

Artigo de Revisão

Resposta Imunoinflamatória à Circulação Extracorpórea: Estado Atual *

Neverton Savaris TSA¹

Savaris N - Immunoinflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: An Update

KEY WORDS - SURGERY: Cardiac, cardiopulmonary bypass

Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos dos últimos anos, as doenças cardiovasculares ainda representam uma das principais causas de mortalidade nos países ocidentais¹. Estatísticas americanas demonstram que mais de 15 milhões de americanos possuem algum tipo de doença cardíaca, sendo a doença coronariana a mais prevalente¹.

Desta forma, a cirurgia cardíaca tornou-se uma terapia freqüente. Dos 25 milhões de procedimentos cirúrgicos realizados anualmente nos EUA aproximadamente 500 mil são cirurgias para correção de problemas cardíacos, sendo em 80% das vezes, procedimentos de revascularização do miocárdio^{1,2}.

A consolidação dos métodos cirúrgicos como forma de tratamento das doenças cardíacas deve-se, em parte, ao desenvolvimento das técnicas de circulação extracorpórea (CEC) que permitem ao cirurgião manter a circulação e oxigenação dos pacientes enquanto o coração é

parado, esvaziado e o reparo cirúrgico é realizado³.

Embora as cirurgias cardíacas com CEC realizadas atualmente apresentem baixas taxas de mortalidade, elas provocam profundas alterações sistêmicas decorrentes da resposta endócrino-metabólica ao estresse anestésico cirúrgico e da ativação imunoinflamatória^{4,5}.

Mais de 40 anos passaram-se desde os primeiros esforços para a criação de artifícios que permitissem a realização da CEC e, apesar disto, muitas das alterações sistêmicas produzidas por esta técnica são ainda desconhecidas³.

O objetivo desta revisão foi abordar os principais aspectos da resposta imunoinflamatória produzida pelo *bypass* cardiopulmonar, suas repercussões bioquímicas e clínicas, bem como as tentativas mais recentes de amenizar estas alterações.

RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA À CEC

A circulação extracorpórea representa uma marcada alteração da fisiologia normal. O fluxo sanguíneo não pulsátil; o trauma dos elementos sanguíneos promovido pelas bombas de rolete, filtros e aspiradores; as substâncias anormais que são incorporadas ao sangue durante a perfusão; a hipotermia e, principalmente, a exposição do sangue a superfícies não endoteliais, determinam uma resposta inflamatória sistêmica (RIS) que se manifesta clinicamente por disfunção pulmonar, renal, distúrbios da coagu-

* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS
1. Instrutor do CET do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Mestrando em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS

Apresentado em 20 de agosto de 1997

Aceito para publicação em 11 de novembro de 1997

Correspondência Dr. Neverton Savaris
Rua Laurindo, 168/ 803
90040-140 Porto Alegre, RS

lação, suscetibilidade às infecções, alteração da permeabilidade vascular e acúmulo de líquidos no interstício, leucocitose, vasoconstrição e hemólise, fazendo parte do que genericamente denomina-se de *Síndrome pós-perfusão*^{4,6,7}.

A inflamação é uma resposta protetora dos tecidos vascularizados, normalmente desenvolvida contra uma lesão tecidual, funcionando como parte de um mecanismo de defesa do hospedeiro para destruir o agente agressor e o tecido lesado⁸. Muitas formas de inflamação são exageradas em proporção ao estímulo, havendo o recrutamento por parte do sistema de amplificação humoral (SAH) de componentes do sistema imune^{8,9}.

O material estranho ao organismo (antígeno) é reconhecido pelas imunoglobulinas (anticorpos) ou por receptores dos linfócitos-T. O SAH é ativado determinando a produção de substâncias pró-inflamatórias, ditas mediadores, que causam alteração do fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade vascular, aumento da aderência dos leucócitos ao endotélio, migração de leucócitos nos tecidos e destruição do corpo estranho por estes leucócitos⁸. A destruição dos antígenos (Ag) por mecanismos imunes é mediada por componentes celulares como leucócitos polimorfonucleares, monócitos e linfócitos, que migram livremente entre os tecidos ou podem estar fixos nos tecidos sob a forma de macrófagos⁸.

Este amplo espectro da cascata inflamatória provocada pela CEC pode ser dividido didaticamente em: substâncias que desen-

cadeiam o processo inflamatório, como as anafilotoxinas derivadas da ativação do complemento; substâncias tidas como mediadores, citocinas e moléculas de adesão; e os efetores da lesão celular, radicais livres de O₂, enzimas proteolíticas e outros produtos tóxicos produzidos pelos neutrófilos ativados⁹ (quadro I).

SISTEMA DE AMPLIFICAÇÃO HUMORAL

O SAH é um complexo sistema de proteínas plasmáticas que respondem a um estímulo local com auto-perpetuação e amplificação das reações orgânicas⁴. Trata-se de um sistema fundamental na RIS promovida pelo *bypass* cardiopulmonar, sendo constituído de quatro sistemas básicos que incluem: a cascata da coagulação, a cascata fibrinolítica, o sistema calicreína e o sistema complemento^{4,6}.

O contato do sangue com as superfícies não endoteliais do circuito de CEC ativa o fator XII (fator Hageman) imediatamente após o início do *bypass* cardiopulmonar, ativando a cascata da coagulação, o sistema fibrinolítico e a calicreína. Existe uma íntima relação entre estes sistemas no processo de ativação de suas funções¹⁰⁻¹³. A bradicinina produzida pela ativação do sistema calicreína promove aumento da permeabilidade vascular e dilatação arterial. Os níveis de bradicinina permanecem elevados durante e após a cirurgia, devido à exclusão da circulação pulmonar, principal sítio de metabolização da bradicinina¹³.

Quadro I - Esquema básico do processo inflamatório e os possíveis pontos de intervenções terapêuticas

Momento	Processo Inflamatório	Terapêutica
Pré-desencadeamento		Corticóides Circuitos heparinizados
Desencadeadores	Ativação do Complemento	Aprotinina
Mediadores	Citoquinas Leucotrienos Moléculas de adesão	Ac Monoclonal anti-CD18 Bloqueio de receptores Pentoxifilina
Efetores	Ativação de PMN Enzimas proteolíticas Radicais livres de O ₂	Filtros de neutrófilos Antioxidantes

O sistema fibrinolítico ativado determina a formação dos produtos da degradação da fibrina (PDF), capazes de promover contração do músculo liso, potencialização da bradicinina e histamina, agregação plaquetária e citotoxicidade ao endotélio.

O sistema complemento é tido como um dos principais responsáveis pela RIS à CEC^{6,14}. Trata-se de um grupo de glicoproteínas circulantes que respondem às lesões traumáticas, infecções ou exposição a corpos estranhos ao organismo⁴. Sua ativação pode ocorrer em procedimentos com ou sem CEC, porém o uso de CEC está associado a uma elevação expressiva das anafilotoxinas C3a e C5a, principalmente pela via alternativa. A liberação de C5a provoca estímulo na produção de citocinas e ativação dos neutrófilos, determinando vasoconstrição, aumento da permeabilidade vascular e acúmulo de água no interstício^{6,9,14}.

O uso de protamina em cirurgias cardíacas, para antagonizar o efeito anticoagulante da heparina, também pode causar ativação do complemento pela via clássica, levando ao aumento de C4a, C3a e C5a. Este fato pode explicar as alterações hemodinâmicas que podem ocorrer após o seu uso^{6,15}.

Os níveis de séricos de C3a após à CEC têm sido relacionados ao prejuízo pós-operatório da hemostasia e das funções renal, cardíaca e pulmonar^{6,16}. Estudos experimentais também têm evidenciado os efeitos depressores da função ventricular após a administração intracoronariana de C5a¹⁷.

CITOQUINAS

As citocinas são proteínas solúveis produzidas por linfócitos, monócitos, macrófagos, fibroblastos e outras células, com a finalidade de estabelecer a comunicação entre estes elementos, daí também a denominação *interleucinas* (IL) recebida por algumas destas substâncias^{18,19}. Exercem sua função através da ligação com receptores específicos na superfície

celular e apresentam como principais características o pleiotrofismo (cada citocina tem múltiplas funções biológicas) e a redundância (mais de uma citocina exercendo a mesma função)^{18,19}. Os receptores de citocinas podem ser ligados à membrana celular ou solúveis (receptores de membrana liberados na circulação) e são responsáveis não só por mediar as atividades biológicas das citocinas como também por controlar a dessensibilização para os ligantes, reduzindo a sua disponibilidade (20). Desta forma estas substâncias promovem o controle de diferentes aspectos da resposta imune e inflamatória⁸.

As citocinas induzem a síntese e expressão de moléculas de adesão específicas em células endoteliais e células brancas, e promovem a fixação e migração de leucócitos⁸.

As principais citocinas envolvidas com a resposta inflamatória pós-CEC são a IL-8, IL-6, IL-1 e IL-10^{9,21-29}. As alterações na concentração sérica do fator de necrose tumoral (FNT) permanecem controversas devido às diferentes características dos estudos ou das técnicas de dosagem empregadas^{6,9,21-26,29}.

A IL-1 e FNT são exemplos de citocinas consideradas mediadores pró-inflamatórios promovendo importantes respostas biológicas às bactérias gram negativas. A liberação destas citocinas promove febre, liberação de neuropeptídeos, ativação da célula endotelial, hipotensão, depressão miocárdica e estado catabólico, manifestações tipicamente encontradas nos quadros de sepse⁸. Recentemente, a endotoxina tem sido identificada em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC. Acredita-se que a hipoperfusão durante o período de *bypass* cardiopulmonar aumenta a permeabilidade intestinal, permitindo a translocação bacteriana para a circulação portal e a liberação de endotoxinas na circulação sistêmica, induzindo a produção de citocinas³⁰⁻³⁵. A endotoxemia durante a CEC tem sido relacionada à síntese de radicais livres pelos neutrófilos, porém não está estabelecida sua relação com a morbidade pós-operatória^{34,35}.

A IL-6 é um marcador específico da ativação inflamatória, apresentando pleiotrofismo e sofrendo controle da IL-1. Esta IL tem sido usada como marcador da indução ou supressão da resposta inflamatória em pacientes sofrendo CEC, visto que ela se altera de forma aguda em resposta ao estresse ^{6,8,9}. Graças a esta resposta fisiológica aguda à lesão tecidual, a elevação sérica da IL-6 tem sido associada a morbimortalidade após trauma, queimaduras e cirurgias eletivas ³⁶⁻³⁸.

A IL-8, também chamada fator quimiotático dos neutrófilos, estimula a migração transendotelial dos neutrófilos e sua degranulação, podendo alterar a permeabilidade vascular após o *bypass* cardiopulmonar ^{4,9,24}. Sua origem durante a CEC permanece incerta, uma vez que sua elevação sérica não está de acordo com o tempo necessário para produção de citocinas como IL-1 e FNT (de 2 a 4 horas) e sugere que ela deva se originar dos eritrócitos, os quais são um importante depósito desta citocina ⁹.

Os efeitos hemodinâmicos mediados pelas citocinas liberadas após a perfusão extracorpórea devem-se, pelo menos em parte, à sua interferência na regulação da homeostasia do óxido nítrico ³⁹. Desta forma o FNT e a IL-1 determinam aumento na produção de óxido nítrico, responsável parcialmente pela vasodilatação observada durante o *bypass* cardiopulmonar ⁹. A IL-6 apresenta efeito inotrópico negativo que pode ser inibido pelo bloqueio da síntese do óxido nítrico ⁴⁰.

LEUCOTRIENOS

Os leucotrienos são um grupo de metabólitos pró-inflamatórios cujos efeitos biológicos têm sido associados a um amplo número de funções e processos patológicos inflamatórios ⁴¹. Sua origem primária são os leucócitos inflamatórios e sua formação é altamente dependente da natureza do estímulo, diferente das prostaglandinas que são produzidas por uma variedade bem maior de células ⁴².

Sua síntese depende da cascata de reações do metabolismo do ácido araquidônico, sendo que a ação da 5-lipoxigenase determina a formação dos leucotrienos A4, B4, C4, D4 e E4 ⁴².

O leucotrieno B4 é um dos mais potentes fatores quimiotáticos sintetizados pelos leucócitos granulócitos. Ele causa a adesão de leucócitos no endotélio vascular e sua completa ativação, determinando entrada de cálcio, liberação de enzimas lisossômicas e produção de radicais livres de oxigênio. Estes efeitos acarretam dano endotelial e aumento da permeabilidade vascular ⁴². Os leucotrienos C4, D4 e seu metabólito estável, leucotrieno E4, embora possuam quase os mesmos efeitos biológicos, apresentam menor atividade ⁴².

Os leucotrienos tem obtido grande evidência nos últimos anos, devido ao reconhecimento de sua influência sobre a resistência vascular coronariana, tamanho do infarto e contratilidade miocárdica ⁴². A associação dos leucotrienos e do processo inflamatório ao desenvolvimento de aterosclerose, alterações do tono vasomotor (vasoespasmos) e lesão das placas coronarianas, com a ocorrência de síndromes isquêmicas, é cada vez mais evidente ⁴².

No que tange ao uso do *bypass* cardiopulmonar, os leucotrienos são mais um dos mediadores da resposta inflamatória pós-CEC. Gadaleta e cols já demonstraram o aumento de leucotrieno B4 após *bypass* cardiopulmonar e também após cirurgias de aneurismectomia de aorta abdominal, evidenciando a correlação entre a síntese de leucotrienos e o curso clínico pós-operatório ^{43,44}.

INTERAÇÃO ENTRE NEUTRÓFILOS E CÉLULAS ENDOTELIAIS

Sem dúvida, os neutrófilos polimorfonucleares ativadas possuem um papel chave na RIS da CEC e na síndrome pós-perfusão, através da sua adesão às células endoteliais e liberação de produtos tóxicos ^{9,7,17}.

A interação dos neutrófilos e células endoteliais envolve moléculas de adesão de três

famílias distintas: a família selectina, a família integrina $\beta 2$ e a superfamília imunoglobulina^{45,46}. A ação coordenada destas moléculas organiza a seqüência de eventos que permitem a interação entre os neutrófilos e a parede vascular, e pode ser dividida em: movimento, adesão e migração (figura 1)^{17,46,47,48}.

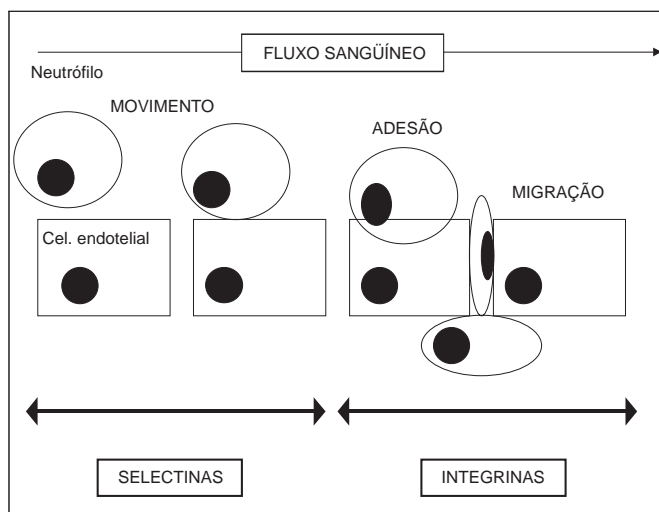


Fig 1 - Seqüência de eventos no processo de movimento, adesão e migração dos neutrófilos na parede vascular

Na primeira etapa, movimento, ocorre a ligação dos neutrófilos não ativados às células endoteliais mediada pelas selectinas, expressas nos leucócitos (L-selectina) e nas células endoteliais (P e E-selectina)^{17,46,48,49}. O segundo passo consiste na consolidação da adesão entre os neutrófilos agora ativados e a parede vascular, através de moléculas de adesão do tipo integrina $\beta 2$ que sofrem um *up-regulation* nos neutrófilos, em resposta a vários agonistas inflamatórios^{17,46,47,48}. Há três tipos de integrinas $\beta 2$ que possuem uma mesma cadeia β e diferem quanto à cadeia α , são eles: CD11a/CD18, CD11b/CD18 e CD11c/CD18. Estas moléculas ligam-se com moléculas de adesão intracelular (ICAM), principalmente do tipo I, cuja expressão é estimulada pelas citocinas^{9,17,48}. A expressão de moléculas de ICAM-1 é considerada um passo obrigatório na lesão celular promovida pelos leucócitos polimorfonucleados^{17,46,48}.

A ligação CD11b/CD18-ICAM-1 é considerada a chave do aprisionamento dos neutrófilos ativados à parede vascular^{9,17,48}. Esta interação ativa a liberação de produtos tóxicos produzidos pelos neutrófilos, entre eles, radicais livres de O₂; enzimas proteolíticas como elastase e mieloperoxidase; leucotrienos, que promovem quimiotaxia atraindo células inflamatórias para o local, perpetuando o processo⁹. Um exemplo da importância clínica destes fatos é um estudo recente de Seghaye e cols que demonstrou que a liberação de elastase durante o *bypass* cardiopulmonar pode predizer a insuficiência de múltiplos órgãos em cirurgias de correção de defeitos cardíacos congênitos⁵⁰. Estudos experimentais também sustentam a associação entre esta enzima e as alterações da permeabilidade no capilar pulmonar^{6,51}. Para proteger-se contra a lesão induzida pela elastase, o organismo produz uma antiprotease dita $\alpha 1$ -antiprotease, que se liga de forma irreversível com a elastase, formando um complexo cuja elevação sérica é máxima ao final da cirurgia⁶.

A terceira etapa do processo corresponde à migração transendotelial dos neutrófilos que, uma vez aderidos à parede vascular, não podem retornar à corrente sanguínea. Este processo de passagem para o interstício parece ser regulado pela IL-8^{17,46,47}. Os neutrófilos presentes no interstício podem lesar diretamente as células do parênquima tecidual, com o agravante de que as substâncias protetoras presentes na circulação, como antiproteases e depuradores de radicais livres, não podem ter acesso a estes locais⁹.

SÍNDROME PÓS-PERFUSÃO

PULMÃO

Como já citado anteriormente, a resposta inflamatória determinada pelo *bypass* cardiopulmonar aumenta a permeabilidade vascular e o acúmulo de água extravascular. Este

fato foi demonstrado clínica e experimentalmente⁵²⁻⁵⁴.

Dentre os diversos órgãos afetados por este efeito, o pulmão é sem dúvida o mais comprometido⁴. Acredita-se que entre os múltiplos fatores associados a este aumento de água intersticial, o mais importante seja a deposição de neutrófilos na microcirculação pulmonar, principal local de seqüestração dos neutrófilos ativados^{4,7}.

Desta forma, a ativação do complemento pela via alternativa produz anafilotoxinas C3a e C5a. O C5a liga-se aos neutrófilos circulantes que são ativados e depositam-se nos pulmões e outros órgãos. Estes neutrófilos liberam enzimas lisossômicas e radicais livres de oxigênio produzindo lesão endotelial direta, alteração da permeabilidade vascular e acúmulo de água no interstício pulmonar, determinando o quadro clínico de edema agudo de pulmão não cardiogênico conhecido como *pump lung*, similar aos modelos de lesão capilar que ocorrem na síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA)^{4,6}.

Em um estudo com 10 cães submetidos a rotina de uma cirurgia cardíaca e mantidos em CEC por 90 minutos, Bando e cols demonstraram que a depleção leucocitária determina maior preservação da função pulmonar pós-operatória. Em cinco destes animais foi realizado a depleção leucocitária com filtros colocados no circuito de extracorpórea. A contagem de neutrófilos no sangue periférico, bem como sua deposição pulmonar foi menor no grupo que utilizou o filtro leucocitário. Também houve menor acúmulo de água pulmonar, maior tensão arterial de oxigênio e menor resistência vascular pulmonar no grupo de cães tratados. Todos estes efeitos potencialmente benéficos foram novamente confirmados no exame histológico onde se evidenciou agregação leucocitária intravascular, hemorragia perivascular e lesão alveolar focal somente nos cães do grupo controle⁵⁵.

Apesar dos efeitos favoráveis do uso de filtros leucocitários, encontrados em estudos ex-

perimentais, são necessários ensaios clínicos com um número grande de pacientes para que se possa recomendar seu uso de rotina. Através destes estudos deverá ser demonstrado, além de seu efeito benéfico sobre os resultados laboratoriais, seu verdadeiro impacto sobre a morbimortalidade pós-operatória. Também deve ser ressaltado a necessidade de respostas sobre seus possíveis efeitos deletérios, tais como o aumento no risco de infecção pós-operatória e o aumento do sangramento devido a redução simultânea na contagem de plaquetas⁵⁵.

MIOCÁRDIO

Embora o pulmão seja classicamente visto como o órgão mais afetado pela inflamação da CEC, tem havido um crescente interesse no estudo dos efeitos adversos causados pelos mediadores inflamatórios sobre a função miocárdica⁹.

A maioria dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca apresenta algum grau de lesão miocárdica promovida pela hipóxia e/ou isquemia. A incidência e extensão desta lesão varia de acordo com o método diagnóstico utilizado e influencia os resultados pós-operatórios precoces e tardios⁵⁶.

A lesão miocárdica pode ocorrer em qualquer momento do período perioperatório, porém é mais provável que aconteça se as técnicas de proteção miocárdica durante a CEC (parada cardíaca em diástole, hipotermia e aspiração ventricular) forem inadequadas⁵⁶. Assim, predisõem ao dano miocárdico os seguintes fatores: a composição da solução cardioplégica, a fibrilação ventricular persistente, inadequada perfusão miocárdica, distensão e colapso ventricular, embolia coronariana, o tempo de pinçamento aórtico e a lesão de reperfusão⁵⁶.

As células endoteliais submetidas à hipóxia liberam citocinas que iniciam a resposta inflamatória localizada e promovem a aderência de leucócitos polimorfonucleares ativados que produzem substâncias tóxicas (radicais livres de oxigênio, enzimas proteolíti-

cas e outros produtos tóxicos), havendo perpetuação do processo de quimiotaxia e lesão celular⁸. As citocinas IL-1, IL-6 e FNT são sinais primários do estado pró-adesivo e as principais moléculas de adesão endotélio-leucócito são a E-selectina, P-selectina, ICAM-1, ICAM-2 e VCAM-1 (molécula de adesão da célula vascular-tipo I)⁸.

Todas estas alterações biológicas citadas anteriormente e evidenciadas no sangue periférico também podem ser observadas no miocárdio. O seqüestro de neutrófilos no miocárdio de pacientes submetidos à revascularização e a presença de mediadores inflamatórios colhidos do seio coronariano destes pacientes sugere que estes fatores devem se originar do próprio miocárdio submetido à lesão⁹.

A associação das citocinas com a isquemia e disfunção miocárdica tem sido evidenciada em várias situações, tais como na sepse, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e rejeição aguda de enxerto cardíaco⁵⁷⁻⁶¹. Alguns estudos têm procurado estabelecer a relação entre os mediadores liberados durante a CEC e o prejuízo na função miocárdica pós-operatória⁶²⁻⁶⁴.

Henein e cols demonstraram a associação entre a piora da função ventricular (quantificada por ecocardiografia transesofágica perioperatória) e os episódios de isquemia miocárdica (registrados por Holter) com a elevação dos níveis séricos de IL-6 e IL-8 em 22 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica com CEC e hipotermia moderada (26 a 28°C) (64). Entretanto, outros autores não conseguiram correlacionar o aumento das interleucinas com as alterações hemodinâmicas após CEC²³. Talvez esta falta de correlação observada em alguns estudos deva-se ao fato da função ventricular não ter sido avaliada diretamente e/ou por não terem sido dosados, por exemplo, os receptores solúveis das interleucinas que parecem fornecer informações mais consistentes do papel das citocinas.

NOVAS INTERVENÇÕES

Várias alterações ocorreram desde o início do uso da CEC em cirurgias cardíacas, sendo estas alterações responsáveis, em parte, pela melhora dos resultados cirúrgicos. Dentre estas medidas, podemos citar: a melhora nos métodos de proteção miocárdica com uso de hipotermia e novas técnicas de cardioplegia, o uso de técnicas de hemodiluição, a melhora nas máquinas de CEC, com uso de oxigenadores de membrana (podem determinar redução na hemólise e na deposição de leucócitos nos pulmões quando comparados aos oxigenadores de borbulha, embora não haja consenso) e possibilidade de realização de fluxo pulsátil (provável melhora na perfusão tecidual, embora ainda controversa)^{4,6}. Apesar disto, devido ao crescente entendimento da resposta inflamatória sistêmica à CEC e sua importância na gênese da disfunção orgânica pós-perfusão, especialmente do coração, pesquisa-se a possibilidade de se desenvolverem drogas ou artifícios que permitam bloquear esse processo, abrindo uma nova fronteira de intervenções para diminuir os efeitos adversos do *bypass* cardiopulmonar e permitir a criação de novas formas de proteção miocárdica, além das já bem estabelecidas⁴.

O uso da Aprotinina, um bloqueador das proteases capaz de bloquear o sistema fibrinolítico e calicreína, tem se mostrado efetivo em reduzir as alterações da coagulação pós-perfusão e redução na formação de IL-6^{4,6,9,65}. Porém, neste caso, apenas uma via do SAH pode ser bloqueada, deixando as outras vias agindo livremente. Assim, somente a determinação de uma via final comum para o processo inflamatório, ou a atuação em uma fase precoce, antes mesmo do início da ativação da cascata inflamatória, irá permitir algum efeito terapêutico e redução do dano endotelial⁸. É importante salientar que os mediadores inflamatórios podem causar efeitos de retroalimentação positivos ou negativos, sendo fundamental antes de tudo, determinar as suas exatas funções para

saber se devem ou não ser antagonizados⁸.

Neste sentido, o uso de técnicas de ultrafiltração para remoção de neutrófilos ativados ou o uso de Ac monoclonal anti-CD18, capaz de bloquear moléculas de adesão da membrana dos leucócitos CD18, podem ser uma alternativa, visto que atuam na via final da inflamação, que é o processo de adesão dos leucócitos ativados^{4,6,17,64,66}.

A utilização de filtros para o seqüestro dos neutrófilos parece uma forma bastante efetiva e simples de evitar os efeitos de seus produtos tóxicos, eliminando diretamente a sua origem. Estudos com este tipo de intervenção vêm sendo cada vez mais publicados na literatura, embora ainda não permitam uma conclusão definitiva^{55,66-71}. Hurst e cols, em um ensaio clínico randomizado com 24 pacientes submetidos à cirurgia de troca de válvula, observaram que o uso de filtros específicos para neutrófilos determinou, quando comparado ao uso de filtro sangüíneo convencional, redução das moléculas de adesão da superfície dos neutrófilos (CD18) no pós-operatório, porém a contagem de células brancas, neutrófilos, IL-6 e IL-8 foram similares em ambos os grupos⁶⁷. Não houveram diferenças significativas para as variáveis hemodinâmicas, respiratórias e tempo de internação na unidade de terapia intensiva (UTI). Ao contrário de Hurst, outros autores conseguiram demonstrar benefícios cardiopulmonares transitórios com o uso destes filtros^{68,69}.

Tentativas terapêuticas de bloquear os efeitos das citocinas, através de Ac monoclonais ou bloqueio de receptores específicos, estão sendo pesquisadas em situações como a sepse, porém os resultados ainda não são consistentes^{72,73}. Como estas intervenções terapêuticas para redução das citocinas determinam também inibição na proliferação de células-T, células-B e diminuição das defesas do hospedeiro, facilitando as infecções, não se justifica, na atualidade, sua utilização durante o *bypass* cardiopulmonar⁶.

O uso de circuitos de CEC revestidos por heparina tem demonstrado uma redução na

ativação do complemento, porém não se sabe se este fato pode afetar os resultados pós-operatórios⁷⁴.

Jansen e cols observaram, em um ensaio clínico randomizado e duplo-encoberto com 22 pacientes, que o uso de dexametasona profilática em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica com CEC estava associado a uma redução nos níveis séricos de FNT, leucotrieno B4 e ativador do plasminogênio tecidual⁷⁵. Nestes pacientes tratados com corticóides também observou-se menor ocorrência de hipertermia, instabilidade hemodinâmica e menor tempo de internação na UTI quando comparados ao grupo placebo. É importante ressaltar o número pequeno de pacientes no estudo, bem como a ausência de informações sobre os fatores de risco pré-operatórios de cada grupo que pudessem justificar as diferenças pós-operatórias. Desta forma, alguns estudos com número pequeno de pacientes têm demonstrado que os corticóides são capazes de reduzir a produção de citocinas durante à CEC, porém o seu real benefício clínico não está ainda estabelecido e seu uso profilático de rotina é controverso^{6,75-78}.

Os resultados obtidos com as drogas antioxidantes são menos expressivos. Algumas destas drogas foram usadas para prevenir a geração de radicais livres (deferoxamine, alopurinol) e outras para inativar radicais livres já formados (manitol, vitamina E). Devido ao pequeno número de estudos com estas drogas, ao número pequeno de pacientes nestes estudos e à dificuldade de demonstrar o real benefício clínico destas intervenções, sua aceitação na prática clínica ainda é bastante limitada^{6,9,79,80}.

A pentoxifilina inibe a ação inflamatória da IL-1 e FNT nos neutrófilos. Modelos que induziram SARA em animais previamente tratados com pentoxifilina demonstraram uma diminuição da lesão pulmonar⁸¹. O mesmo resultado não foi encontrado em estudos clínicos que utilizaram pentoxifilina profilática em cirurgia com *bypass* cardiopulmonar, não havendo re-

dução dos níveis séricos de elastase, IL-1 e IL-6 pós-CEC⁶.

Desta forma, percebe-se que grandes avanços foram conseguidos nos últimos anos no entendimento da resposta sistêmica ao *bypass* cardiopulmonar, porém estamos ainda longe de estabelecer medidas realmente efetivas e comprovadas clinicamente, capazes de tratar ou prevenir os efeitos deletérios da CEC.

Savaris N - Resposta Imunoinflamatória à Circulação Extracorpórea: Estado Atual

UNITERMOS - CIRURGIA: Cardíaca, circulação extracorpórea

REFERÊNCIAS

01. Martin DE, Hensley FA, Chambers CE et al - The cardiac patient. em: Hensley FA and Martin DE - A practical approach to cardiac anesthesia, 2nd Ed, New York, Little, Brown and Company, 1995;3-31.
02. Hug CC - Anestesia para cirurgia cardíaca no adulto, em: Miller RD- Anestesia, 3^a Ed, São Paulo, Livraria Editora Artes Médicas, 1993;1605-1652.
03. Lillehei CW - Historical development of cardiopulmonary bypass, em: Graville G, Davis RF, Utley JR - Cardiopulmonary bypass: principles and practice, Baltimore, Williams & Wilkins, 1993;1-26.
04. Kirklin JK, George JF, Holman W - The inflammatory response to cardiopulmonary bypass, em: Graville G, Davis RF, Utley JR - Cardiopulmonary bypass: principles and practice, Baltimore, Williams & Wilkins, 1993; 233-248.
05. Hannan EL, Kumar D, Racz M et al - New York State's cardiac surgery reporting system: four years later. Ann Thorac Surg, 1994;58:1852-1857.
06. Butler J, Rocker GM, Westaby S - Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg, 1993;55:552-559.
07. Gomes WJ - Ativação leucocitária durante a circulação extracorpórea: a próxima meta do conhecimento. Arq Bras Cardiol, 1993;60:3-4.
08. Levy JH, Kelly AB - Inflammation and cardiopulmonary bypass. Can J Anaesth, 1993;40:1009-1015.
09. Menasché P - The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. Current Opinion in Cardiology, 1995;10: 597-604
10. Verska JJ - Control of heparinization by activated clotting time during bypass with improved post-operative hemostasis. Ann Thorac Surg, 1977; 24:170-173.
11. Backmann F, McKenna R, Cole ER et al - The hemostatic mechanism after open-heart surgery: Studies on plasma coagulation factors and fibrinolysis in 512 patients after extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1975;70:76-85.
12. Ellison N, Behar M, MacVaugh H et al - Bradykinin, plasma protein fraction and hypotension. Ann Thorac Surg, 1980;29:15-19.
13. Pang LM, Stalcup SA, Lipset JS et al - Increased circulating bradykinin during hypothermia and cardiopulmonary bypass in children. Circulation, 1979;60:1503-1507.
14. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE et al - Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. N Engl J Med, 1981;304:497-503.
15. Kirklin JK, Chenoweth DE, Naftel DC et al - Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements and hemodynamic state. Ann Thorac Surg, 1986; 41;193-199.
16. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH et al - Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983;86:845-857.
17. Hansen PR - Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. Circulation, 1995; 91:1872-1885.
18. Lowry SF - Cytokine mediators of immunity and inflammation. Arch Surg, 1993;27:1184-1190.
19. Kelso A - Cytokines: structure, function and synthesis. Current Opinion in Immunology, 1989; 2:215-225.
20. Galley HF, Webster NR - The immuno-inflammatory cascade. Br J Anaesth, 1996;77:11-16.
21. Frerking B, Philip I, Dehoux M et al - Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994;108:636-641.
22. Cavillon NH, Rousselier N, Ponzio O et al - Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989;98:1100-1106.
23. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD et al - Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993;106,1008-1016.
24. Finn A, Naik S, Klein N et al - Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993;105,234-241.
25. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K - Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. Can J Anaesth, 1993;40: 1016-1021.
26. Menasché P, Haydar S, Peynet J et al - A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery: the temperature-dependent release of cytokines. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994;107: 293-299.
27. Seghaye MC, Duchateau J, Bruniaux J et al - Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996;111:545-553.
28. Markewitz A, Faist E, Lang S et al - Regulation of acute phase response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation. Ann Thorac Surg, 1993;55:389-394.
29. McBride WT, Crockard AD, McMurray TJ et al - Effect of fentanyl on the immune response using an isolated cardiopulmonary bypass system. British J Anaesth, 1995;75:237-238.

30. Taggart DP, Sundaram S, McCartney C et al - Endotoxemia, complement, and white blood cell activation in cardiac surgery: a randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *Ann Thorac Surg*, 1994;57:376-382.
31. Ohri SK, Becket J, Brannan J et al - Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilization, and intramucosal pH. *Ann Thorac Surg*, 1994;57:1193-1199.
32. Andersen LW, Baek L, Degn H et al - Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987;93: 115-119.
33. Rocke DA, Gaffin SL, Wells MT et al - Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987;93:832-837.
34. Kharazmi A, Andersen LW, Baek L et al - Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988;98:381-385.
35. Nilsson L, Kulander L, Nystrom SO et al - Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990; 100:777-780.
36. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D et al - Systemic cytokine response after major surgery. *British J Surg*, 1992;79:757-760.
37. Roumen RMH, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J et al - Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma: relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg*, 1993;218:769-776.
38. Oka Y, Murata A, Nishijima J et al - Enhanced attachment and elastase-releasing capacity of neutrophils after surgery. *Am J Surg*, 1994;167: 405-511.
39. Lamas S, Michel T, Brenner BM et al - Nitric oxide in endothelial cells: evidence for a pathway inducible by TNF-alpha. *Am J Physiol*, 1991;261:C634-641.
40. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD et al - Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*, 1992;257:387-389.
41. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ - Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway: biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Engl J Med*, 1990;323:645-654.
42. Allen SP, Yacoub SMH - Role of leukotrienes in coronary artery surgery. *Cur Opin Cardiol*, 1995;10:605-613.
43. Gadaleta D, Fahey AL, Verma M et al - Neutrophil leukotriene generation increases after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994;108:642-647.
44. Gadaleta D, Fantini G, Silane MF et al - Neutrophil leukotriene generation and pulmonary dysfunction following abdominal aortic aneurysm repair surgery. *Surgery*, 1994;116: 847-852.
45. Springer TA - Adhesion receptors of the immune system. *Nature*, 1990;346:425-434.
46. Adams DH, Nash GB - Disturbance of leucocyte circulation and adhesion to the endothelium as factors in circulatory pathology. *Br J Anaesth*, 1996;77:17-31.
47. Zimmerman BJ, Holt JW, Paulson JC et al - Molecular determinants of lipid mediator-induced leukocyte adherence and emigration in rat mesenteric venules. *Am J Physiol*, 1994;266:847-853.
48. Biffi WL, Moore EE - Splanchnic ischaemia/reperfusion and multiple organ failure. *Br J Anaesth*, 1996;77:59-70.
49. McEver RP - Leukocyte interactions mediated by selectins. *Thromb Haemost*, 1991;66:80-87.
50. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG et al - Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children: relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993;106:978-987.
51. Braude S, Nolop KB, Fleming JS et al - Increased pulmonary transvascular protein flux after canine cardiopulmonary bypass: association with lung neutrophil sequestration and tissue peroxidation. *Am Rev Respir Dis*, 1986;134:867-872.
52. Smith EEJ, Naftel DC, Kirklin JK et al - Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987;94:225-233.
53. Breckenridge IM, Digerness SB, Kirklin JW - Increased extracellular fluid after open intracardiac operation. *Surgery*, 1970;131:53-56.
54. Brans YW, Dweck HS, Harris HB et al - Effect of open-heart surgery on the body composition of infants and young children. *Pediatr Res*, 1981;15:1024-1028.
55. Bando K, Pillai R, Cameron DE et al - Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990;99: 873-877.
56. Lell WA - Myocardial protection during cardiopulmonary bypass, em: Kaplan JA - *Cardiac Anesthesia*, 3rd Ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 1993;1030-1057.
57. Billiau A, Vandekerckhove F - Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest*, 1991;21:559-573.
58. Cunnion RE, Parrillo JE - Myocardial dysfunction in sepsis: recent insights. *Chest*, 1989;95:941-945.
59. Maury CP, Teppo AM - Circulating tumour necrosis factor-alpha (cachectin) in myocardial infarction. *J Intern Med*, 1989;225:333-336.
60. Zerbe TR - Contrast of mediators: identification of cells and cytokines in human heart tissue with acute rejection and myocarditis. *Transplant Proc*, 1989;21:443-444.
61. Levine B, Kalman J, Mayer L et al - Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 1990;323:236-241.
62. Shandeyla SML, Kuppusamy P, Weisfeldt ML et al - Evaluation of the role of polymorphonuclear leukocytes on contractile function in myocardial reperfusion injury: evidence for plasma-mediated leukocyte activation. *Circulation*, 1993;87:536-546.
63. Shandeyla SML, Kuppusamy P, Herskowitz A et al - Soluble complement receptor type 1 inhibits the complement pathway and prevents contractile failure in the postischemic heart: evidence that complement activation is required for neutrophil-mediated reperfusion injury. *Circulation*, 1993;88:2812-2826.
64. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL et al - Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, 108:626-635.
65. Whitten CW, Latson TW, Allison PM et al - Does aprotinin inhibit cardiopulmonary bypass induced inflammation? *Anesthesiology*, 1992;77:A266.
66. Journois D, Pouard P, Greeley WJ et al - Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Anesthesiology*, 1994;81:1181-1189.

67. Hurst T, Johnson D, Cujec B et al - Depletion of activated neutrophils by a filter during cardiac valve surgery. *Can J Anaesth*, 1997;44:131-139.
68. Johnson D, Thomson D, Mycyk T et al - Depletion of neutrophils by filter during aortocoronary bypass surgery transiently improves postoperative cardiorespiratory status. *Chest*, 1995;107:1253-1259.
69. Gu YJ, deVries AJ, Boonstra PW et al - Leukocyte depletion results in improved lung function and reduced inflammatory response after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996;112:494-500.
70. Davies GG, Wells DG, Mabee TM et al - Platelet-leukocyte plasmapheresis attenuates the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1992;53:274-277.
71. Breda MA, Drinkwater DC, Laks H et al - Prevention of reperfusion injury in the neonatal heart with leukocyte-depleted blood. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989;97:654-665.
72. Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM et al - Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. *N Engl J Med*, 1996;334:1697-1702.
73. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM - Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA*, 1993;269:1829-1835.
74. Edmunds LH - Surface-bound heparin: panacea or peril? *Ann Thorac Surg*, 1994;58:285-286.
75. Jansen NJG, Oeveren W, Broek Lvd et al - Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991;102:515-525.
76. Engelman RM, Rousou JA, Flack JE et al - Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1995;60:801-804.
77. Inaba H, Kochi A, Yorozu S - Suppression by methylprednisolone of augmented plasma endotoxin-like activity and interleukin-6 during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*, 1994;72:348-350.
78. Hill Ge, Alonso A, Thiele GM et al - Glucocorticoids blunt neutrophil CD11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg*, 1994;79:23-27.
79. England MD, Cavarocchi NC, O'Brien JF et al - Influence of antioxidants (mannitol and allopurinol) on oxygen free radical generation during and after cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1986;74(suppl 3):134-137.
80. Menasché P, Antebi H, Alcindor LG et al - Iron chelation by deferoxamine inhibits lipid peroxidation during cardiopulmonary in humans. *Circulation*, 1990;82 (suppl 4):390-396.
82. Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ et al - Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifyline. *Infect Immun*, 1988;56:1722-1729.