desde a década de 1960, em trabalhos

pioneiros de Miltenberger e Moran (MILTENBERGER & MORAN, 1963; MORAN *et al.*, 1964). Esses achados têm sido repetidamente comprovados por outros autores nos mais diversos tipos de cirurgias, tais como colecistectomia (COCHRANE *et al.*, 1981), cistectomia radical (ZABBO, MONTIE, ORLOWSKI, 1985), reconstrução de aorta abdominal (KATAJA *et al.*, 1989), ressecções pulmonares (BOLDT *et al.*, 1997), cirurgias de cabeça e pescoço (JENSEN & BLOCK, 1997), cirurgias ortopédicas (CREGG, MANNION, CASEY, 1999), cirurgias de reconstrução crânio-facial (LEVINE *et al.*, 2001) e cirurgias laparoscópicas para nefrectomia de doador vivo (HAZEBROEK *et al.*, 2002). A AVP sérica geralmente atinge um pico máximo nas primeiras horas de pós-operatório, mais do que durante o procedimento cirúrgico propriamente dito, tendendo a normalizar-se a partir do 3º ou 4º dia PO (MILTENBERG & MORAN, 1963; HAAS & GLICK, 1978). Esses elevados níveis de AVP podem estar associados à oligúria e à retenção hídrica excessiva comumente observadas nos primeiros dias de PO (HAAS & GLICK, 1978).

A elevação peri-operatória da AVP sérica parece ser multicausal, e inúmeros estímulos estão envolvidos nessa resposta fisiológica habitualmente documentada nos mais diversos tipos de procedimentos cirúrgicos. Dentre esses, podem ser citados: hipotensão, desidratação, perda sangüínea, dor, ansiedade, uso de morfina, o tipo de anestesia, tração visceral etc (MILTENBERG & MORAN, 1963; MORAN *et al.*, 1964).

VI.3. Comportamento da AVP sérica nos procedimentos cirúrgicos cardíacos com circulação extracorpórea

Em pacientes submetidos à CC-CEC têm sido demonstrados aumentos importantes dos níveis séricos de AVP (PHILBIN *et al.*, 1977; PHILBIN & COGGINS, 1978; WU *et al.*, 1980; LEVINE *et al.*, 1981; YAMASHITA *et al.*, 1984; VIINAMAKI *et al.*, 1986; WOODS *et al.*, 1989; AMANO *et al.*, 1993). Essa elevação da concentração de AVP é relativamente pequena após a incisão da pele, mas

torna-se extremamente importante após o início do procedimento cirúrgico, especialmente durante a CEC e nas primeiras horas de PO (SIMPSON & FORSLING, 1977; KNIGHT *et al.*, 1986).

No presente estudo, em que foram incluídos 51 pacientes submetidos à CC-CEC, a AVP sérica não se alterou após a indução anestésica (t0; AVP = $2,0 \pm 1,8$ pg/ml), quando comparada aos níveis detectados no pré-OP (t-12; AVP = $2,4 \pm 1,7$ pg/ml). No entanto, um dramático aumento foi documentado no PO imediato, chamando a atenção que, cinco minutos após a CEC (t1), os níveis médios de AVP foram de $151,3 \pm 125,5$ pg/ml (um aumento 63,6 vezes em relação ao valor basal, com um pico máximo documentado de 615pg/ml). Uma queda nesses níveis ocorreu após as primeiras 24h de PO (t24; AVP = $17,6 \pm 21,2$ pg/ml), mas ainda manteve-se acima dos valores basais no 2º PO (t48; AVP = $6,0 \pm 18,9$ pg/ml) e no 3º PO (t72; AVP = $3,5 \pm 1,7$ pg/ml). Ressalta-se que a PA sistêmica (sistólica, média e diastólica) atingiu o seu valor mínimo no momento 1 (t1), assim como a osmolaridade sérica atingiu o seu valor máximo nesse mesmo período. Muito embora a hipotensão e o aumento da osmolaridade sérica sejam poderosos estímulos para a liberação de AVP (SHARE, 1988; REID, 1997), os níveis de AVP documentados nas primeiras horas do PO, no presente estudo, aparentemente estiveram muito acima dos que seriam elicitados como resposta fisiológica aos mesmos, isoladamente.

VI.4. Mecanismos responsáveis pelo aumento da AVP sérica durante a cirurgia cardíaca com CEC

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da concentração sérica de AVP durante a CC-CEC ainda não são plenamente conhecidos (AMANO *et al.*, 1993). Além daqueles já sabidamente estimuladores da liberação de AVP em procedimentos cirúrgicos rotineiros (MILTENBERGER & MORAN, 1963; MORAN *et al.*, 1964), PHILBIN *et al.* (1977) acreditam que, durante a CC-CEC, a perda do fluxo sanguíneo pulsátil e a rápida queda da pressão atrial esquerda possam ser

fatores adicionais de ativação do sistema barorreflexo, levando aos grandes aumentos dos níveis séricos de AVP documentados nessa condição.

Assim, em 1977, esse grupo de pesquisadores (PHILBIN *et al.*, 1977), em um estudo pioneiro envolvendo nove pacientes submetidos à CC-CEC, avaliaram o comportamento da AVP em três períodos: 1) *controle* – após a monitorização cardiocirculatória e pré-indução anestésica; 2) *cirurgia* – após 30min da incisão da pele; e 3) *durante a CEC* – com medidas repetidas a intervalos de 15min. Os níveis de AVP no *controle* foram de $4,3 \pm 1,5$ pg/ml, aumentando para $13,0 \pm 3,3$ pg/ml durante a *cirurgia* ($p < 0,05$), atingindo o seu pico máximo aos *30min de CEC* ($23,7 \pm 3,6$ pg/ml; $p < 0,01$). Não foram observadas alterações significativas da PAM, índice cardíaco, PVC, osmolaridade sérica ou do sódio sérico em qualquer dos períodos, destacando-se apenas uma queda na osmolaridade urinária para 74% e 62% do valor controle, aos 15min e 30min, respectivamente, durante a CEC. Os autores justificaram tais alterações como uma resposta ao estresse cirúrgico e à aparente “hipovolemia” decorrente da introdução repentina de um estado não fisiológico (a CEC), com perda do fluxo sanguíneo pulsátil e um rápido declínio na pressão do átrio esquerdo, resultando numa grande e abrupta liberação de AVP na tentativa de produzir um aumento na resistência vascular periférica sistêmica. De qualquer forma, as concentrações documentadas de AVP sérica excederam de longe aquelas necessárias para as suas ações fisiológicas no controle da excreção de água. O aumento do volume urinário observado no peri-OP (uma resposta aparentemente paradoxal, levando-se em conta o contexto neuroendócrino presente nesse período, com níveis suprafisiológicos de AVP sérica), foi imputado primariamente às alterações hemodinâmicas. No entanto, esses elevados níveis de AVP poderiam explicar a natureza da hipertensão e da vasoconstrição excessiva muitas vezes observadas no intra- e pós-OP de CC-CEC, necessitando, muitas vezes, da introdução de vasodilatadores potentes para o seu controle (PHILBIN *et al.*, 1977).

VI.5. Fatores possivelmente relacionados ao aumento da liberação de AVP durante procedimentos cirúrgicos cardíacos com CEC

Dentre os principais fatores possivelmente envolvidos no controle da liberação de AVP durante a CC-CEC não complicada destacam-se a hemodiluição, a hipotermia, o uso de fluxo sanguíneo não pulsátil e o tipo de agente anestésico utilizado. Com a finalidade de uma melhor apresentação didática, esses fatores são discutidos em separado, a seguir.

VI.5.1. Hemodiluição

No presente estudo, de acordo com o protocolo estabelecido pela equipe local de cirurgia cardíaca, todos os pacientes foram hemodiluídos, utilizando-se solução de Ringer lactato, para manter o hematócrito entre 25-28% no período intra-OP [valor médio do pré-OP ($t-12$) = 40%]. Dessa forma, esse possível fator de influência na liberação de AVP foi homogêneo para todos os pacientes incluídos no estudo.

Nessa linha de investigação, num extenso levantamento bibliográfico, de 1966 a 2002 (MEDLINE), apenas um estudo abordando o assunto foi encontrado. Na tentativa de elucidar possíveis mecanismos responsáveis pela dramática elevação da AVP no peri-OP de CC-CEC, PHILBIN & COGGINS, em publicação de 1978, investigaram o efeito da **hemodiluição profunda** na sua liberação. Doze pacientes foram incluídos nesse estudo, divididos em dois grupos. No **grupo I** ($n = 6$), o *priming* foi preparado com *sangue total + solução de Ringer lactato*, e, no **grupo II** ($n = 6$), com a finalidade de hemodiluição, o *priming* foi preparado apenas com *solução de Ringer lactato*. Os níveis de AVP elevaram-se significativamente em ambos os grupos após o início da intervenção cirúrgica, sem diferenças significativas entre eles. Os autores concluíram que a hemodiluição não parece afetar de forma importante o grau de liberação da AVP durante a CC-CEC.

Dessa forma, pelo fato da literatura ser escassa quanto a estudos que tenham investigado os efeitos da hemodiluição no comportamento do eixo neuroendócrino durante a CC-CEC, não se pode tirar conclusões definitivas quanto ao real papel desse fator na liberação de AVP no peri-OP desse tipo de procedimento cirúrgico.

VI.5.2. Hipotermia

A hipotermia pode ser outro fator de influência nos níveis séricos de AVP. *No presente estudo*, todos os pacientes foram operados sob hipotermia induzida, mantendo-se a temperatura corporal central entre 28-32°C. No reaquecimento do paciente, utilizou-se criteriosamente o nitroprussiato de sódio para diminuir a RVS, adequando-se a reposição volêmica conforme as necessidades. Assim, tal como em relação à hemodiluição, esse possível fator de influência na liberação de AVP também foi homogêneo para todos os pacientes.

Com a finalidade de investigar a influência da temperatura corpórea no comportamento do eixo neuroendócrino, LEHOT *et al.*, em 1992, compararam as respostas hemodinâmicas e hormonais à CEC não pulsátil, com **hipotermia** (29°C) ou com **normotermia**, em 20 pacientes adultos submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (RM) e/ou troca de válvula aórtica (TVAo). As medidas hemodinâmicas e as concentrações séricas hormonais foram obtidas da *pré-indução anestésica* até a 3ª hora de PO. Foi observado um aumento da RVS apenas durante a CEC com hipotermia, assim como da frequência cardíaca. No PO, a PVC e a PAPO foram menores nos pacientes do grupo CEC com hipotermia, assim como o consumo de oxigênio. O débito e a composição eletrolítica urinárias foram similares nos dois grupos. Em ambos os grupos, a epinefrina (EPI) plasmática, a norepinefrina (NOR), a atividade da renina plasmática (ARP) e a concentração de AVP aumentaram durante e após a CEC. A dopamina (DOPA) e a prolactina aumentaram significativamente apenas após a CEC com normotermia. O ANP aumentou ao final da CEC e a tiroxina total

diminuiu durante e após a CEC, sem diferenças entre os grupos. Contudo, os níveis de EPI, NOR e DOPA foram, respectivamente, 200%, 202% e 165% maiores durante a CEC com normotermia. Os autores concluíram, com esses achados, que o aumento da RVS durante a CEC com hipotermia não parece ser causada por alterações hormonais, mas sim por outros fatores, como o aumento da viscosidade sanguínea (LEHOT *et al.*, 1992).

Como no caso da hemodiluição, a literatura também é relativamente escassa quanto a estudos que tenham investigado comparativamente os efeitos da hipo ou normotermia no comportamento do eixo neuroendócrino durante a CC-CEC, de tal forma que conclusões firmes e definitivas não podem ser tiradas quanto ao real papel desse fator na liberação de AVP no peri-OP desse tipo de procedimento cirúrgico.

VI.5.3. Fluxo sanguíneo pulsátil

Outro fator imputado como responsável pela exagerada resposta hormonal durante o peri-OP de CC-CEC, seja de TV ou de RM, é o uso de fluxo sanguíneo não pulsátil durante a CEC (PHILBIN *et al.*, 1979; FRATER *et al.*, 1980; LEVINE *et al.*, 1981; PHILBIN *et al.*, 1981; KAUL *et al.*, 1990).

No presente estudo, todos os pacientes foram submetidos à cirurgia cardíaca com CEC não pulsátil, o que os torna também homogêneos em relação a esse possível fator de influência na liberação peri-OP de AVP.

Dentro dessa linha, estudos pioneiros de PHILBIN e colaboradores (PHILBIN *et al.*, 1977; PHILBIN *et al.*, 1978; PHILBIN *et al.*, 1979; PHILBIN *et al.*, 1981) demonstraram uma diminuição na resposta hormonal de estresse, inclusive da AVP, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com fluxo sanguíneo pulsátil durante a CEC, em relação àqueles que usaram CEC com fluxo sanguíneo não pulsátil.

No estudo publicado em 1979, PHILBIN *et al.* (1979) avaliaram o efeito do fluxo sanguíneo pulsátil durante a CEC em 20 pacientes submetidos à cirurgia de TV. Os pacientes foram divididos em dois grupos: **grupo I: CEC não pulsátil** e **grupo II: CEC pulsátil**. No grupo I, os níveis séricos de AVP durante a CEC foram de 80 ± 22 pg/ml, e, no grupo II, foram de 54 ± 14 pg/ml ($p < 0,05$). Os autores concluíram que a adição de um fluxo sanguíneo pulsátil durante a CEC propicia um estado fisiológico mais apropriado, atenuando a resposta de liberação da AVP, com diminuição da resistência vascular sistêmica e menor natriurese.

No estudo de LEVINE *et al.*, em 1981, 20 pacientes submetidos à cirurgia de RM foram divididos em dois grupos: **grupo I: CEC não pulsátil** e **grupo II: CEC pulsátil**. As medidas laboratoriais foram realizadas nos seguintes tempos: (A) antes da anestesia; (B) logo após a incisão cirúrgica; (C) aos 15min e (D) 30min de CEC, e aos (E) 15min e (F) 30min pós-CEC. Em ambos os grupos a AVP aumentou após a esternotomia (grupo I: de $4,5 \pm 1,5$ para 37 ± 10 pg/ml; grupo II: de $3,1 \pm 1,2$ para 33 ± 9 pg/ml), sem diferenças significativas entre eles. Durante a CEC, os níveis registrados de AVP foram: grupo I: 198 ± 19 pg/ml e grupo II: 113 ± 16 pg/ml ($p < 0,05$).

No estudo de PHILBIN *et al.*, também em 1981, o efeito da CEC pulsátil foi avaliada em 26 pacientes submetidos à CC-CEC, divididos em dois grupos: **grupo I: CEC não pulsátil** e **grupo II: CEC pulsátil**. Os níveis de AVP sérica mostraram-se significativamente mais elevados no grupo I (66pg/ml) em relação ao grupo II (36,3pg/ml) durante a CEC ($p < 0,05$).

Entretanto, esses mesmos achados não têm sido relatados de maneira consistente por outros autores (FRATER *et al.*, 1980; KAUL *et al.*, 1990).

Assim, FRATER *et al.*, em 1980, avaliando a resposta hormonal em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC pulsátil e com CEC não pulsátil, encontraram um marcante aumento do cortisol, da AVP e da atividade de renina plasmática durante o ato cirúrgico em ambos os grupos. A análise

estatística dos dados obtidos, porém, não mostrou diferenças significativas entre os grupos (CEC pulsátil vs CEC não pulsátil).

KAUL *et al.*, em 1990, estudaram as diferenças no padrão de liberação de hormônios vasoativos em resposta ao estresse cirúrgico e à CEC em 38 pacientes adultos com doença valvular mitral (DVM), doença valvular aórtica (DVA) ou doença arterial coronariana (DAC), comparando também o efeito do *fluxo sanguíneo pulsátil* (n = 15) e do *não pulsátil* (n = 23). As amostras sanguíneas para análise laboratorial foram colhidas nos seguintes tempos: (A) *antes da indução anestésica*; (B) *10min após a esternotomia*; (C) *10min antes do final da CEC*; (D) *na chegada à UTI*, e (E) *6h pós-CEC*; (F) *18h pós-CEC*; (G) *24h pós-CEC* e (H) *48h pós-CEC*. Os procedimentos cirúrgicos causaram um aumento significativo nos níveis de AVP, que foram mais intensos nos pacientes com DVM (média de 190pg/ml, durante a CEC) em relação aos outros grupos (DVA = 150pg/ml; DAC = 100pg/ml), mas que tenderam a retornar para os seus valores basais no 2º dia PO. Quanto ao padrão de fluxo sanguíneo (*pulsátil vs não pulsátil*), não foram observadas diferenças significativas no padrão de liberação da AVP no intra-OP em nenhum dos grupos. No entanto, a análise em separado dos pacientes com doença valvular mitral mostrou uma atenuação na liberação de AVP com o fluxo sanguíneo pulsátil nas primeiras seis horas de PO. Os autores concluíram que a CEC com fluxo sanguíneo pulsátil pode diminuir, porém não abole a resposta hormonal ao estresse cirúrgico.

Com base nos estudos discutidos acima, a grande elevação dos níveis séricos de AVP observados nas primeiras horas nos pacientes do presente estudo pode, em parte, ter sido induzida pelo uso de CEC não pulsátil durante o ato cirúrgico. Provavelmente, o uso de CEC pulsátil poderia ter atenuado essa resposta.

Sumarizando, os dados de literatura sugerem que o uso de CEC com fluxo sanguíneo pulsátil simula uma condição hemodinâmica mais “fisiológica”, ativando de maneira menos intensa o eixo neurohormonal, com menores elevações dos níveis plasmáticos de AVP no peri- e pós-OP de cirurgia cardíaca,

tanto de RM quanto de TV. No entanto, nem todos os trabalhos existentes são concordantes nesse aspecto, além de terem sido realizados num pequeno número de pacientes. Ademais, nenhum desses estudos avaliou a importância desses achados fisiológicos na evolução dos pacientes quanto à morbi-mortalidade pós-OP.

VI.5.4. Agentes anestésicos

O efeito dos agentes anestésicos na liberação de AVP durante os procedimentos cirúrgicos ainda não é claro. Desde longa data, diversos autores têm relatado que animais de experimentação anestesiados com uma variedade de agentes apresentam uma elevação nos níveis de atividade antidiurética do plasma (GINSBURG & HELLER, 1953; GINSBURG & BROWN, 1956; HELLER, 1960). Contudo, esses resultados são difíceis de interpretar, uma vez que a secreção de AVP pode ser secundária a uma queda na pressão arterial que acompanha a administração dos anestésicos, ou a outros fatores não muito bem elucidados.

Também, em relação aos procedimentos cirúrgicos cardíacos com CEC, não há consenso quanto ao real papel dos agentes anestésicos no padrão de resposta hormonal peri-operatório.

No presente estudo, os agentes anestésicos utilizados foram midazolan, sufentanil, isoflurano, além de um agente bloqueador neuromuscular, o vecurônio. Não foram observadas alterações significativas ($p = 0,1909$) dos níveis séricos de AVP medidos entre 15-30min após a indução anestésica (t_0 ; AVP = $2,0 \pm 1,8$ pg/ml) em relação ao controle pré-OP (t_{-12} ; AVP = $2,4 \pm 1,7$ pg/ml), muito embora tenha havido uma queda significativa da PAM nesse momento [69 ± 9 mmHg (t_0) vs 89 ± 18 mmHg (t_{-12}); $p = 0,0001$]. Estes achados são compatíveis com aqueles descritos na literatura, que geralmente não demonstram alterações significativas da AVP sérica após a indução anestésica, isoladamente, com qualquer tipo de agente. No entanto, os diferentes tipos de agentes anestésicos

usados rotineiramente podem influenciar a resposta hormonal ao procedimento cirúrgico no intra- e pós-OP de modo muito diverso, como discutidos em detalhes, a seguir.

Num dos primeiros estudos dentro dessa linha, SIMPSON & FORSLING, em 1977, estudaram comparativamente os efeitos da anestesia com *halotano* e da anestesia com o *óxido nítrico* (66% em O₂) no padrão de liberação da AVP durante a CC-CEC em 12 pacientes. Foi observado que a indução anestésica praticamente não alterou os níveis basais de AVP com qualquer dos agentes. Houve um marcante aumento da AVP durante o procedimento cirúrgico em ambos os grupos. Porém, naqueles pacientes anestesiados com *halotano*, esse aumento foi significativamente maior ($36,1 \pm 8,9$ vs $15,4 \pm 2,2\mu\text{U/ml}$; $p < 0,05$).

KONO *et al.*, em 1981, estudaram comparativamente os efeitos da anestesia com *fentanil* + N₂O (**grupo I** ; $n = 10$) e da anestesia com *halotano* (**grupo II**; $n = 12$) no padrão de liberação hormonal de estresse e na função renal de pacientes submetidos à cirurgia de RM, *antes do início da CEC*. Com relação à AVP, nos pacientes do grupo I (*fentanil* + N₂O) não foram observadas modificações significativas dos seus níveis durante a anestesia ou procedimento cirúrgico. Em contraste, no grupo II (*halotano*), durante o procedimento cirúrgico, houve um aumento significativo dos níveis de AVP em relação ao período basal ($23,3 \pm 3,0$ vs $10,4 \pm 1,0\text{pg/ml}$; $p < 0,01$). Esse aumento também mostrou-se estatisticamente significativo em relação ao grupo I (*fentanil* + N₂O), considerando-se o mesmo período ($23,3 \pm 3,0$ vs $10,6 \pm 2,0\text{pg/ml}$; $p < 0,01$). A função renal esteve mais preservada no grupo I (*fentanil* + N₂O), levando os autores a concluírem que a utilização de agentes anestésicos que atenuem a resposta hormonal ao estresse também previne, ou diminui, as alterações renais no peri-OP de cirurgia cardíaca.

Em 1982, de LANGE *et al.* estudaram a resposta de liberação dos hormônios AVP e GH em 29 pacientes submetidos à cirurgia de RM, anestesiados

com altas doses de *alfentanil* ($1,2 \pm 0,02\text{mg/kg}$) ou *sufentanil* ($13,1 \pm 0,4\mu\text{g/kg}$). Amostras sanguíneas para as dosagens hormonais foram colhidas *antes, durante* (incluindo o período de CEC) e *após a cirurgia*. Curiosamente, esses agentes anestésicos bloquearam o aumento esperado da AVP e do GH em todos os momentos protocolados para o estudo, inclusive durante a CEC e ao final da cirurgia ($p = \text{NS}$, em relação ao período controle).

CRONE *et al.*, também em 1982, estudaram o efeito de altas doses de *fentanil* ($75\text{-}100\mu\text{g/kg}$) na resposta de liberação da AVP em 12 pacientes masculinos adultos submetidos à CC-CEC. Amostras sanguíneas dos pacientes foram colhidas na seguinte seqüência: (A) *tarde do dia pré-OP*; (B) *pré-indução anestésica*; (C) *pós-indução anestésica*; (D) *pós-esternotomia*; (E) *15min de CEC*; (F) *30min de CEC*; (G) *pós-CEC, com pacientes estáveis*; e (H) *na sala de recuperação anestésica*. Para comparação, um outro grupo de 12 pacientes masculinos foi anestesiado com *morfina + halotano + N₂O*, sendo estudado da mesma maneira. Observou-se que os níveis de AVP aumentaram significativamente em ambos os grupos durante o período de CEC (até 12pg/ml), retornando aos valores basais ($1\text{-}2\text{pg/ml}$) após a sua descontinuação, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre eles em nenhum momento. Destaca-se apenas que apesar da semelhante resposta hormonal ao estresse, a anestesia com *fentanil* não possibilitou a manutenção da estabilidade hemodinâmica peri-OP em oito dos 12 pacientes incluídos nesse grupo.

BOULTON *et al.*, em 1986, estudaram a resposta hemodinâmica e o padrão de liberação da AVP durante a anestesia com altas doses de *fentanil* ($37,5\mu\text{g/kg}$; $n = 7$) ou *sufentanil* ($7,5\mu\text{g/kg}$; $n = 7$) em 14 pacientes adultos submetidos à cirurgia de RM. Amostras sanguíneas para as dosagens da AVP basal foram colhidas na seguinte seqüência: (T0) *pré-OP*; (T1) *antes da indução anestésica*; (T2) *após a indução, antes da intubação*; (T3) *pós-intubação*; (T4) *antes da incisão da pele*; (T5) *após a incisão da pele*; (T6) *pós-esternotomia*; (T7) *pré-CEC*; (T8) *3min de CEC*; (T9) *15min de CEC*; (T10) *30min de CEC*; (T11) *60min de CEC*; (T12) *logo antes da saída de CEC*; (T13) *pós-protamina*; (T14)

pós-fechamento do esterno; e (T15) 30min após a chegada na UTI. Os níveis de AVP permaneceram dentro do basal (1,0 a 3,0pg/ml) até o início da CEC, aumentando em ambos os grupos nos demais tempos, especialmente durante a CEC, no grupo anestesiado com *fentanil* (T9 = pico de $13,0 \pm 1,9$ vs $7,0 \pm 1,9$ pg/ml no grupo *sufentanil*; $p < 0,05$). Todos os pacientes no grupo anestesiado com *sufentanil* apresentaram um aumento da AVP pós-CEC (T14 = pico de $18,0 \pm 6,8$ vs $4,0 \pm 1,6$ pg/ml no grupo *fentanil*; $p < 0,05$). A incidência de hipertensão peri-OP foi semelhante em ambos os grupos, mas os pacientes do grupo *sufentanil* necessitaram de menores doses de vasodilatadores. Com bases nos achados hemodinâmicos e laboratoriais de seu estudo, os autores concluíram que esses agentes não devem ser usados isoladamente para a anestesia durante a cirurgia de RM.

VIINAMAKI *et al.*, em 1986, avaliaram os níveis de AVP antes e após a cirurgia cardíaca com CEC em 12 pacientes anestesiados com altas doses de *fentanil*, através da coleta de amostras sanguíneas seriadas até o 4º dia PO. Outros 20 pacientes cirúrgicos serviram como controle e foram avaliados até o 1º dia PO. Os níveis de AVP aumentaram de $4,8 \pm 0,8$ pg/ml, imediatamente após a esternotomia, para $27,2 \pm 1,5$ pg/ml após 5-10min de CEC ($p < 0,001$). No 4º dia PO, os níveis de AVP voltaram para os valores basais. Os autores concluíram que o *fentanil* não suprime a liberação de AVP durante a CEC, ao contrário do observado no peri-OP de cirurgias gerais de grande porte. A provável causa aventada para explicar tal aumento, especialmente visto logo no início da CEC, seria a queda na pressão arterial sistêmica induzida pela mesma.

Ainda nesse mesmo ano, HYNENEN *et al.* (1986) estudaram o padrão de resposta hormonal do cortisol, da AVP e da imunorreatividade da beta-endorfina em 19 pacientes submetidos à cirurgia de RM sob anestesia com infusão contínua de *fentanil* ou de *alfentanil*. Como resultados, não foram encontradas alterações significativas da AVP durante a anestesia ou cirurgia. No entanto, após a descontinuação da infusão dos opiáceos, um aumento da AVP pôde ser detectado em ambos os grupos, com início mais precoce no grupo

alfentanil. Ao despertar da anestesia, uma correlação significativa foi observada entre a concentração logarítmica da AVP sérica e a RVS. Os autores concluíram que tanto o *fentanil* quanto o *alfentanil* em infusão contínua, numa relação de dose de 1:13, em pacientes submetidos à RM, suprimem a liberação de AVP. Contudo, durante a recuperação da anestesia, o efeito atenuante do *alfentanil* parece dispersar-se mais rapidamente que o do *fentanil*.

Com a finalidade de avaliar a influência do uso de altas doses de *morfina* nos níveis de AVP e na pressão arterial durante a CC-CEC, WOODS *et al.*, em 1989, estudaram 13 pacientes, dividindo-os em dois grupos. No **grupo I** (n = 7), os pacientes receberam *morfina* (1,0 ou 2,0mg/kg) como parte da anestesia e, no **grupo II** (n = 6), não. Um aumento da AVP sérica foi observado em ambos os grupos durante a CEC, porém esse aumento foi muito mais expressivo no grupo II (86,1fmol/ml vs 47,5fmol/ml, $p < 0,05$). Em ambos os grupos houve uma correlação linear entre o logaritmo natural da AVP sérica e a porcentagem de queda da PAM, porém com uma curva de menor inclinação no grupo I. Os autores concluíram que, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, o eixo neuroendócrino reflexo de controle da AVP em relação às alterações na PA encontra-se intacto, mas a sensibilidade do reflexo (isto é, o aumento dos níveis de AVP para uma determinada queda na PA) encontra-se reduzida pelo uso de altas doses de *morfina*.

ADAMS *et al.*, em 1990, compararam, simultaneamente, a influência do N_2O nos parâmetros hemodinâmicos e na resposta aos estresse cirúrgico em 20 pacientes agendados para cirurgia de RM, durante uma neuroleptoanestesia-padrão modificada. Antes do início da CEC, o **grupo I** recebeu $N_2O + O_2$ (2:1), enquanto o **grupo II** recebeu apenas uma mistura de $O_2 + ar$ ($FiO_2 = 0,33$). Aumentos na adrenalina, noradrenalina, AVP e cortisol foram discretamente menores no grupo I, que, ao mesmo tempo, apresentou também os menores níveis de PA e débito cardíaco (DC). Esses dados sugerem que a adição de N_2O ao esquema anestésico descrito diminui a resposta hormonal ao estresse

cirúrgico, mas, concomitantemente, leva a uma menor estabilidade hemodinâmica, o quê, de certa forma, contra-indicaria o seu uso rotineiro.

KUITUNEN *et al.*, em 1993, considerando que o estresse pós-operatório pode afetar o sistema de coagulação através das alterações hormonais, e que a resposta endócrina ao estresse cirúrgico pode ser modulada pelo tipo de anestesia utilizada, estudaram comparativamente os efeitos da *anestesia com opióides* e da *anestesia inalatória* no comportamento da liberação hormonal e nos mecanismos hemostáticos em pacientes submetidos à cirurgia de RM. Nesse estudo, 30 pacientes foram aleatoriamente distribuídos para receber *fentanil* (**grupo I:** sem estresse) ou *enflurane* (**grupo II:** com estresse) como agentes anestésicos principais. Após a CEC, os níveis de AVP foram significativamente maiores no grupo II - *enflurane* [81,8pg/ml (46,6 – 142,9)] comparado ao grupo I – *fentanil* [5,8pg/ml (3,3 – 10,2)]. Os níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina estiveram aumentados igualmente nos dois grupos. Concomitantemente, os níveis do fator de von Willebrand e do fator VIII também foram maiores no grupo II (*enflurane* - com estresse). Esses resultados indicam que há uma relação temporal entre os aumentos da concentração plasmática de AVP e dos fatores de coagulação, mas não se pode estabelecer claramente uma relação causa-efeito. Contudo, os autores concluíram que o controle de variáveis de estresse pelo tipo de anestesia utilizada pode modificar a hemostase em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

No presente estudo, os pacientes foram pré-medicados com midazolan e anestesiados com *sufentanil*, *isoflurano* e N_2O . De acordo com os achados discutidos acima, nessa combinação de anestésicos há agentes que deprimem a resposta neuroendócrina (*sufentanil* e N_2O), assim como há um agente inalatório (*isoflurano*) potencialmente não depressor dessa resposta. A indução anestésica (t0), isoladamente, não levou a alterações dos níveis séricos de AVP quando comparados ao período pré-OP (t-12), sugerindo que os agentes anestésicos, por si só, não sejam estimuladores da resposta neuroendócrina. No entanto, de acordo com os achados descritos na literatura e discutidos acima, provavelmente

o uso do *isoflurano*, um agente anestésico volátil, pode ter contribuído para a dramática elevação dos níveis de AVP observadas no período pós-OP neste estudo.

Em suma, a literatura ainda não é clara quanto ao real papel dos diferentes agentes anestésicos na regulação da resposta neuroendócrina ao estresse durante a CC-CEC. Os trabalhos existentes são poucos, incluindo quase sempre um pequeno número de pacientes, além de muitas vezes apresentarem resultados discrepantes entre si. No entanto, pela análise dos trabalhos aqui discutidos, pode-se concluir que: 1) os agentes opiáceos diminuem expressivamente, mas não suprimem por completo a liberação de AVP durante a CEC; 2) dentre os agentes opiáceos, tanto o fentanil, quanto o alfentanil e o sufentanil, diminuem a resposta neuroendócrina durante a cirurgia cardíaca com CEC, mas os dois últimos, aparentemente, são mais potentes que o primeiro nessa redução, porém com dispersão mais rápida desse efeito; e 3) os anestésicos voláteis (halotano, enflurane, isoflurane etc) não parecem deprimir a liberação de AVP durante a CC-CEC. Por outro lado, as reais implicações fisiológicas dessas modificações na resposta neuroendócrina induzida pelos diferentes agentes anestésicos, bem como suas influências nas complicações pós-operatórias e evolução global dos pacientes, não se encontram definitivamente estabelecidas (SLOGOFF & KEATS, 1989; TRUMAN *et al.*, 1989).

VI.6. Alterações renais e do balanço hidroeletrólítico durante os procedimentos cirúrgicos cardíacos com circulação extracorpórea

No presente estudo, a hemodinâmica e a função renal não foram estudadas, mas certamente todas essas profundas alterações hormonais que ocorrem durante a CC-CEC devem afetar de modo significativo a homeostase hidroeletrólítica dos pacientes. Seria esperado, com base nas ações fisiofarmacológicas da AVP, que esses altos níveis observados no pós-OP levassem a uma excessiva retenção hídrica, com conseqüente oligúria. No entanto, mais

freqüentemente o que se observa é uma acentuada poliúria nas primeiras horas de pós-OP, uma resposta aparentemente paradoxal, considerando-se que nesse período são observados os mais elevados níveis séricos de AVP (WU *et al.*, 1980; ABBAKUMOV *et al.*, 1989; SCHAFF *et al.*, 1989). Embora não registrado de forma sistemática, um aumento importante do volume urinário também foi observado em muitos pacientes incluídos na presente pesquisa.

Nessa linha de investigação, WU *et al.*, em 1980, avaliaram 27 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (13 à revascularização miocárdica, sete à troca de valva aórtica e sete à troca de valva mitral), verificando que as concentrações do Na^+ e K^+ séricos, osmolaridade sérica e Na^+ urinário permaneceram inalterados, concomitante com um marcante aumento do fluxo urinário nos três grupos operados com CEC, apesar dos altos níveis de AVP séricos. Nesse trabalho, os autores propuseram uma série de explicações para o aumento da excreção urinária total de Na^+ , tais como: 1) o manitol utilizado no intra-OP aumenta a filtração glomerular à carga de Na^+ nos túbulos proximal e distal renais; 2) a carga de Na^+ da solução do *priming* aumenta a atividade do hormônio natriurético; 3) a AVP pode aumentar a excreção de Na^+ na presença de diurese hídrica; 4) a expansão volêmica pode reduzir a atividade da aldosterona; e 5) a hipocalcemia dilucional pode estimular a secreção do hormônio paratireoideano, o qual reduz a reabsorção de bicarbonato nos túbulos proximais, produzindo uma sobrecarga de Na^+ para o túbulo distal e levando ao aumento da sua excreção renal.

ABBAKUMOV *et al.*, em 1989, avaliaram as alterações da AVP, K^+ , Na^+ e osmolaridade em amostras sangüíneas e urinárias, assim como parâmetros hemodinâmicos, débito cardíaco e volume sangüíneo circulante, em 38 pacientes submetidos à cirurgia de RM com CEC, 3h, 6h, 18h e 48h após o término do procedimento. Foi observado que os níveis séricos de AVP no PO estiveram acentuadamente mais altos (5-7 vezes) que os níveis considerados fisiológicos. Isso, sem dúvida deveria ter levado a uma acentuada retenção hídrica e oligúria nesse período. No entanto, paradoxalmente, as primeiras horas de PO foram

caracterizadas por uma marcante poliúria, que os autores atribuíram à diurese osmótica devido à infusão de grandes quantidades de substâncias osmoticamente ativas no intra-OP.

SCHAFF *et al.*, também em 1989, avaliaram a natriurese *durante e logo após a CEC*, procurando correlacioná-la ao peptídeo natriurético atrial (ANP), aldosterona e AVP. Considerando que a resposta neurohumoral desencadeada pela CEC é muito semelhante àquela vista em alguns estados de choque, seria esperado que o fluxo sanguíneo renal e o débito urinário diminuíssem durante a CEC. No entanto, contrariamente ao esperado, aumentos no volume urinário e na excreção de sódio são comumente observados nessa condição. Para examinar esse aparente paradoxo, os autores estudaram 15 pacientes *antes, durante e depois da cirurgia* de RM com CEC. Amostras sanguíneas para as dosagens de ANP, aldosterona e AVP, além de amostras de urina para avaliar a excreção urinária de sódio, foram obtidas na seguinte seqüência: (A) *antes da anestesia*; (B) *após a esternotomia, antes da CEC*; (C) *aos 15min de CEC*; (D) *aos 30min de CEC*; (E) *15min após a descontinuação da CEC*; e (F) *30min depois da CEC*. O ANP aumentou apenas ligeiramente durante a CEC, e a natriurese inicial, observada já durante a CEC, ocorreu na presença da marcante elevação da AVP. Após o final da CEC, o fluxo urinário e a natriurese aumentaram na presença de uma elevação do ANP e valores normais de AVP. Com bases nesses dados, os autores concluíram que a natriurese precoce durante a CEC ocorre na presença de altos níveis plasmáticos de AVP, sem a elevação dos níveis de ANP. Isto pode ser uma resposta paradoxal aos níveis suprafisiológicos de AVP. Por outro lado, a natriurese pós-CEC parece estar fortemente associada com níveis aumentados de ANP, presentes por pelo menos 30min após a descontinuação da mesma, que pode refletir um aumento na liberação de ANP pela distensão atrial secundária à sobrecarga volêmica desse período.

Também na tentativa de explicar a poliúria observada nas primeiras horas de PO de CC-CEC, KROSS *et al.*, em 1992, investigaram os papéis do peptídeo natriurético atrial (ANP), renina, angiotensina, aldosterona e AVP no

período peri-OP de pacientes submetidos à cirurgia de RM. Os níveis séricos desses hormônios foram medidos, juntamente com parâmetros hemodinâmicos, débito urinário e eletrólitos urinários, *após a descontinuação da CEC e à 1h e 3h de PO*. Os níveis séricos de ANP mostraram-se significativamente elevados logo após o final da CEC, não correspondendo, entretanto, temporalmente, com a elevação da PVC ou taquicardia. Um aumento significativo do volume urinário e da natriurese foi observado nas primeiras horas de PO, também não correspondendo temporalmente com as alterações notadas nos níveis séricos do ANP, renina, angiotensina, aldosterona e AVP. Os autores concluíram que os mecanismos responsáveis pela elevação do ANP sérico e pelas acentuadas natriurese e diurese observadas no PO imediato de CC-CEC ainda permanecem desconhecidos (KROSS *et al.*, 1992).

PIPIEN *et al.*, em 1995, estudaram 17 pacientes, classe funcional (NYHA) I ou II, sem disfunção renal ou diabetes, que foram submetidos à CC-CEC (TV ou RM). Os tempos protocolados para coleta de dados foram: (T0) *após a indução anestésica, antes da incisão cirúrgica*; (T1) *durante o período estável da CEC*; e (T2) *30min após a descontinuação da CEC*. Em cada tempo foram obtidos ou registrados: diurese, *clearance* osmolar e de água livre, excreção fracional de sódio (FeNa), hematócrito, concentração plasmática de ANP (pANP), pressão atrial direita (PAD), e pressão de artéria pulmonar ocluída (PAPO) nos casos de RM. A FeNa ao final da CEC esteve significativamente associada ao *clearance* osmolar e à duração da CEC. A evolução da FeNa foi paralela à da pANP. Ao final da CEC, a pANP esteve primeiramente associada à frequência cardíaca, mais que à duração da CEC. A PAD e a PAPO não foram diferentes antes e após a CEC, e o aumento nos níveis de pANP pós-CEC não pôde ser atribuído a essas pressões. Os autores concluíram que numerosos fatores podem estar envolvidos na eliminação renal de sódio, e que uma evidente associação estatística entre a pANP e a FeNa é difícil de ser demonstrada, muito embora a evolução paralela dos dois parâmetros durante a cirurgia apontem que o ANP possa ser o principal hormônio responsável pela natriurese ao final da CEC. De qualquer modo, os

fatores que levam ao aumento da secreção de ANP ao final da CEC permanecem desconhecidos (PIPIEN *et al.*, 1995).

SEHESTED *et al.*, em 1997, baseados em estudos sugestivos de que a urodilatina renal, mais do que o ANP cardíaco, seja o mais importante membro da família dos peptídeos natriuréticos envolvidos na regulação normal da excreção renal de sódio e água, estudaram a relação da natriurese pós-CEC com a urodilatina, ANP, AVP e aldosterona. A excreção renal de sódio e água foram correlacionadas com a excreção de urodilatina e com os níveis circulantes de ANP, AVP, aldosterona e atividade da renina plasmática, *durante um período de 16h*, em 12 pacientes submetidos à cirurgia de RM e com elevações dos níveis de AVP acima de 400% dos valores basais. Nesse estudo, foi encontrado que a natriurese não se correlacionou com o ANP, AVP, aldosterona ou com a atividade da renina plasmática. As taxas de excreção da urodilatina, entretanto, correlacionaram-se significativamente com as taxas de excreção de sódio ($r = 0,74$; $p = 0,03$), fluxo urinário ($r = 0,83$; $p = 0,01$) e com os níveis de sódio sérico ($r = 0,82$; $p = 0,01$). Os autores concluíram que esses achados sugerem um importante papel da urodilatina, maior que o do ANP, na regulação da excreção renal de sódio e água após a cirurgia de RM com CEC.

Bem recentemente, TAKEUCHI *et al.*, em 2001, estudaram o papel da adrenomedulina (AM) na homeostase hidroeletrólítica em CC-CEC, em 13 crianças com cardiopatias congênitas. Nesse estudo, amostras de sangue e urina foram colhidas (A) *logo antes da anestesia*; (B) *logo antes do início da CEC*; (C) *10min antes do final da CEC*; (D) *60min após a CEC* e (E) *24h após a cirurgia*. A análise dos dados obtidos mostrou uma correlação significativa dos níveis de AM com a AVP urinária, volume urinário, excreção urinária de sódio e osmolaridade sérica. A correlação mais significativa da AM foi com o volume urinário. Também houve uma correlação entre a elevação percentual da AM durante a CEC (relativamente ao período controle) com os níveis plasmáticos do peptídeo natriurético cerebral ($r = 0,57$; $p < 0,01$). Os autores concluíram que a AM parece ter um importante papel na homeostase de líquidos e eletrólitos nas cirurgias com

CEC, juntamente com outros hormônios envolvidos no controle do balanço hidro-eletrolítico (TAKEUCHI *et al.*, 2001).

Em resumo, os mecanismos responsáveis pela acentuada natriurese e poliúria observadas nas primeiras horas de PO de CC-CEC ainda não têm uma explicação satisfatória. Além dos fatores classicamente relacionados à CEC e às demais intervenções intra-operatórias, como pressão arterial média, fluxo sanguíneo não pulsátil, hipotermia, uso de manitol etc, as alterações da função renal e da homeostase do balanço hidro-eletrolítico parece dever-se também às profundas variações hormonais que ocorrem nessa condição. Mais recentemente, além dos já classicamente estudados, outros hormônios, como a urodilatina, a adrenomedulina e o peptídeo natriurético cerebral, têm sido identificados como prováveis e importantes agentes envolvidos nessas alterações (SEHESTED *et al.*, 1997; TAKEUCHI *et al.*, 2001).

VI.7. Considerações finais

No presente estudo, os níveis séricos de AVP aumentaram de forma intensa e dramática neste grupo de pacientes submetidos à CC-CEC, com evolução peri- e pós-operatória não complicada. Os picos máximos de liberação foram observados nas primeiras seis horas de pós-operatório, diminuindo progressivamente a partir do 1º dia PO, com tendência à normalização no 3º dia PO. Muito embora o menor valor de PA média e o maior aumento da osmolaridade sérica tenham sido registrados logo após a CEC (t1; 5min pós-CEC), essas alterações não parecem, por si só, ter sido intensas o suficiente para elicitar tal grau de resposta neuroendócrina. Estes dados estão de acordo com a maioria daqueles descritos na literatura, que relatam, quase invariavelmente, um importante aumento da AVP, a níveis suprafisiológicos, no período peri-operatório de cirurgia cardíaca, especialmente durante a CEC e nas primeiras horas de pós-operatório.

Os mecanismos responsáveis por essa expressiva resposta neuroendócrina, que é polihormonal, não se encontram plenamente estabelecidos. No entanto, com relação à AVP, tal padrão de resposta parece ser essencial para a manutenção da estabilidade hemodinâmica e/ou homeostática pós-operatória em CC-CEC, uma vez que o mesmo é quase invariavelmente observado nesse tipo de procedimento, em pacientes não complicados. Corroborando essa afirmativa, pesquisas recentes têm demonstrado uma “deficiência relativa” dos níveis séricos de AVP em pacientes complicados com choque vasodilatatório após procedimentos cardio-cirúrgicos, quando comparados àqueles que evoluem sem esse tipo de complicação. Ademais, com base nessas observações, diversos investigadores têm ensaiado e documentado que a reposição exógena de AVP é de grande benefício para o controle da hipotensão que acompanha esse tipo de choque. Todas essas observações, incluindo os resultados obtidos no presente trabalho, indicam que este hormônio parece realmente ser importante para a manutenção da estabilidade hemodinâmica e/ou homeostática no pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC, merecendo estudos mais aprofundados quanto ao seu real papel fisiopatológico nesta situação, bem como acerca da possibilidade de seu uso como agente farmacológico no manuseio das complicações cardiocirculatórias que freqüentemente ocorrem nesta condição clínica.

Conclusão **VII**

Os níveis séricos de AVP aumentaram de forma intensa e dramática neste grupo de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, com evolução peri e pós-operatória não complicada, especialmente nas primeiras seis horas após a cirurgia, com queda lenta e progressiva posteriormente, mas mantendo-se ainda acima dos valores basais até o 3º dia de pós-operatório. Estes dados sugerem que a AVP tenha importante papel na manutenção da estabilidade hemodinâmica e/ou homeostática nesta condição clínica, merecendo estudos mais aprofundados quanto às suas implicações fisiopatológicas e terapêuticas.

Summary **VIII**

Objective. To evaluate plasma vasopressin (AVP) levels in patients undergoing uncomplicated cardiopulmonary bypass open heart surgery (CPB-OHS) until the 3rd post-operative (post-OP) day. **Methods.** Plasma AVP concentration was measured by radioimmunoassay in 51 non-consecutive adult patients undergoing uncomplicated non-pulsatile CPB-OHS at the following moments: 12h pre-OP (**t-12**); 15min after anaesthetic induction (**t0**); 5min post-CPB (**t1**); 2h (**t2**) and 6h (**t6**) after ending surgery; and by the morning at the 1st (**t24**), 2nd (**t48**) and 3rd (**t72**) post-OP days. Basal plasma AVP was also measured in 29 healthy volunteer adults (21 to 45 years), both sexes (17M and 12F), to serve as controls. **Results.** Patients median age was 47.6 ± 13.9 years (ranging 21 to 73 years), with 30 males and 21 females. The types of surgical procedures were: coronary artery bypass grafting in 16 (31%) patients; valvular heart surgery in 25 (49%) and *others* in 10 (20%). AVP plasma levels [median $\pm$ SD pg/mL; (min – max)] were low and within the normal range at moments **t-12** [2.4 ± 1.7 (0.58 – 10.4); control] and **t0** [2.0 ± 1.8 (0.125 – 8.7); $p = 0.19$], showing a dramatic increase just after CPB [**t1**: 151.3 ± 125.5 (7.1 – 615.0); $p < 0.0001$], with a slow and progressive fall in the subsequent hours, but remaining over the normal range until the 3rd post-OP day [**t72**: 3.5 ± 1.7 (0.8 – 8.0); $p = 0.0004$]. Healthy volunteers' AVP plasma AVP levels (median $\pm$ SD) were 2.22 ± 1.15 pg/mL (ranging 0.4 to 5.2). **Conclusion.** Plasma AVP levels remain elevated until the 3rd post-operative day in these uncomplicated patients undergoing non-pulsatile CPB-OHS, suggesting that this hormone may play an important role in the maintenance of hemodynamic and/or homeostatic stability in this clinical condition, as has been recently reported by many authors.

Key Words: Cardiac surgery; vasopressin; homeostasis

Referências Bibliográficas¹

IX

¹ As referências bibliográficas foram elaboradas de acordo com :HERANI, M.L.G. – Normas para apresentação de dissertações e teses. São Paulo, BIREME, 1990. 45P.

- ABBAKUMOV, V.V.; VINNITSKII, L.I.; DEMENTEVA, I.I.; PROKOPENKO, M.I.; ZIULIAEVA, T.P.; MIKHAILOV, I.U.M.; LEONOVA, S.F.; BIKINEEVA, D.K.H. – Dynamics of the level of plasma vasopressin and its role in the regulation of water-electrolyte metabolism in patients following aortocoronary bypass. **Anaesthesiol. Reanimatol.**, **6**:3-6, 1989.
- ADAMS, H.A.; KLING, D.; BOLDT, J.; DAPPER, F.; HEMPELMANN, G. – Effects of nitrous oxide on endocrine stress response and haemodynamic parameters during coronary artery surgery. **Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **38**:73-8, 1990.
- AIYAR, N.; NAMBI, P.; CROOKE, S.T. Desensitization of vasopressin sensitive adenylate cyclase by vasopressin and phorbol esters. **Cell. Signal**, **2**: 153-60, 1990.
- AMANO, J.; SUZUKI, A.; SUNAMORI, M. – Antidiuretic hormone and cardiovascular responses during and after coronary artery bypass surgery. **Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **41**:297-300, 1993.
- ARCHER, R. - Neurohypophyseal peptide systems: processing machinery, hydroosmotic regulation, adaptation and evolution. **Regul. Pept.**, **45**:1-13, 1993.
- ARGENZIANO, M.; CHOUDHRI, A.F.; OZ, M.C.; ROSE, E.A.; SMITH, C.R.; LANDRY, D.W. - A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. **Circulation**, **96**:II286-90, 1997. [Suppl. II]
- ARGENZIANO, M.; CHEN, J.M.; CHOUDHRI, A.F.; CULLINANE, S.; GARFEIN, E.; WEINBERG, A.D.; SMIRTH Jr., C.R.; ROSE, E.A.; LANDRY, D.W.; OZ, M.C. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification

- of predisposing factors and use of a novel pressor agent. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **116**:973-80, 1998.
- ARGENZIANO, M.; CHEN, J.M.; CULLINANE, S.; CHOUDHRI, A.F.; ROSE, E.A.; SMITH, C.R. Jr; EDWARDS, N.M.; LANDRY, D.W.; OZ, M.C. – Arginine vasopressin in the management of vasodilatory hypotension after cardiac transplantation. **J. Heart Lung Transplant.**, **18**:814-7, 1999.
- ARNDT, J.O.; REINECK, H.; GAUER, O.H. - Ausscheidungs-function und haemodynamik der nieren bei dehnung des linken vorhofes am narkotisierten hund. **Arch. Pflügers Ges. Physiol.**, **277**:1-15, 1963.
- ASHRAF, S.; TIAN, Y.; COWAN, D.; ENTRESS, A.; MARTIN, P.G.; WATTERSON, K.G. - Release of proinflammatory cytokines during pediatric cardiopulmonary bypass: heparin-bonded versus nonbonded oxygenators. **Ann. Thorac. Surg.**, **64**:1790-4, 1997.
- AUBRY, R.H.; NANKIN, H.R.; MOSES, A.M.; STREETEN, D.H.P. - Measurement of the osmotic threshold for vasopressin release in human subjects, and its modification by cortisol. **J. Clin. Endocrinol.**, **25**:1481, 1965.
- BERECEK, K.H.; WEBB, R.L.; BRODY, M.J. - Evidence for a central role for vasopressin in cardiovascular regulation. **Am. J. Physiol.**, **244** (Heart Circ. Physiol. **13**):H852-9, 1983.
- BISSET, G.W. & CHOWDREY, H.S. Control of release of vasopressin by neuroendocrine reflexes. **Q. J. Exp. Physiol.**, **73**: 811-72, 1988.
- BOLDT, J.; PAPSDORF, M.; UPHUS, D.; MULLER, M.; HEMPELMANN, G. – Changes in regulators of the circulation in patients undergoing lung surgery. **Br. J. Anaesth.**, **79**:733-9, 1997.

- BOULTON, A.J.; WILSON, N.; TURNBULL, K.W.; YIP, R.W. – Haemodynamic and plasma vasopressin responses during high-dose fentanyl or sufentanil anaesthesia. **Can. Anaesth. Soc. J.**, **33**:475-83, 1986.
- BRESLOW, E. - Structure and folding properties of neurophysin and its peptide complexes: biological implications. **Regul. Pept.**, **45**:15-9, 1993.
- BROOKS, D.P.; SHARE, L.; CROFTON, J.T.; GUTHE, C.; LING, W.D.; BOHR, D.- Increased sensitivity of the osmotic control of vasopressin in sheep with deoxycorticosterone acetate-induced hypertension. **J. Endocrinol.**, **107**:309-15, 1985.
- BRUINS, P.; VELTHUIS, H.; YAZDANBAKHS, A.P.; JANSEN, P.G.M.; HARDEVELT, F.W.J.; BEAUMONT, E.M.F.H.; WILDEVUUR, C.R.H.; EIJSMAN, L.; TROUWBORST, A.; HACK, E. - Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery. Postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. **Circulation**, **96**:3542-8, 1997.
- BUTLER, J.; ROCKER, G.M.; WESTABY, S. - Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. **Ann. Thorac. Surg.**, **55**:552-9, 1993.
- CAMERON, D. - Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass: cytokines and receptors. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, **27**:S1-5, 1996. [Suppl.]
- CASEY, L.C. - Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. **Ann. Thorac. Surg.**, **56**:S92-6, 1993. [Suppl.]
- CHAMBERS, G.H.; MELVILLE, E.V.; HARE, R.S.; HARE, K. - Regulation of release of pituitrin by changes in the osmotic pressure of plasma. **Am. J. Physiol.**, **144**:211, 1945.

- CINTRA, E.A. ; MACIEL, J.A. Jr.; ARAUJO, S.; CASTRO, M.; MARTINS, E.F.; DRAGOSAVAC, D. - Vasopressina e morte encefálica. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **58**:181-7, 2000.
- COCHRANE, J.P.; FORSLING, M.L.; GOW, N.M.; Le QUESNE, L.P. – Arginine vasopressin release following surgical operations. **Br. J. Surg.**, **68**:209-13, 1981.
- COWLEY, A.W. Jr.; MONOS, E.; GUYTON, A.C. - Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. **Circ. Res.**, **34**:505-14, 1974.
- COWLEY, A.W. Jr.; SWITZER, S.J.; GUINN, M.M. - Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog. **Circ. Res.**, **46**: 58-67, 1980.
- CREGG, N.; MANNION, D.; CASEY, W. - Oliguria during corrective spinal surgery for idiopathic scoliosis: the role of antidiuretic hormone. **Pediatric. Anaesthesia**, **9**:505-14, 1999.
- CREMER, J.; MARTIN, M.; REDL, H.; BAHRAMI, S.; ABRAHAM, C.; GRAETER, T.; HAVERICH, A.; SCHALAG, G.; BORST, H.G. - Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. **Ann. Thorac. Surg.**, **61**:1714-20, 1996.
- CROFTON, J.T.; SHARE, L.; BROOKS, D.P. - Hemorrhage in DOC-salt hypertensive rats: plasma and platelet vasopressin. **Am. J. Physiol.**, **249** (**Regulatory Integrative Comp. Physiol.** **18**):R726-31, 1985.
- CROFTON, J.T.; SHARE, L.; BROOKS, D.P. - Osmotic stimulation in DOC-Salt hypertension: Vasopressin and blood pressure. **J. Hypertension**, **4**:307-312, 1986.

CRONE, L.A.; WILSON, N.; NGSEE, J.; TURNBULL, K.W.; LEIGHTON, K. – Haemodynamic and plasma vasopressin responses with high-dose fentanyl anaesthesia during aorto-coronary bypass operations. **Can. Anaesth. Soc. J.**, **29**:525-32, 1982.

DE LANGE, S.; BOSCOE, M.J.; STANLEY, T.H.; DE BRUIJIN, N.; PHILBIN, D.M.; COGGINS, C.H. - Antidiuretic and growth hormone responses during coronary artery surgery with sulfentanil-oxygen and alfentanil-oxygen anesthesia in man. **Anaesth. Analg.**, **61**:434-8, 1982.

DÜNZER, M.W.; MAYR, A.J.; STALLINGER, A.; ULMER, H.; RITSCH, N.; KNOTZER, H.; PAJK W.; MUTZ, N.J.; HASIBEDER, W.R. – Cardiac performance during vasopressin infusion in postcardiotomy shock. **Intensive Care Med.**, **28**:746-51, 2002.

EBERT, T.J.; COWLEY, A.W. Jr.; SKELTON, M. - Vasopressin reduces cardiac function and augments cardiopulmonary baroreflex resistance increases in man. **Am. Soc. Clin. Inv.**, **77**:1136-42, 1986.

EDMUNDS, L.H. – Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. **Ann. Thorac. Surg.**, **66**:S12-6, 1998. [Suppl.]

EDWARDS, R.M.; TRIZNA, W.; KINTER, L.B. - Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. **Am. J. Physiol.**, **256**: F274-8, 1989.

EGENER, T.H.; COMUNALE, M.E.; LECKIE, R.S. - The use of somatostatin analog in the treatment of refractory hypotension after cardiopulmonary bypass. **J. Cardiothorac. Vasc. Anaesth.**, **6**:458-60, 1992.

- EINSENMAN, A.; ARMALI, Z.; ENAT, R. - Low-dose vasopressin restores diuresis both in patients with hepatorenal syndrome and in anuric patients with end-stage heart failure. **J. Intern. Med.**, **246**: 183-190, 1999.
- ELIJOVICH, F.; BARRY, C.R.; KRAKOFF, L.R.; KIRCHBERGER, M. - Differential effect of vasopressin on angiotensin and norepinephrine pressor action in rats. **Am. J. Physiol.**, **247 (Heart Circ. Physiol. 16)**:H973-7, 1984.
- EMERSON, T.E. Jr. - Effects of angiotensin, epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on venous return. **Am. J. Physiol.**, **210**:933-42, 1966.
- ÉVORA, P.R.; PEARSON, P.J.; SCHAFF, H.V. - Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. V1-receptor-mediates production of nitric oxide. **Chest**, **103**:1241-5, 1993.
- FEDDERSEN, K.; AURELL, M.; DELIN, K.; HÄGGENDAL, J.; ARÉN, C.; RADEGRAN, K. - Effects of cardiopulmonary bypass and prostacyclin on plasma catecholamines, angiotensin II and arginine-vasopressin. **Acta Anaesth. Scand.**, **29**:224-30, 1985.
- FISHER, C.; INGRAM, W.R.; RANSON, S.W. - Diabetes insipidus and the neurohumoral control of water balance. A contribution to the structure and function of the hypothalamic-hypophyseal system. **Ann. Arbor.** 212, 1938.
- FORREST, P. - Vasopressin and shock. **Anaesth. Intensive Care**, **29**:463-72, 2001.
- FRANCHINI, K.G. & COWLEY, A.W. Jr. - Renal cortical and medullary blood flow responses during water restriction: role of vasopressin. **Am. J. Physiol.**, **270**:R1257-64, 1996.

FRATER, R.W.M.; WAKAYAMA, S.; OKA, Y.; BECKER, R.M.; DESAI, P.; OYAMA, T.; BLAUFOX, M.D. - Pulsatile cardiopulmonary bypass: failure to influence haemodynamics or hormones. **Circulation**, **62 (pt2)**:119-25, 1980.

FRERING, B.; PHILIP, I.; DEHOUX, M.; ROLLAND, C.; LANGLOIS, J.M.; DESMONTS, J.M. - Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **108**:636-41, 1994.

FRIEDRICH, J.O. & LAPINSKY, S.E. - New evidence for old therapies in catecholamine -dependent septic shock. **Intensive Care Med.**, **27**:787-90, 2001.

GAZMURI, R.J. & SHAKERI, S.A. - Low-dose vasopressin for reversing vasodilation during septic shock. **Crit. Care Med.**, **29**:487-93, 2001.

GINSBURG, M. & HELLER, H. - Antidiuretic activity of blood obtained from various parts of the cardiovascular system. **J. Endocrinol.**, **9**:274-82, 1953.

GINSBURG, M. & BROWN, L.M. - Effect of anaesthetics and haemorrhage on release of neuro-hypophyseal anti-diuretic hormone. **Br. J. Pharmacol.**, **11**:236-44, 1956.

GOLD, J.; CULLINANE, S.; CHEN, J. - Vasopressin in the treatment of milrinone - induced hypotension in severe heart failure. **Am. J. Cardiol.**, **85**: 506-8, 2000.

GOLDSMITH, S.R. - Vasopressin as vasopressor. **Am. J. Med.**, **82**:1213-9, 1987.

GOLDWASSER, R.S. - Desmame da ventilação mecânica. *In*: Carvalho CRR & David CMN (ed.). **Ventilação Mecânica – Volume I – Básico – Série**

Clínicas Brasileiras de Medicina Intensiva. São Paulo, Atheneu, 2000.
p.271-304.

GRAF, B.M.; FISCHER, B.; MARTIN, E.; BOSNJAK, Z.J.; STOWE, D. - Differential effects of arginine vasopressin on isolated guinea pig heart function during perfusion at constant flow and constant pressure. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, **29**:1-7, 1997.

HAAS, M. & GLICK, S.M. - Radioimmunoassayable plasma vasopressin associated with surgery. **Arch. Surg.**, **113**:597-600, 1978.

HARE, R.S.; HARE, K.; PHILLIPS, D.M. - The renal excretion of chloride by the normal and by the diabetes insipidus dog. **Am. J. Physiol.**, **140**:334, 1943.

HARRISON-BERNARD, L.M. & CARMINES, P.K. - Juxtamedullary microvascular responses to arginine vasopressin in rat kidney. **Am. J. Physiol.**, **267**:F249-56, 1994.

HATTLER, B.G.; ZEEVI, A.; ODDIS, C.V.; FINKEL, M.S. - Cytokine induction during cardiac surgery: analysis of TNF- α expression pre- and postcardiopulmonary bypass. **J. Card. Surg.**, **10**:418-22, 1995.

HAZEBROEK, E.J.; deVOSTOT N.C.R.; GOMMERS, D.; van GELDER, T.; WEIMAR, W.; STEYERBERG, E.W.; BONJER, H.J.; IJZERMANS, J.N. - Antidiuretic hormone release during laparoscopic donor nephrectomy. **Arch. Surg.**, **137**:600-4, 2002.

HELLER, J. - The physiology of anti-diuretic hormone and the effect of certain anaesthetics on the anti-diuretic activity of the rat blood plasma. **Physiologia Bohemoslovenica (Praha)**, **9**:283, 1960

- HEYNDRICKX, G.R.; BOETTCHER, D.H.; VATNER, S.F. - Effects of angiotensin, vasopressin and methoxamine on cardiac function and blood flow distribution in conscious dogs. **Am. J. Physiol.**, **231**:1579-87, 1976.
- HILL, G.E. - Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important ? **J. Cardiothorac. Vasc. Anaesth.**, **12**:S21-5, 1998. [Suppl.]
- HOFFMAN, W.E.; PHILLIPS, M.I.; SCHMID, P.G.; FALCON, J.; WEET, J.F. - Antidiuretic hormone release and the pressor response to central angiotensin II and cholinergic stimulation. **Neuropharmacology**, **16**:463-72, 1977.
- HOLMES, C.L.; PATEL, B.M.; RUSSEL, J.A.; WALLEY, K.R. - Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. **Chest**, **120**:989-1002, 2001.
- HUPF, H.; GRIMM, D.; RIEGGER, G.A.J.; SCHUNKERT, H. - Evidence for a vasopressin system in the rat heart. **Circ. Res.**, **84**:365-70, 1999.
- HYNNEN, M.; LEHTINEN, A.M.; SALMENPERA, M.; FYHRQUIST, F.; TAKKUNEN, O.; HEINONEN, J. - Continuous infusion of fentanyl or alfentanyl for coronary artery surgery. Effects on plasma cortisol concentration, beta-endorphin immunoreactivity and arginine-vasopressin. **Br. J. Anaesth.**, 1260-6, 1986.
- ISHIKAWA, S.; GOLDBERG, J.P.; SCHRIER, D.M.; AISENBREY, G.A.; SCHRIER, R.W. - Interrelationship between suppressor effects of vasopressin and other vasoactive hormones in the rat. **Mineral Electrolyte Metabol.**, **10**:184-9, 1984.

- ISHIKAWA, S. & SCHRIER, R.W. - Vascular effects of arginine vasopressin, angiotensin II, and norepinephrine in adrenal insufficiency. **Am. J. Physiol.**, **246 (Heart Circ Physiol., 15):H104-13**, 1984.
- JACKSON, E.K. - Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: Hardman, JG & Limbird, LE (ed.). **Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics**. 9th Edition, International Edition, New York, McGraw-Hill, 1996. p.715-31.
- JENSEN, N.F. & BLOCK, R.I. - Vasopressin levels in major head and neck surgery. **ENT - Ear, Nose & Throat J.**, **76:87-93**, 1997.
- JEWELL, P.A. & VERNEY, E.B. - An experimental attempt to determine the side of the neurohypophysial osmoreceptors in the dog. **Phil. Trans. Royal Soc. London**, **240:197**, 1957.
- JOHNSON, J.A.; MOORE, W.W.; SEGAR, W.E. - Small changes in left atrial pressure and plasma antidiuretic hormone titers in dogs. **Am. J. Physiol.**, **217:210-4**, 1969.
- KATAJA, J.H.; KAUKINEN, S.; VIINAMAKI, O.V.; METSA-KETELA, T.J.; VAPAATALO, H. Haemodynamic and hormonal changes in patients pretreated with captopril for surgery of the abdominal aorta. **J. Cardiothorac. Anesth.**, **3:425-32**, 1989.
- KATZ, K.; LAWLER, J.; WAX, J.; O'CONNOR, R.; NADKARNI, V. - Vasopressin pressor effects in critically ill children during evaluation for brain death and organ recovery. **Resuscitation**, **47:33-40**, 2000.
- KAUL, T.K.; SWARMINATHAN, R.; CHATRATH, R.R.; WATSON, D.A. - Vasoactive pressure hormones during and after cardiopulmonary bypass. **Int. J. Artif. Organs**, **13:293-9**, 1990.

- KHOKHAR, A.M. & SLATER, J.D.H. - Increased renal excretion of arginine-vasopressin during mild hydropenia in young men with mild essential benign hypertension. **Clin. Sci. Mol. Med.**, **51**:S691-4, 1976. [Suppl.]
- KIRKLIN, J.K.; WESTABY, S.; BLACKSTONE, E.H.; KIRKLIN, J.W.; CHENOWETH, D.E.; PACIFICO, A.D. - Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. **Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **86**:845-57, 1983.
- KIRKLIN, J.K. - Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. **Ann. Thorac. Surg.**, **51**:529-31, 1991.
- KNIGHT, A.; FORSLING, M.; TREASURE, T.; AVELING, W.; LOH, L.; STURRIDGE, M.F. Changes in plasma vasopressin concentration in association with coronary artery surgery or thymectomy. **Br. J. Anaesth.**, **58**:1273-7, 1986.
- KONO, K.; PHILBIN, D.M.; COGGINS, C.H.; MOSS, J.; ROSOW, C.E.; SCHNEIDER, R.C.; SLATER, E.E. - Renal function and stress response during halothane or fentanyl anesthesia. **Anaesth. Analg.**, **60**:552-6, 1981.
- KRAFT, W.; GREENBERG, H.E.; WALDMAN, S.A. - Paradoxical hypotension and bradycardia after intravenous arginine vasopressin. **Clin. Pharmacol.**, **38**:283-6, 1998.
- KROGH, A. & REHBERG, P.B. - Sur l'influence de l'hypophyse sur la tonicité des capillaires. **Proc. Physiol. Soc.**:461-3, 1922.
- KROSS, J.; DRIES, D.J.; KUMAR, P.; BAKHOS, M.; MATHRU, M. - Atrial natriuretic peptide may not play a role in diuresis and natriuresis after cardiac operations. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **103**:1168-71, 1992.

- KUAN, P.; MESSENGER, J.C.; ELLESTAD, M.H. - Transient central diabetes insipidus after aortocoronary bypass operations. **Am. J. Cardiol.**, **52**:1181-3, 1983.
- KUITUNEN, A.; HYNYNEN, M.; SALMENPERA, M.; RASI, V.; JARVINEN, A.; SCHEININ, M.; NEUVONEN, P.J.; FYHRQUIST, F. - Anaesthesia affects plasma concentrations of vasopressin, von Willebrand factor and coagulation factor VIII in cardiac surgical patients. **Br. J. Anaesth.**, **70**:173-80, 1993.
- LAMARRE, P.; PERREAULT, B.; LESUR, O. - Vasopressin and blood pressure support for pancreatitis-induced systemic inflammatory response syndrome with circulatory shock. **Pharmacotherapy**, **21**:506-8, 2001.
- LANDRY, D.W.; LEVIN, H.R.; GALLANT, E.M.; ASHTON, R.C.; SEO, B.A.S.; D'ALESSANDRO, B.A.D.; OZ, M.C.; OLIVER, J.A. - Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. **Circulation**, **95**:1122-5, 1997a.
- LANDRY, D.W.; LEVIN, H.R.; GALLANT, E.M.; ASHTON, R.C.; SEO, B.A.S.; D'ALESSANDRO, B.A.D.; OZ, M.C.; OLIVER, J.A. - Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. **Crit. Care Med.**, **25**:1279-82, 1997b.
- LANDRY, D.W. & OLIVER, J.A. - The pathogenesis of vasodilatory shock. **N. Engl. J. Med.**, **345**:588-95, 2001.
- LAUSON, H.D. - The problem of estimating the rate of secretion of antidiuretic hormone in man. **Am. J. Med.**:135-56, 1951.

- LEHOT, J.J.; VILLARD, J.; PIRIZ, H.; PHILBIN, D.M.; CARRY, P.Y.; GAUQUELIN, G.; CLAUSTRAT, B.; SASSOLAS, G.; GALLIOT, J.; ESTANOVE, S. - Haemodynamic and hormonal responses to hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. **J. Cardiothorac. Vasc. Anaesth.**, **6**:132-9, 1992.
- LENG, G.; DYBALL, R.E.; LUCKMAN, S.M. - Mechanisms of vasopressin secretion. **Horm. Res.**, **37**:33-8, 1992.
- LEVINE, F.H.; PHILBIN, D.M.; KONO, K.; COGGINS, C.H.; EMERSON, C.W.; AUSTEN, W.G.; BUCKLEY, M.J. - Plasma vasopressin levels and urinary sodium excretion during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow. **Ann. Thorac. Surg.**, **32**:63-7, 1981.
- LEVINE, J.P.; STELNICKI, E.; WEINER, H.L.; BRADLEY, J.P.; MCCARTHY, J.G. - Hyponatremia in the post operative craniofacial pediatric patient population: a connection to cerebral salt wasting syndrome and management of the disorder. **Plast. Reconstr. Surg.**, **108**:1501-8, 2001.
- LIARD, J.F. - Atropine potentiates the pressor effect of arginine vasopressin in conscious dogs. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, **6**:867-71, 1984.
- MANNING, M. & SAWYER, W.H. - Synthesis and receptor specificities of vasopressin antagonists. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, **8**:S29-35, 1986. [Suppl.]
- MARTÍ, F.; MUÑOZ, J.; PEIRÓ, M.; BERTRAN, E.; FERRÁN, C.; OCTAVIO, C.; GARCÍA, J.; RUEDA, F. - Higher cytotoxic and increased levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in patients undergoing cardiopulmonary bypass. **Am. J. Hemat.**, **49**:237-9, 1995.

MATURI, M.F.; MARTIN, S.E.; MARKLE, D.; MAXWELL, M.; BURRUS, C.R.; SPEIR, E.; GREENE, R.; RO, Y.M.; VITALE, D.; GREEN, M.V.; GOLDSTEIN, S.R.; BACHARACH, S.L.; PATTERSON, R.E. - Coronary vasoconstriction induced by vasopressin. Production of myocardial ischemia in dogs by constriction of nondiseased small vessels. **Circulation**, **83**:2111-21, 1991.

McVICAR, A. J. Dose-response effects of pressor doses of arginine vasopressin on renal hemodynamics in the rat. **J. Physiol.**, **404**: 535-46, 1988.

MEDINA, P.; ACUÑA, A.; MARTÍNEZ-LEÓN, J.B.; OTERO, E.; VILA, J.M.; ALDASORO, M.; LLUCH, S. - Arginine vasopressin enhances sympathetic constriction through the V1 vasopressin receptor in human saphenous vein. **Circulation**, **97**:865-70, 1998.

MILTENBERGER, F.W. & MORAN, W.H.- Peripheral blood levels of vasopressin (ADH) during surgical procedures. **Surgical Forum**, **14**:54-5, 1963.

MOAT, N.E.; SHORE, D.F.; EVANS, T.W. - Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory peptides. **Eur. J. Cardiothorac. Surg.**, **7**:563-73, 1993.

MÖHRING, J.; MÖHRING, B.; PETRI, M.; HAACK, D. - Vasopressor role of ADH in the pathogenesis of malignant DOC hypertension. **Am. J. Physiol.**, **232**:F260-9, 1977.

MÖHRING, J.; KOHRS, G.; MÖHRING, B.; PETRI, M.; HOMSY, E.; HAACK, D. - Effects of prolonged vasopressin treatment in Brattleboro rats with diabetes insipidus. **Am. J. Physiol.**, **234**:F106-11, 1978.

MÖHRING, J.; GLANZEN, K.; MACIEL, J.A.; DÜSING, R.; HRAMER, H.J.; ARBOGAST, R.; KOCH-WESER, J. - Greatly enhanced pressor response to

antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, **2**:367-76, 1980.

MÖHRING, J.; KINTZ, J.; SCHOUN, J.; McNEILL, R.J. - Pressor responsiveness and cardiovascular reflex activity in spontaneously hypertensive and normotensive rats during vasopressin infusion. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, **3**:948-57, 1981.

MONOS, E.; KOLTAY, E.; KOVÁCH, A .G.B. - Adrenal blood flow and corticosteroid secretion. III. Effect of vasopressin on blood circulation and corticosteroid secretion in the dog, before and after acute hypophysectomy. **Acta Physiol. Acad. Sc. Hung.**, **31**:149-57, 1967.

MORALES, D.L.S.; MADIGAN, J.; CULLINANE, S. - Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. **Circulation**, **100**:226-9, 1999.

MORALES, D.L.S.; GREG, D.; HELMAN, D.N.; WILLIAMS, M.R.; NAKA, Y.; LANDRY, D.W.Jr.; OZ, M.C. - Arginine-vasopressin in the treatment of 50 patients with postcardiotomy vasodilatory shock. **Ann. Thorac. Surg.**, **69**:102-6, 2000.

MORAN, W.H.; MILTENBEGGER, F.W.; SHUAYB, W.A.; ZIMMERMAN, B. - The relationship of antidiuretic hormone to surgical stress. **Surgery**, **56**:99-108, 1964.

MOREIRA, A.C. - Radioimunoensaio da vasopressina: montagem e padronização. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, **39**:54, 1995.

- NIELSEN, S. & KNEPPER, MA. Vasopressin activates collecting duct urea transporters and water channels by distinct physical process. **Am. J. Physiol.**, **265**: F204-13, 1993.
- OLIVER, G. & SCHÄFER, E.A.S. - On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. **J. Physiol. Lond.**, **18**:277-9, 1895.
- OVERAND, P.T. & TEPLY, J.F. - Vasopressin for the treatment of refractory hypotension after cardiopulmonary bypass. **Anesth. Analg.**, **86**:1207-9, 1998.
- PHILBIN, D.M.; COGGINS, C.H.; WILSON, N.; SOKOLOSKI, J. - Antidiuretic hormone levels during cardiopulmonary bypass. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **73**:145-8, 1977.
- PHILBIN, D.M. & COGGINS, C.H. - Plasma vasopressin levels during cardiopulmonary bypass with and without profound hemodilution. **Can. Anaesth. Soc. J.**, **25**:282-5, 1978.
- PHILBIN, D.M.; LEVINE, F.H.; EMERSON, C.W.; COGGINS, C.H.; BUCKLEY, M.J.; AUSTEN, W.G. - Plasma vasopressin levels and urinary flow during cardiopulmonary bypass in patients with valvular heart disease: effect of pulsatile flow. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **78**:779-83, 1979.
- PHILBIN, D.M.; LEVINE, F.H.; KONO, K.; COGGINS, C.H.; MOSS, J.; SLATER, E.E.; BUCKLEY, M.J. - Attenuation of stress response to cardiopulmonary bypass by additional pulsatile flow. **Circulation**, **64**:808-12, 1981.
- PIPIEN, I.; MEBAZAA, A.; GALEN, F.X.; TENENHAUS, D.; COUSIN, M.T. - Natriuresis and atrial natriuretic factors during extracorporeal circulation for cardiac surgery. **Can. Anaesthesiol.**, **43**:343-50, 1995.

- QUILLEN, E.W. Jr. & COWLEY, A.W. Jr. Influence of volume changes on osmolality- vasopressin relationships in conscious dogs. **Am. J. Physiol.**, **244**: H73-9, 1983.
- RAISZ, L.G.; McNEELY, W.F.; SAXON, L. - Studies on the renal concentrating mechanism. I. Role of vasopressin. **J. Lab. Clin. Med.**, **52**:437-45, 1958.
- RAYMOND, J.R. - Hereditary and acquired defects in signaling through the hormone-receptor-G protein complex. **Am. J. Physiol.**, **266**:F163-74, 1994.
- REID, I.A. - Role of vasopressin deficiency in the vasodilation of septic shock. **Circulation**, **95**:1108-10, 1997. [Editorial]
- RENAUD, L.P. - CNS pathways mediating cardiovascular regulation of vasopressin. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, **23**:157-60, 1996.
- ROBERTSON, G.L.; SHELTON, R.L.; ATHAR, S. The osmoregulation of vasopressin. **Kidney Int.**, **10**: 25-37, 1976.
- ROBINSON, A.D. & FITZSIMMONS, M.G. - Vasopressin homeostasis: coordination of synthesis, storage and release. **Regul. Pept.**, **45**:225-30, 1993.
- ROBINSON, R.O. & PAGLIERO, K.M. - Polyuria after cardiac surgery. **Br. Med. J.**, **3**:265-6, 1970.
- ROZENFELD, V. & CHENG, J.W.M. - The role of vasopressin in the treatment of vasodilation in shock states. **Ann. Pharmacother.**, **34**:250-4, 2000.
- SACHS, H. - Biosynthesis and release of vasopressin. **Am. J. Med.**, **42**:687-700, 1967.

- SAWYER, W.H. - Evolution of antidiuretic hormones and their functions. **Am. J. Med.**, **42**:679-86, 1967.
- SAWYER, W.H. & MANNING, M. - The use of antagonists of vasopressin in studies of its physiological functions. **Federation Proc.**, **44**:78-80, 1985.
- SCHAFF, H.V.; MASHBURN, J.P.; McCARTHY, P.M.; TORRES, E.J.; BURNETT, J.C. Natriuresis during and early after cardiopulmonary bypass: relationship to atrial natriuretic factor, aldosterone, and antidiuretic hormone. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **98**(pt2):979-86, 1989.
- SCHRIER, R.W. & ABRAHAM, W.T. - Hormones and hemodynamics in heart failure. **N. Eng. J. Med.**, **341**:577- 85, 1999.
- SCHARRER, E. & SCHARRER, B. – Hormones produced by neurosecretory cells. **Rec. Progr. Hormone Res.**, **10**:183, 1954.
- SCHIER, R.W.; BERL, T.; ANDERSON R.J. - Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. **Am. J. Physiol.**, **236**: F321-32, 1979.
- SEHESTED, J.; WACKER, B.; FORSSMANN, W.G.; SCHMITZER, E. - Natriuresis after cardiopulmonary bypass: relationship to urodilatin, atrial natriuretic factor, antidiuretic hormone, and aldosterone. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **114**:666-71, 1997.
- SHANNON, J.A. - Control of the renal excretion of water. II. The rate of liberation of the posterior pituitary antidiuretic hormone in the dog. **J. Exper. Med.**, **75**:387, 1942.
- SHARE, L. - Vasopressin, its bioassay and the physiological control of its release. **Am. J. Med.**, **42**:701-12, 1967.

SHARE, L. - Role of vasopressin in cardiovascular regulation. **Physiol. Reviews**, **68**:1248-84, 1988.

SHIMAMOTO, K. & MIYAHARA, M. - Effect of norepinephrine infusion on plasma vasopressin levels in normal human subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **43**:201-4, 1976.

SIMPSON, P. & FORSLING, M. - The effects of halothane on plasma vasopressin during cardio-pulmonary bypass. **Clin. Endocrinol. (Oxf.)**, **7**:33-9, 1977.

SLOGOFF, S. & KEATS, A.S. - Randomized trial of primary anaesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. **Anesthesiology**, **70**:179-88, 1989.

TAKEUCHI, M.; MORITA, K.; IWASAKI, T.; TODA, Y.; OE, K.; TAGA, N.; HIRAKAWA, M. - Significance of adrenomedullin under cardiopulmonary bypass in children during surgery for congenital heart disease. **Acta. Med. Okayama**, **55**:245-52, 2001.

TAMAKI, T.; KIYOMOTO, K.; HE, H. - Vasodilation induced by vasopressin V2 receptor stimulation in afferent arterioles. **Kidney Int.**, **49**: 722-9, 1996.

TAN, C.K.; GLISSON, S.N.; EL-ETR, A.A.; RAMAKRISHNAIAH, K.B. - Levels of circulating norepinephrine and epinephrine before, during and after cardiopulmonary bypass in man. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **71**:928-31, 1976.

THAKER, U.; GEARY, V.; CHALMERS, P.; SHEIKH, F. - Low systemic vascular resistance during cardiac surgery: case reports, brief review, and management with angiotensin II. **J. Cardiothorac. Anaesth.**, **4**:360-3, 1990.

- THIBONNIER, M. - Vasopressin and blood pressure. **Kid. Int.**, **34**:S52-6, 1988. [Suppl. 25]
- THIBONNIER, M.; PRESTON, J.A.; DULIN, N. - The human V3 pituitary vasopressin receptor: ligand binding profile and density-dependent signaling pathways. **Endocrinology**, **138**:4109-22, 1997.
- TONNESEN, E.; CHRISTENSEN, V.B.; TOFT, P. - The role of cytokines in cardiac surgery. **International J. Cardiol.**, **53**:S1-10, 1996. [Suppl.]
- TRIPPODO, N.C. - Total circulatory capacity in the rat. Effects of epinephrine and vasopressin on compliance and unstressed volume. **Circ. Res.**, **49**:923-31, 1981.
- TRUMAN, K.J.; MCCARTHY, R.J.; SPIESS, B.D.; De VALLE, M.; DABIR, R.; IVANKOVICH, A.D. - Does choice of anesthetic agent significantly affect outcome after coronary surgery? **Anesthesiology**, **70**:189-98, 1989.
- VERNEY, E.B. - The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. **Proc. Roy. Soc. Lond. B****135**:25-106, 1947.
- VERRIER, E.D. & BOYLE, E.M. - Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. **Ann. Thorac. Surg.**, **62**:915-22, 1996.
- VERRIER, E.D. & MORGAN, E.N. - Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. **Ann. Thorac. Surg.**, **66**:S17-9, 1998. [Suppl.]
- VIINAMAKI, O.; NUUTINEN, L.; HANHELA, R.; KARINEN, J.; PEKKARINEN, A.; HIRVONEN, J. - Plasma vasopressin levels during and after cardiopulmonary bypass in man. **Med. Biol.**, **64**:289-92, 1986.

WALTER, R.; RUDINGER, J.; SCHWARTZ, I.L. - Chemistry and structure-activity relations of the antidiuretic hormones. **Am. J. Med.**, **42**:653-77, 1967.

WALTER, R.S.C.; MEHTA, P.K.; BOONJARERN, S. - Conformation considerations of vasopressin as a guide to development of biological probes and therapeutic agents. In: ANDREOLI, T.E., GRANTHAM, J.J.; RECTOR, F.C., [ed.]. **Disturbances in body fluid osmolality**. Bethesda, MD: American Physiologic Society; 1977. p.1-36.

WAN, S.; LeCLERC, J.L.; VINCENT, J.L. - Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. **Chest**, **112**:676- 692, 1997.

WANG, B.C.; SHARE, L.; CROFTON, J.T.; KIMURA, T. - Effect of intravenous and intracerebroventricular infusion of hypertonic solutions on plasma and cerebrospinal fluid vasopressin concentrations. **Neuroendocrinology**, **34**:215-21, 1982.

WEINSTEIN, H.; BERNE, R.M.; SACHAS, H. - Vasopressin in blood: effect of hemorrhage. **Endocrinology**, **66**: 712-8, 1960.

WENZEL, V. & LINDNER, K.H. - Employing vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock as a lifesaving vasopressor. **Cardiovasc. Res.**, **51**:529-41, 2001.

WILSON, M.F. & BRACKETT, D. - Release of vasoactive hormones and circulatory changes in shock. **Circulatory Shock**, **11**:225-34, 1983.

WOODS, W.G.A.; FORSLING, M.L.; Le QUESNE, L.P. - Plasma arginine vasopressin levels and arterial pressure during open heart surgery. **Br. J. Surg.**, **76**:29-32, 1989.

WU, W.H.; ZBUZEK, V.K.; BELLEVUE, C. - Vasopressin release during cardiac operation. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **79**:83-90, 1980.

YAMASHITA, M.; ISHIHARA, H.; KUDO, M.; MATSUKI, A.; OYAMA, T. – Plasma vasopressin response to extracorporeal circulation in children. **Acta. Anaesthesiol. Scand.**, **28**:331-3, 1984.

ZABBO, A.; MONTIE, J.E.; ORLOWSKI, J.P. - Excessive antidiuretic hormone secretion after radical cystectomy. **J. Urol.**, **133**:789-91, 1985.

ZERBE, R.L.; HENRY, D.P.; ROBERTSON, G.L. - Vasopressin response to orthostatic hypotension. Etiologic and clinical implications. **Am. J. Med.**, **74**:265-71, 1983.

Anexos

X



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

☒ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas-S.P.
☎ (019) 289.3749 ou 7232
(019) 289.3114 fax
☐ barbie@turing.unicamp.br

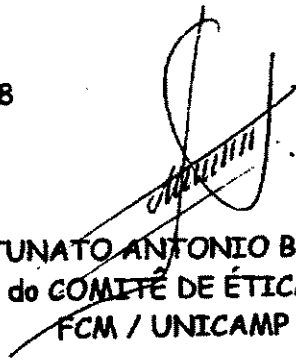
PARECER: Nº 058/98

**PESQUISA: NÍVEIS DE ARGININA VASOPRESSINA NO PÓS-OPERATÓRIO DE
CIRURGIA CARDÍACA**

PESQUISADOR: Dra. Edna Freitas Martins

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores, aprova a pesquisa supracitada bem como o Consentimento Pós-Informação por estarem contempladas as Resoluções 196/96 e 251/97.

CEP/FCM, 26/06/98


Prof. Dr. FORTUNATO ANTONIO BADAN PALHARES
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(GRUPO CONTROLE)**

NOME DO PROJETO: Níveis de arginina-vasopressina no pós-operatório de cirurgia cardíaca

RESPONSÁVEIS: Dra. Edna Freitas Martins
Prof. Dr. Sebastião Araújo
Profª. Drª. Desanka Dragosavac
Profª. Drª. Margaret de Castro

Você está sendo convidado a participar de um trabalho de pesquisa, que será desenvolvido neste HC-UNICAMP, cujos detalhes lhe serão fornecidos a seguir.

JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

Eventualmente, no pós-operatório de cirurgia cardíaca, pode haver o aparecimento de uma resposta inflamatória mais acentuada e variável de indivíduo para indivíduo. Esta resposta inflamatória é muito semelhante à que ocorre por ocasião de infecções como resfriados, dores de garganta ou pneumonia, constituindo-se de febre, aumento das frequências cardíaca e respiratória, além de aumento dos glóbulos brancos do sangue.

Na maioria das vezes, este processo inflamatório resolve-se dentro de 72 horas. Ocasionalmente, essa inflamação pode ser mais acentuada e acompanhar-se de hipotensão (queda da pressão arterial), que necessitará de tratamentos específicos com soros ou medicamentos, rotineiramente já utilizados nesses casos.

Dentre vários hormônios que o organismo secreta, existe um, chamado de Arginina-Vasopressina, que é bastante importante no controle da pressão arterial em situações de estresse, como no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Sabe-se que em situações de infecções graves, com queda importante da pressão arterial, tal hormônio costuma estar abaixo dos níveis que seriam considerados normais para esses casos. No pós-operatório de cirurgia cardíaca, ainda não se encontra bem estabelecido qual é o comportamento desse hormônio.

Dessa forma, o objetivo de nossa pesquisa é avaliar os níveis sanguíneos de vasopressina em pacientes de pós-operatório de cirurgia cardíaca, nas primeiras 72 horas de evolução, procurando correlacioná-los com a presença e a gravidade das alterações cardiocirculatórias (queda da pressão arterial) decorrentes da resposta inflamatória que se segue à cirurgia.

PROCEDIMENTOS EXTRAS A QUE VOCÊ SERÁ SUBMETIDO AO PARTICIPAR DESTA PESQUISA:

Você fará parte do grupo controle composto por indivíduos normais, de ambos os sexos, idade maior que 18 anos e ausência de gravidez. Vinte e cinco (25) ml de sangue serão colhidos, pela manhã, em jejum, para dosagem de AVP, glicemia, eletrólitos, uréia, creatinina, lactato e osmolaridade plasmática. Para a coleta das amostras será feita uma punção venosa em seus braços ou mãos, o que poderá ocasionar-lhe uma pequena dor local ou o aparecimento de discretos hematomas, sem outros riscos importantes.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

Não haverá nenhum benefício direto para você durante esta pesquisa. Porém, os resultados deste trabalho poderão trazer informações importantes para se aprimorar o tratamento de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e que evoluam com síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

OUTRAS INFORMAÇÕES:

- 1) Você tem a garantia de receber qualquer informação adicional ou esclarecimentos que julgar necessários, a qualquer tempo do estudo.
- 2) As informações obtidas pelo estudo serão estritamente confidenciais, estando garantida a sua privacidade e seu anonimato na apresentação ou publicação dos resultados.
- 3) Você tem o direito de obter informações sobre os resultados dos exames que foram colhidos, a qualquer tempo do estudo.
- 4) Não haverá compensações financeiras, nem também qualquer tipo de custo adicional para você, ao participar deste estudo.

Tendo lido, compreendido e estando suficientemente esclarecido sobre os propósitos dos estudo a que fui convidado a participar, eu

.....

....., idade, RG

endereço.....

.....

.....

.....HC, concordo com o presente termo de consentimento pós-informação, datando e assinando abaixo.

...../...../.....

.....

.....
Dr^a. Edna Freitas Martins
CRM: 89585 TEL:3788-7830

.....
Prof. Dr. Sebastião Araújo
CRM: 31631 TEL: 3788-7830

.....
Prof^a. Dr^a. Desanka Dragosavac
CRM: 86.189 TEL: 3788-7830

.....
Prof^a. Dr^a. Margaret de Castro
CRM: TEL: 3788-7064

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FCM-UNICAMP- TELEFONE: 3788-8936

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(GRUPO ESTUDO)**

NOME DO PROJETO: Níveis de arginina-vasopressina no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

RESPONSÁVEIS: Dra. Edna Freitas Martins
Prof. Dr. Sebastião Araújo
Prof^a. Dr^a. Desanka Dragosavac
Prof^a. Dr^a. Margaret de Castro

Você está sendo convidado a participar de um trabalho de pesquisa, que será desenvolvido neste HC-UNICAMP, cujos detalhes lhe serão fornecidos a seguir.

JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

Eventualmente, no pós-operatório de cirurgia cardíaca, como a que você será submetido, pode haver o aparecimento de uma resposta inflamatória mais acentuada e variável de indivíduo para indivíduo. Esta resposta inflamatória é muito semelhante à que ocorre por ocasião de infecções como resfriados, dores de garganta ou pneumonia, constituindo-se de febre, aumento das frequências cardíaca e respiratória, além de aumento dos glóbulos brancos do sangue.

Na maioria das vezes, esse processo inflamatório resolve-se dentro de 72 horas. Ocasionalmente, essa inflamação pode ser mais acentuada e acompanhar-se de hipotensão (queda da pressão arterial), que necessitará de tratamentos específicos com soros ou medicamentos, rotineiramente já utilizados nesses casos.

Dentre vários hormônios que o organismo secreta, existe um, chamado de Arginina-Vasopressina, que é bastante importante no controle da pressão arterial em situações de estresse, como no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Sabe-se que em situações de infecções graves, com queda importante da pressão arterial, tal hormônio costuma estar abaixo dos níveis que seriam considerados normais para esses casos. No pós-operatório de cirurgia cardíaca ainda não se encontra bem estabelecido qual é o comportamento desse hormônio.

Dessa forma, o objetivo de nossa pesquisa é avaliar os níveis sanguíneos de vasopressina em pacientes de pós-operatório de cirurgia cardíaca, nas primeiras 72 horas de evolução, procurando correlacioná-los com a presença e a gravidade das alterações

cardiocirculatórias (queda da pressão arterial) decorrentes da resposta inflamatória que se segue à cirurgia.

PROCEDIMENTOS EXTRAS A QUE VOCÊ SERÁ SUBMETIDO AO PARTICIPAR DESTA PESQUISA:

Para a dosagem da vasopressina, que será acompanhada da dosagem de outros elementos do seu sangue (glicose, sódio, potássio, uréia, creatinina, osmolaridade plasmática e urinária e lactato), será necessária a coleta de 30 ml de sangue venoso, a cada vez, nos seguintes tempos: quando da coleta dos exames pré-operatórios na enfermaria, logo antes da indução da anestesia, ao final da circulação extracorpórea (fim da cirurgia), 2h, 6h, 12h, 24h, 48h e 72h após o término do procedimento cirúrgico.

Sempre que possível, essas amostras de sangue serão colhidas de um cateter que já esteja previamente colocado em sua veia, como parte dos cuidados durante a cirurgia cardíaca. Eventualmente, poderá ser necessária a punção de uma veia de seus braços ou mãos para realizar tal coleta, o que poderá ocasionar-lhe uma pequena dor local ou o aparecimento de discretos hematomas, sem outros riscos importantes.

Você não será submetido a nenhum outro procedimento diferente dos habitualmente já padronizados para os casos de cirurgia cardíaca, além dos necessários para este estudo e já citados acima.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

Não haverá nenhum benefício direto para você durante esta pesquisa. Porém, os resultados deste trabalho poderão trazer informações importantes para se aprimorar o tratamento de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e que evoluam com síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

OUTRAS INFORMAÇÕES:

- 1) Você tem a garantia de receber qualquer informação adicional ou esclarecimentos que julgar necessários, a qualquer tempo do estudo.
- 2) A recusa em participar do estudo não lhe trará qualquer prejuízo no tratamento, e você estará livre para deixar o estudo a qualquer tempo, mesmo que você tenha consentido em participar do mesmo inicialmente.

- 3) As informações obtidas pelo estudo serão estritamente confidenciais, estando garantidos a sua privacidade e seu anonimato na apresentação ou publicação dos resultados.
- 4) Você tem o direito a obter informações sobre os resultados dos exames que foram colhidos, a qualquer tempo do estudo.
- 5) Não haverá compensações financeiras, nem também qualquer tipo de custo adicional para você, ao participar deste estudo.

Tendo lido, compreendido e estando suficientemente esclarecido sobre os propósitos do estudo a que fui convidado a participar, eu

.....
....., idade, RG
endereço.....

.....HC, concordo com o
presente termo de consentimento pós-informação, datando e assinando
abaixo.

...../...../.....

.....

.....
Dr^a. Edna Freitas Martins
CRM: 89585 TEL: 3788-7830

.....
Prof. Dr. Sebastião Araújo
CRM: 31631 TEL: 3788-7830

.....
Prof^a. Dr^a. Desanka Dragosavac
CRM: 86.189 TEL: 3788-7830

.....
Prof^a. Dr^a. Margaret de Castro
CRM: TEL: 3788-7064

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FCM-UNICAMP- TELEFONE:3788-8936.

NUM.	HC	SEXO	IDADE	Na+	K+	Osmolser	Ureia	Creat.	Lactato	Glicemia	Hemogl.	Hemat.	Leuco.	Seg.	Bast.	Inf.	Mon.	Meta	Mielo	AVP
1	2977338	F	38	140	3,9	279	34	0,6	1,3	98	13,4	39,7	7550	54,1	0	32,7	8,1	0	0	2
2	4776584	F	37	138	3,3	280	26	0,58	1	91	11,9	34,9	6840	64,9	0	22,3	7,9	0	0	2,4
3	6246759	F	29	137	4	275	29	0,66	0,9	82	12,8	36,2	7420	63,6	0	21,3	8,9	0	0	2
4	6589440	F	26	138	4,1	278	42	0,72	0,8	86	12,1	36,4	7320	68	0	19	9	0	0	3,5
5	6338693	F	45	137	4,1	276	36	0,6	0,9	85	7,9	26,5	4550	52	0	34,9	8,7	0	0	2,47
6	6589468	F	23	138	3,7	274	25	0,71	0,8	85	12,7	37,4	5130	44,1	0	39,4	9,2	0	0	1,8
7	3141904	M	33	141	3,6	282	39	0,78	1,6	83	14	41	5190	54	0	34	9,6	0	0	2,2
8	6236748	F	27	140	3,6	276	23	0,71	1,7	80	12	38,2	4860	60,4	0	23,9	8,9	0	0	2,4
9	3559901	F	33	138	3,9	274	16	0,64	1,1	73	11	35	4770	54	0	33	7,2	0	0	3,25
10	5728930	F	40	139	4,1	280	20	0,62	1,3	105	14,6	43,8	5970	67,3	0	23,3	7,2	0	0	2,2
11	6595152	F	21	137	3,7	281	27	0,6	0,7	81	12,2	36,4	7160	64,3	0	25,9	7,5	0	0	2,2
12	23373	F	45	140	3,6	300	33	0,61	1,1	88	11,2	32,8	4850	48,5	0	37,4	9,9	0	0	1
13	4570100	M	43	140	3,6	285	49	0,85	1,3	90	14,1	40,7	4380	42,9	0	44,6	8,6	0	0	0,5
14	5428790	F	30	140	3,7	282	29	0,63	1,3	84	13,1	38,4	5330	49,1	0	35,5	7,4	0	0	1,9
15	6594510	F	31	136	3,7	279	60	0,7	0,8	84										3,3
16	6079039	M	28	137	4,1	283	37	0,9	0,9	88										5,2
17	5439193	M	27	140	3,7	290	45	0,85	0,9	85	13,2	38,5	6900	50	0	33,5	8,4	0	0	0,67
18	6604042	M	31	139	3,6	291	43	0,93	1,5	85	15,9	45,3	6500	49,6	0	39,4	6,6	0	0	1,87
19	6606476	M	27	141	3,5	285	32	0,84	1,7	92										1,58
20	5922453	M	28	138	3,8	281	32	0,77	1,3	80										1,87
21	6555627	M	26	132	3,5	270	28	0,73	1,8	86	14,9	42,7	5640	46,4	0	42,5	7,9	0	0	1,7
22	7005299	M	37	131	3,6	271	37	0,81	1,05	87	14,7	42,7	7160	73,5	0	15,5	9,1	0	0	1,7
23	7019690	M	26	136	3,7	268	41	0,73	0,9	96	14,9	42,9	4680	53,8	0	33,6	8,3	0	0	1,4
24	7023687	M	30	140	3,6	274	37	0,91	1,1	90	14,2	39,7	6650	48,1	0	39,9	9,5	0	0	3,9
25	7025811	M	27	141	3,8	270,7	29	0,72	1,5	97	14,1	40,8	4380	50,2	0	36,9	9,8	0	0	2,6
26	5891458	M	26	137	3,8	268,2	28	0,75	1,1	82	13,2	38,6	5430	50,6	0	35,1	8	0	0	0,5
27	6968038	M	26	137	3,5	272	28	0,81	1,3	81	15,5	43	6070	63,9	0	28,5	6	0	0	2,4
28	7043186	M	45	140	3,6	277	53	0,94	1,6	102	14,3	42,4	9680	52,8	0	33,2	5,9	0	0	0,4
29	7049396	M	25	136	3,8	280	31	0,79	1,1	98	15,2	44,1	6120	52,4	0	35,9	8,5	0	0	3,8
30	7052319	M	25	140	3,9	274	28	0,72	1,8	75	15,3	43,6	4420	50	0	38,1	10,1	0	0	4

Numero	HC	SEXO	IDADE	DIAGNOST.	CIRURGIA	PASIST	PADIAST	PAM	Delta PP	FC	T	pH	PaO2	PaCO2	HCO3	BE	SaO2	PaO2/FiO2	Na+	K+	Osmolser	UREIA	CREATININA	Hb*
100	722189	M	29	IAoG+IMIL	TV	110	50	70	60	78	36,9	7,43	69,3	34,4	22,5	-0,7	94,3	330	143	3,9	283	24	0,76	
102	6599247	F	58	ICO	RM	100	70	80	30	76	36,1	7,44	70	37,1	24,8	1,3	94,1	333	140	3,6	282	40	0,75	
103	1830909	F	46	IMI	TV	130	80	96,7	50	80	36,2	7,41	75,7	37	23,3	-0,4	94,4	360,5	134	3,1	279	18	0,68	
106	6498057	M	73	ICO	RM	130	80	96,7	50	60	36,1	7,38	77,8	35,7	20,9	-3,1	95,1	370	141	4,2	288	61	1,53	
109	6480852	M	47	EMIG+IAoM	TV	100	70	80	30	76	36,6	7,48	75,5	31,2	23,5	1,1	95,7	359,5	136	3,3	293	46	0,74	
112	2781979	M	25	IAoG	TV	120	40	66,7	80	82	36,6	7,39	44,4	37,9	23,3	-0,9	80,9	211,4	142	4	279	13	0,79	
113	3562801	F	37	IMIG+ICO	OUTROS	110	60	76,7	50	72	36,1	7,44	68,8	41,3	28,4	4,2	94,3	318	138	3,7	279	23	0,77	
116	4805064	M	67	IAoG+EAICO	OUTROS	160	80	106,6	80	68	36,6	7,47	78,4	31	23,2	0,9	96,7	373,3	142	3,8	288	35	0,95	
117	6600252	M	38	IAoG+IMIL	TV	110	60	76,7	50	72	36,2	7,43	100,3	34,2	22,7	-0,5	97,6	477,6	135	3,6	280	37	0,71	
118	6722656	M	52	ICO	RM	110	90	96,7	20	84	36,7	7,43	70,3	39,3	26,2	2,5	93,4	334,8	128	4,2	280	22	0,79	
121	539641	F	52	EMIG	TV	100	60	73,3	40	72	36,2	7,43	46,1	36,9	24,6	0,8	84,4	219,5	140	4,1	285	35	0,79	
122	1284423	F	38	EMIG	TV	130	80	96,6	50	60	34,7	7,44	69,3	33,6	23,3	-0,5	95,6	330	136	3,6	273	18	0,73	
124	6381464	M	53	ICO	RM	150	90	110	60	92	36,5	7,45	74,7	36	25,1	1,8	97,4	355,7	148	3,8	290	48	1,1	
125	6491037	M	52	EAoG	TV	130	90	103,3	40	64	36,4	7,44	66,8	37,1	25,4	1,7	94,3	318,1	134	3,8	283	19	0,94	
126	6287680	F	55	ICO	RM	130	90	103,3	40	90	36,4	7,4	70,8	43,7	27,1	2,3	94,3	337,1	132	3,9	280	30	0,79	
128	6790821	M	70	ICO	RM	170	80	110	90	80	35,9	7,4	63,9	37,7	23,4	-0,9	93,3	304,3	130	4,1	277,2	33	0,95	
130	6791522	M	57	IMIG	TV	100	60	73,3	40	80	36,8	7,51	65	35,2	28,5	5,8	95,2	309,5	127	3,8	251	72	1,15	
131	6790603	M	59	EAoG+IMIL	TV	120	90	100	30	64	36,3	7,42	80,4	45,1	29	4,4	96,4	382,9	133	4	271	27	1,09	
132	6849881	M	59	EAoG+IAoM	TV	90	60	70	30	64	36,1	7,45	67,4	33	22,6	-0,4	93,9	320,9	135	3,4	270	23	0,8	
133	6378873	F	35	CIA	OUTROS	90	60	70	30	92	36,7	7,42	83,1	36,1	23,5	-0,1	96,1	395,7	134	3,7	262	36	0,63	
134	4429238	M	44	EMIM	TV	110	60	76,7	50	78	36,2	7,4	54	41,9	25,9	1,2	87,7	257,1	135	3,8	263	25	0,92	
135	6813194	F	29	MIXOMA	OUTROS	110	70	83,3	40	100	37,4	7,44	69,4	35,6	24,1	0,8	93,5	330,5	136	4	266	11	0,88	
136	6455429	M	56	ICO	RM	150	90	110	60	60	36	7,55	111	26,4	23,5	2,5	97,7	528,6	133	4,7	264	39	0,81	
138	6789078	M	67	ICO	RM	120	70	86,7	50	58	35,7	7,43	79,1	38	25,2	1,1	96,4	296,2	134	4,1	273	25	0,82	
140	6616419	F	21	EMIM+IMIL	TV	120	60	80	40	68	36,4	7,43	68,8	34,2	22,5	-0,6	94,1	327,6	141	4	273	30	0,87	
142	6667579	F	47	CIA	OUTROS	120	80	93,3	40	72	35,8	7,44	57	30,8	21,4	-1,4	92,6	271,4	138	3,7	277	26	0,89	
144	4102529	M	26	TETRALOG	OUTROS	100	70	80	30	72	35,9	7,43	65,1	35,9	24,1	0,4	95,8	310	139	3,7	278	34	1,05	
145	6644804	M	71	EAoG+ICO	TV	120	65	83,3	55	68	35,9	7,43	65,1	35,9	24,1	2,9	90,8	246,2	136	4,3	288	37	0,85	
146	6294120	M	45	IMIM+EMIM	TV	130	70	90	60	64	36	7,49	51,7	33,3	25,8	2,9	97,2	319,5	137	4,1	274	39	1,15	
147	6779017	M	56	ANEURAO	OUTROS	90	60	70	30	72	36,3	7,45	67,1	39	27,5	3,7	97,2	214,7	129	4,2	247	40	1,01	
148	6660927	M	45	EMIG+ICO	OUTROS	105	55	71,7	50	100	35,8	7,48	45,1	30,5	23,2	0,8	97,8	214,7	129	4,2	247	40	1,01	
149	5787790	M	54	ICO	RM	110	70	83,3	40	72	36,3	7,45	64,3	33,9	24,4	0,6	93,4	306,2	141	3,8	272	26	0,97	
150	6491782	F	67	ICO	RM	190	80	116,7	110	72	36,3	7,45	64,3	33,9	24,4	0,6	93,4	306,2	141	3,8	268	32	1,13	
151	6471647	M	69	EAoG	TV	210	100	136,7	110	72	35,2	7,42	66,6	41,5	26,9	2,3	93,7	317,1	134	4,4	264	27	0,87	
152	6736425	M	28	EMIG	TV	110	70	83,3	40	56	36,2	7,42	66,6	41,5	26,9	2,3	93,7	317,1	134	4,4	264	27	0,87	
153	6849684	F	54	ICO	RM	120	70	86,7	50	84	36,1	7,44	70,8	40,6	27,6	3,4	95,7	297,6	140	3,9	299	46	0,85	
154	6829492	M	56	ICO	RM	180	100	126,7	80	64	36,2	7,42	62,5	38,5	25,3	1,2	93,4	297,6	140	3,9	276	37	0,87	
155	2928402	F	34	ICO	RM	130	80	96,7	50	60	35,5	7,45	58,5	32,5	23,1	-0,2	92,7	278,6	131	3,8	282	45	0,95	
157	1001055	F	45	DAoG+EMIG	TV	90	60	70	30	84	35,1	7,44	73,9	33,8	23	-0,5	95,8	351,9	132	3,9	294	66	1,04	
158	5107100	F	53	IMIG+HTG	TV	100	60	73,3	40	72	35,7	7,49	73,3	27,6	21,3	-1,1	96,7	349	127	4,4	271	40	0,86	
159	6600652	F	33	IMIG+HTG	TV	110	80	90	30	88	36,9	7,45	107	31,9	22,1	-0,8	98,7	509,5	132	3,7	268	25	0,83	
160	6700828	F	37	DMIG+ITM	TV	100	60	73,3	40	88	36,2	7,45	72,5	43	29,9	5,4	96,1	345,2	131	3,9	267	30	0,85	
161	6952926	F	67	DAoG	TV	110	80	90	30	88	36	7,43	76,7	38,6	25,2	1,5	94,8	365,2	126	4,4	274	99	1,22	
162	6831150	F	58	ICO	RM	120	70	86,7	50	76	36,2	7,38	66,3	43,9	25,8	1	92,7	315,7	129	4,1	274	30	0,82	
163	3116971	M	53	ICO	RM	190	130	150	60	80	36,4	7,41	67,2	37,2	23,3	-0,6	93,7	320	135	3,7	270	40	1,05	
164	5328718	M	38	EAoM+IAoG	TV	100	70	80	30	88	36	7,44	76,1	36,4	25	1,4	96,7	362,4	134	4,2	277	36	0,94	
165	6600393	M	37	CIA	OUTROS	130	90	103,3	40	76	36,3	7,43	81,3	37,1	24,5	0,8	97,2	387,1	135	3,6	275	32	0,94	
166	6920587	M	46	ICO	RM	110	80	90	30	60	36,2	7,43	58,7	38,2	25,7	1,8	91,6	279,5	116	4,2	233	19	0,7	
167	6829979	M	30	EMIG	TV	100	70	80	30	72	36,5	7,43	73,3	40,7	26,8	2,6	96,2	349	134	3,5	275	21	0,58	
168	6986353	F	33	CIV	OUTROS	100	70	80	30	72	36,4	7,41	41,5	41	25,9	1,5	80	197,6	134	4,1	267	30	0,84	
169	654534	F	28	IMIG+EMIL	TV	90	60	70	30	84	34,1	7,5	68,9	25,8	20,8	-1,4	97,3	328,1	134	4,7	265	34	0,73	