

**CAROLINA KOSOUR**

**INFLUÊNCIA DA ULTRAFILTRAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA NA  
RETIRADA DE INTERLEUCINAS, FATOR DE NECROSE TUMORAL  
ALFA E NA FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES SUBMETIDOS À  
REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO COM CIRCULAÇÃO  
EXTRACORPÓREA**

**CAMPINAS**

**2010**

**CAROLINA KOSOUR**

**INFLUÊNCIA DA ULTRAFILTRAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA NA  
RETIRADA DE INTERLEUCINAS, FATOR DE NECROSE TUMORAL  
ALFA E NA FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES SUBMETIDOS À  
REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO COM CIRCULAÇÃO  
EXTRACORPÓREA**

*Tese apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas, para a obtenção do título de Doutor em  
Ciências da Cirurgia, Área de Pesquisa Experimental.*

**ORIENTADOR: Profa. Dra. Desanka Dragosavac**

**CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Luís Alberto Magna**

**PROCESSO FAPESP- 2000/10706-8**

**CAMPINAS**

**2010**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

**Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044**

K847i      Kosour, Carolina  
Influência da ultrafiltração intra-operatória na retirada de interleucinas, fator de necrose tumoral- alfa e na função pulmonar em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea / Carolina Kosour. Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientador : Desanka Dragosavac, Luis Alberto Magna  
Tese ( Doutorado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1.Revascularização    miocárdica.    2.    Ultrafiltração.    3.    Circulação extracorpórea.    4. Testes de função respiratória. 5. Interleucinas. 6. Fator de necrose tumoral alfa. I.    Dragosavac, Desanka.    II. Magna, Luis Alberto. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

**Título em inglês: Influence of intra-operative ultrafiltration on the seric interleukins, tumor necrosis factor alpha and pulmonary function in patients submitted myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass**

**Keywords:**    • Myocardial revascularization  
                     • Ultrafiltration  
                     • Extracorporeal circulation  
                     • Respiratory function tests  
                     • Interleukins  
                     • Tumor necrosis factor - alpha

**Titulação: Doutor em Cirurgia**  
**Área de concentração: Pesquisa Experimental**

**Banca examinadora:**  
**Profa. Dra. Desanka Dragosavac**  
**Profa. Dra. Silvia Maria de Toledo Piza Soares**  
**Profa. Dra. Ivete Alonso Bredda Saad**  
**Prof. Dr. Sebastião Araújo**  
**Prof. Dr. José Honório Palma da Fonseca**

**Data da defesa: 31-03-2010**

---

## Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Carolina Kosour

---

---

Orientadora: Profa. Dra. Desanka Dragosavac

---

---

### Membros:

---

1. Profa. Dra. Desanka Dragosavac - 

---

2. Profa. Dra. Ivete Alonso Bredda Saad - 

---

3. Prof. Dr. Sebastiao Araujo - 

---

4. Prof. Dr. José Honório de Almeida Palma da Fonseca - 

---

5. Profa. Dra. Silvia Maria de Toledo Piza Soares - 

---

Curso de pós-graduação em Cirurgia, da Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 31/03/2010

---

**Aos meus pais Maria Ângela e Jan** que com amor incondicional sempre me dão suporte para alcançar sonhos cada vez mais altos.

**A minha tia Maria**, palavra certa e porto seguro.

Todo dia uma pessoa me diz: "eu te amo profundamente".  
Hoje eu digo a ela: eu também te amo profundamente, minha **avó Zenaide**.

**Aos meus irmãos Camila e Wilson**, meu amor na certeza de ser correspondida.

**Ao meu sobrinho João Pedro**, que sem querer, sem saber, é a “mola” inteligente e cheia de graça que nos leva a um eterno e maravilhoso mundo através do seu olhar de criança.

Trago comigo uma doce lembrança da infância: uma pessoa alegre que transformava choro infantil na mais gostosa risada. Foi sempre assim. **Meu avô Wilson** (*in memoriam*) pelo seu bom humor, suas brincadeiras que permanecem enquanto o tempo passa. Saudade...

## ***AGRADECIMENTOS***

---

Meu primeiro agradecimento é dirigido a **Deus**, que pelo seu Amor e seu Poder infinito me sustentou em cada momento da realização deste trabalho.

Aos **pacientes**, pela preciosa colaboração que deram para este estudo, com a sua confiança em mim depositada.

A **Profa. Dra. Desanka Dragosavac**, orientadora de minha tese, pela credibilidade, paciência e exemplo com que me conduziu.

Ao **Prof. Dr. Nilson Antunes**, perfusionista, pelo exemplo de generosidade, incansável capacidade de grande pesquisador e principalmente pela sua amizade.

A **Profa. Rosmari Aparecida Rosa Almeida de Oliveira** pelo equilíbrio, incentivo à vida acadêmica e pela sua amizade presentes no trabalho de revisão feito em minha tese.

A **Profa. Dra. Ivete Alonso Breda Saad e Profa. Dra. Silvia Maria de Toledo Piza Soares**, pela amizade demonstrada e pelo apoio dado à minha vida profissional.

A **Profa. Dra. Luciana Castilho de Figueirêdo**, pela competente colaboração na aquisição de meus conhecimentos.

À **Equipe de Cirurgia Cardíaca do Hospital de Clínicas da Unicamp**, pela atenciosa acolhida, compreensão e auxílio que me dispensaram, sem os quais, a realização desta pesquisa não seria possível.

Ao **Serviço de Fisioterapia e Terapia Ocupacional, equipe multiprofissional da Unidade de Terapia Intensiva e curso de Especialização em Fisioterapia Respiratória em UTI-**

**Adulto do Hospital das Clínicas da Unicamp**, pelo incentivo profissional e intelectual a mim dispensados.

Ao **Prof. Dr. Renato Giuseppe Giovanni Terzi**, pela sua delicadeza e atenção no empréstimo de equipamentos e sala de pesquisa para realização de meu trabalho.

Aos **funcionários da Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp**, principalmente às bibliotecárias **Rosana Evangelista e Sandra Lúcia Pereira** pelo apoio e auxílio a cada momento da busca de estudos que enriqueceram minha formação.

Aos **funcionários do Laboratório de Gasometria e Imunologia do Hospital de Clínicas da Unicamp**, pela competência e eficiência na realização de seu trabalho.

Ao **Prof. Dr. Luís Alberto Magna**, realizador da análise estatística dos dados, meu reconhecimento.

Aos meus amigos, **Virgílio dos Santos e André Jinno**, pelos momentos de descontração e conhecimentos inovadores da informática.

***“Mas Tu enxergas o sofrimento e a dor;  
Observa-os,  
Para tomá-los em tuas mãos...”  
(Sl 10-14)***

***“Tira a angústia de teu coração e afasta o mal do  
teu corpo”.  
(Ecl 11-10)***



**Introdução:** A operação cardíaca com utilização da circulação extracorpórea (CEC) está associada ao desenvolvimento da resposta inflamatória sistêmica e, como consequência, à disfunção pulmonar. O uso de ultrafiltração no intra-operatório tem sido proposto para remoção dos mediadores inflamatórios liberados durante a CEC, na tentativa de minimizar a resposta inflamatória. **Objetivo:** Avaliar o efeito da ultrafiltração nos níveis séricos de interleucinas, fator de necrose tumoral-alfa e na função pulmonar de pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. **Método:** Foi realizado um estudo clínico, prospectivo, randomizado, com 40 pacientes, divididos em dois grupos, em um hospital terciário. Um grupo foi submetido à ultrafiltração (UF) durante a CEC e outro grupo (controle), não. Foram mensurados interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), índices de troca gasosa pulmonar [PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, D(A-a)O<sub>2</sub> e VD/VT] e mecânica ventilatória (Cst e Raw) nos períodos pré-operatório, intra-operatório e dois dias de pós-operatório. As interleucinas e TNF- $\alpha$  foram analisadas também no perfusato, no grupo teste. **Resultados:** Houve aumento de IL-1 $\beta$  (30 minutos após a CEC e 12 horas após a operação) e IL-6 (24 e 36 horas após a operação) no grupo UF comparado ao grupo controle. Houve aumento de IL-6 em todos os tempos comparados ao tempo inicial, em ambos os grupos. Foi observada diminuição da IL-8 cinco minutos antes da CEC e aumento seis, 12, 24, e 36 horas após operação, além de aumento de TNF- $\alpha$  nos tempos 30 minutos após CEC, 24, 36 e 48 horas após operação. Na análise do líquido ultrafiltrado foi identificada a presença de TNF- $\alpha$  e das demais IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, somente em traços. Na função pulmonar, houve piora da PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, D(A-a)O<sub>2</sub>, VD/VT, cinco minutos antes da CEC, além da diminuição da D(A-a)O<sub>2</sub> 30 minutos após CEC, seis, 12, 24 e 36 horas após operação. Houve aumento da complacência estática pulmonar (Cst) e queda da resistência de vias aéreas (Raw) cinco minutos antes da CEC, além da queda da Raw seis horas após a operação nos dois grupos. **Conclusão:** A utilização de ultrafiltração aumentou o nível sérico das IL-1 e IL-6, não interferindo na troca gasosa e na mecânica pulmonar de pacientes submetidos à revascularização do miocárdio.

## ***ABSTRACT***

---

**Introduction:** Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) is associated with the development of systemic inflammatory response and, in consequence, pulmonary dysfunction. The use of ultrafiltration intraoperatively has been proposed to remove inflammatory mediators released during CPB in an attempt to minimize the inflammatory response.

**Objective:** Evaluating the effect of ultrafiltration on the serum levels of interleukin, tumor necrosis factor alpha and pulmonary function in patients undergoing myocardial revascularization.

**Methods:** It was carried out a prospective randomized clinical trial on 40 patients divided into two groups, in a tertiary hospital. One group was submitted to ultrafiltration (UF) during CPB whereas the other group (control), was not. It were mensured interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), pulmonary gas exchange indexes [PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, D(A-a)O<sub>2</sub> and VD/VT] as well as respiratory mechanics (Cst e Raw) in the preoperative and intraoperative periods and postoperatively. The interleukins and TNF- $\alpha$  were also analyzed in the perfusate in the test group.

**Results:** There was an increase in IL-1 $\beta$  (30 minutes after CPB and 12 hours after surgery) and in IL-6 (24 and 36 hours after surgery) in the UF group by comparison with the control one. There was also an increase in IL-6 at all scheduled times compared to the initial period in both groups. It was noticed a decrease in IL-8 five minutes before CPB and an increase six, 12, 24 and 36 hours after surgery in addition to an increase in TNF- $\alpha$  at the times 30 minutes after CPB, 24, 36 and 48 hours after surgery. On analyzing the ultrafiltrated fluid it was identified the presence of TNF- $\alpha$  and the other IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 only in traces. Regarding pulmonary function, there was a worsening of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, D(A-a)O<sub>2</sub>, and VD/VT five minutes prior to CPB in addition to a decrease in D(A-a)O<sub>2</sub> 30 minutes after CPB, six, 12, 24 and 36 hours after surgery. There was an increase in the pulmonary static compliance, and a fall of the airway resistance five minutes before CPB. Also, there was a fall of the airway resistance six hours after surgery in both groups.

**Conclusion:** The use of ultrafiltration has increased the serum levels of IL-1 and IL-6 without interfering with the pulmonary gas exchange and respiratory mechanics in patients undergoing myocardial revascularization.

## ***LISTA DE ABREVIATURAS***

---

AAS	Ácido Acetil Salicílico
ALT ou TGP	Alanina Aminotransferase
AST ou TGO	Aspartato Aminotransferase
°C	Graus Celsius
CEC	Circulação Extracorpórea
CEP-FCM-UNICAMP	Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas
cmH <sub>2</sub> O	Centímetros de Água
CMV	Modalidade Ventilatória Controlada – <i>Controlled Mandatory Ventilation</i>
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
CPB	Cardiopulmonary Bypass
Cst	Complacência Estática Pulmonar
D(A-a)O <sub>2</sub>	Diferença Alvéolo-Arterial de Oxigênio
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
EuroSCORE	Sistema Europeu de Risco em Operações Cardíacas
F	Feminino
FCM-UNICAMP	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas
FiO <sub>2</sub>	Fração Inspirada de Oxigênio
h	Hora
HC-UNICAMP	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IL-1 $\alpha$	Interleucina Um Alfa
IL-1 $\beta$	Interleucina Um Beta
IL-6	Interleucina Seis
IL-8	Interleucina Oito
IO	Índice de Oxigenação
l/min/m <sup>2</sup>	Litros por Minutos por Metro Quadrado

M	Masculino
mg/dl	Miligrama por Decilitro
mg/h	Miligrama por Hora
mg/kg	Miligrama por Quilograma
mg/100 UI	Miligrama por Cem Unidades Internacionais
min	Minutos
ml	Mililitro
mmHg	Milímetros de Mercúrio
n	Valores de Frequência Absoluta
N <sub>2</sub> O	Óxido Nitroso
O <sub>2</sub>	Oxigênio
PaCO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial ou Tensão de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial
PaO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial ou Tensão de Oxigênio no Sangue Arterial
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	Relação da Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial e a Fração Inspirada de Oxigênio
Pb	Pressão Barométrica
PEEP	Pressão Positiva Expiratória Final – <i>Positive End - Expiratory Pressure</i>
pg/ml	Picogramas por Mililitro
pH	Logaritmo Negativo de Base Decimal da Concentração de Íons de Hidrogênio
PSV	Ventilação com Pressão de Suporte – <i>Pressure Support Ventilation</i>
p- valor	Valor de Probabilidade
Raw	Resistência das Vias Aéreas
RI:E	Relação entre o Tempo Inspiratório e Tempo Expiratório
rpm	Rotações por Minuto
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SIMV	Ventilação Mandatória Intermitente Sincronizada – <i>Synchronized Intermitent Mandatory Ventilation</i>

SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica – <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
T	Tempo
TCA	Tempo de Coagulação Ativado
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TNF- $\beta$	Fator de Necrose Tumoral Beta
UF	Ultrafiltração
UI/kg	Unidade Internacional por Kilograma
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTI-Adulto	Unidade de Terapia Intensiva Adulto
UTI-HC-UNICAMP	Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
VD/VT	Espaço Morto Fisiológico
VT	Volume Corrente de Ar
ZEEP	Pressão Expiratória Final Igual à Zero
<	Inferior ou menor que
>	Superior ou maior que
%	Porcentagem
$\mu\text{g/kg}$	Microgramas por Kilograma
vs	<i>Versus</i>

## *LISTA DE TABELAS*

---

	<i>PÁGINA</i>
<b>Tabela 1:</b> Mediadores inflamatórios, produtores, funções e valores de normalidade.....	02
<b>Tabela 2:</b> Variáveis demográficas e intra-operatórias dos 40 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, n=20 pacientes sem uso de ultrafiltração (grupo controle) e n=20 pacientes com uso de ultrafiltração (grupo UF).....	25
<b>Tabela 3:</b> Efeito da ultrafiltração nas interleucinas e fator de necrose tumoral-alfa.....	31
<b>Tabela 4:</b> Efeito da ultrafiltração na função pulmonar.....	37
<b>Tabela 5:</b> Tempo de ventilação mecânica e dias de internação dos 40 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, n=20 pacientes sem uso de ultrafiltração (grupo controle) e n=20 pacientes com uso de ultrafiltração (grupo UF).....	38

## ***LISTA DE FIGURAS***

---

	<b><i>PÁGINA</i></b>
<b>Figura 1:</b> Circulação extracorpórea com uso de ultrafiltração instalado na linha arterial de recirculação entre o reservatório venoso e a câmara de oxigenação.....	16
<b>Figura 2:</b> Monitor de perfil respiratório CO <sub>2</sub> SMO PLUS® para cálculo das variáveis fisiológicas ventilatórias (Acervo - Centro de Estudos UTI-HC-Unicamp).....	21
<b>Figura 3:</b> Fluxograma do estudo.....	22

## ***LISTA DE QUADRO***

---

	<b><i>PÁGINA</i></b>
<b>Quadro 1:</b> Sinopse dos tempos protocolados da pesquisa.....	18



<b>Gráfico 1:</b>	Medidas de interleucina um beta- (IL-1 $\beta$ ) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. **p<0,05 comparado com o grupo controle. T1= antes da indução anestésica; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação; T8= 48 horas após a operação.....	26
<b>Gráfico 2:</b>	Medidas de interleucina seis- (IL-6) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. * p<0,05 comparado com T1; **p<0,05 comparado com o grupo controle. T1= antes da indução anestésica; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação; T8= 48 horas após a operação.....	27
<b>Gráfico 3:</b>	Medidas de interleucina oito- (IL-8) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. * p<0,05 comparado com T1. T1= antes da indução anestésica; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação; T8= 48 horas após a operação.....	28
<b>Gráfico 4:</b>	Medidas de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. * p<0,05 comparado com T1. T1= antes da indução anestésica; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação; T8= 48 horas após a operação.....	29
<b>Gráfico 5:</b>	Medidas do índice de oxigenação- (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. * p<0,05 comparado com T1. T1'= após entubação endotraqueal; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12	

	horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação.....	32
<b>Gráfico 6:</b>	Medidas da diferença alvéolo-arterial de oxigênio- $[D(A-a)O_2]$ ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. * $p<0,05$ comparado com T1. T1'= após entubação endotraqueal; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação.....	36
<b>Gráfico 7:</b>	Medidas do espaço morto fisiológico - (VD/VT) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. * $p<0,05$ comparado com T1. T1= após entubação endotraqueal; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação.....	34
<b>Gráfico 8:</b>	Medidas da complacência estática pulmonar (Cst) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. * $p<0,05$ comparado com T1. T1'= após entubação endotraqueal; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação.....	35
<b>Gráfico 9:</b>	Medidas da resistência das vias aéreas ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. * $p<0,05$ comparado com T1. T1'= após entubação endotraqueal; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação.....	36

	<i>PÁGINA</i>
<b>RESUMO.....</b>	<b><i>x</i></b>
<b>I. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
I. 1. Resposta Inflamatória.....	02
I. 1. 1. Citocinas.....	02
I. 2. Resposta inflamatória na operação cardíaca.....	03
I. 2. 1. Trauma operatório e a resposta inflamatória.....	03
I. 2. 2. Procedimentos anestésicos e a resposta inflamatória.....	04
I. 2. 3. Circulação extracorpórea e a resposta inflamatória.....	04
I. 3. Disfunção pulmonar relacionada à operação cardíaca.....	05
I. 3. 1. Trauma operatório e a disfunção pulmonar.....	06
I. 3. 2. Procedimentos anestésicos e a disfunção pulmonar.....	06
I. 3. 3. Circulação extracorpórea e a disfunção pulmonar.....	07
I. 4. Ultrafiltração.....	07
<b>II. OBJETIVO.....</b>	<b>09</b>
<b>III. CASUÍSTICA E MÉTODO.....</b>	<b>11</b>
III. 1. Casuística.....	12
III. 1.1. Critérios de inclusão.....	13
III. 1. 2. Critérios de exclusão.....	13
III. 2. Método.....	14
III. 2. 1. Anestesia, circulação extracorpórea e ultrafiltração.....	14
III. 2. 2. Ventilação pulmonar.....	16
III. 2. 2. 1. Ventilação mecânica em sala operatória.....	16
III. 2. 2. 2. Ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva.....	17
III. 2. 3. Medidas e exames laboratoriais.....	17
III. 2. 4. Mensuração dos mediadores inflamatórios.....	19
III. 2. 5. Variáveis pulmonares.....	19
III. 2. 5. 1. Monitorização da troca gasosa pulmonar.....	19
III. 2. 5. 2. Monitorização da mecânica ventilatória.....	20

III. 2. 6. Análise estatística.....	21
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
IV. 1. Características demográficas e intra-operatórias.....	24
IV. 2. Efeitos da ultrafiltração nas interleucinas e fator de necrose tumoral- alfa.....	26
IV. 2. 1. Interleucina um beta (IL-1 $\beta$ ).....	26
IV. 2. 2. Interleucina seis (IL-6).....	27
IV. 2. 3. Interleucina oito (IL-8).....	28
IV. 2. 4. Fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ).....	29
IV. 3. Interleucinas no líquido ultrafiltrado.....	30
IV. 4. Efeitos da ultrafiltração na função pulmonar.....	32
IV. 4.1. Índice de oxigenação (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ).....	32
IV. 4. 2. Diferença alvéolo - arterial de oxigênio [D(A-a)O <sub>2</sub> ].....	33
IV. 4. 3. Espaço morto fisiológico (VD/VT).....	34
IV. 4. 4. Complacência estática pulmonar (Cst).....	35
IV. 4. 5. Resistência das vias aéreas (Raw).....	36
IV. 5. Tempo de ventilação mecânica e dias de internação.....	38
<b>V. DISCUSSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>VI. CONCLUSÃO.....</b>	<b>50</b>
<b>VII. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>52</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>59</b>

# ***I. INTRODUÇÃO***

## I. 1. Resposta Inflamatória

O processo inflamatório é produzido pelo complexo humoral e pelas interações celulares com ativação de trombina, complemento, neutrófilos, moléculas de adesão, mastócitos e mediadores inflamatórios, incluindo as citocinas (1, 2, 3, 4, 5).

### I.1. 1. Citocinas

O termo interleucinas data de 1979, quando se pensava que tais substâncias eram produzidas e agiam apenas sobre leucócitos (6). Atualmente, sabe-se que são substâncias produzidas por diversos tipos celulares e têm ampla variedade de ação (Tabela 1), sendo então denominadas citocinas (7).

**Tabela 1** – Mediadores inflamatórios, produtores, funções e valores de normalidade (2, 3).

Mediadores Inflamatórios	Produtores	Função	Valores de normalidade
Interleucina-1 IL-1 ( $\alpha$ e $\beta$ )	Macrófagos, células endoteliais, algumas células epiteliais	- Ativador da coagulação (aumento de liberação do fator de Von Willebrand) e da inflamação	< 5 pg/ml
Interleucina- 6 (IL-6)	Macrófagos, células endoteliais, fibroblastos, osteoblastos e outras células.	- Produção e liberação das proteínas de fase aguda dos hepatócitos e pode causar liberação de hormônio adrenocorticotrófico - Induz alterações em moléculas da superfície de neutrófilos favorecendo adesão ao endotélio.	Não detectáveis a 9,7 pg/ml
Interleucina- 8 (IL-8)	Linfócito T, monócitos, células endoteliais e fibroblastos	- Quimiotaxia para neutrófilos - Seqüestro de leucócitos (disfunção pulmonar)	Não detectáveis a 62 pg/ml
Fator de Necrose Tumoral TNF- $\alpha$	Fagócitos mononucleares (monócitos e macrófagos)	- Estimulação da expressão de moléculas de adesão por células endoteliais	Não detectáveis a 62 pg/ml
TNF- $\beta$	Linfócitos T (ligadas a antígenos)	- Ativação de células endoteliais e neutrófilos (mediadora da resposta inflamatória)	Inferior ao TNF- $\alpha$

## **I. 2. Resposta inflamatória na operação cardíaca**

O paciente submetido à operação para revascularização do miocárdio com utilização de circulação extracorpórea (CEC) desenvolve resposta inflamatória de intensidade variável, que pode comprometer a função orgânica. A inflamação sistêmica pode ser avaliada nos períodos intra e pós-operatório pela mensuração de concentrações de mediadores inflamatórios no plasma e nos tecidos (1, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Vários fatores contribuem para a ativação da resposta inflamatória em pacientes submetidos à operação cardíaca, e, dentre eles, estão: o trauma operatório, a anestesia, a CEC e outros.

### **I. 2.1. Trauma operatório e a resposta inflamatória**

Trauma, operação de grande porte, circulação extracorpórea, queimaduras e outros induzem a resposta inflamatória sistêmica. A agressão tecidual estimula a liberação de mediadores inflamatórios no organismo, tais como: IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  (4,15).

A importância da inflamação sistêmica, em resposta à agressão do organismo pelo trauma, foi identificada pelo médico inglês John Hunter, há mais de dois séculos (16).

Nos anos 1970, não havia ainda consenso a respeito da etiologia de diversas síndromes semelhantes à síndrome inflamatória sistêmica relacionadas à operação cardíaca. Os agentes causadores mais frequentes sugeridos eram a resposta auto-imune, a infecção viral, o trauma pericárdico, a reação individual do paciente e a reação transfusional. Devido às características particulares das síndromes, à sua evolução clínica e, principalmente, devido à falta de resposta aos antibióticos, admitiu-se que os quadros eram decorrentes de infecção por vírus (17).

Clinicamente, a resposta inflamatória ao trauma operatório pode causar alterações nas funções pulmonar e cardiovascular, desencadeando aumento da morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (4, 15).

### **I. 2. 2. Procedimentos anestésicos e a resposta inflamatória**

Sabe-se que a resposta das citocinas durante procedimentos operatórios está associada também à depressão do sistema imunológico, que pode ser causada pela anestesia. Esta depressão pode ter como consequência uma significativa variação da resposta inflamatória (18, 19, 20), mesmo quando não identificada alguma concentração mensurável das citocinas pró-inflamatórias, a IL-1 e a IL-8. Contudo, a identificação de lisatos de leucócitos durante o procedimento operatório sugere a presença de resposta inflamatória (21).

Nesse contexto, estudos relatam o aumento de níveis de TNF imediatamente após a indução anestésica com administração de fentanil, embora não tenham relatado nenhuma observação sobre a permanência do fato (21, 22). Também, após dez minutos da administração anestésica foi observado aumento da IL-8, mesmo antes da entubação endotraqueal (22).

### **I. 2. 3. Circulação extracorpórea e a resposta inflamatória**

Pode-se considerar que a fase moderna da operação cardíaca teve início com o advento da circulação extracorpórea (CEC). Essa tecnologia permitiu aos médicos parar o coração, incisar a caixa torácica, examinar detalhadamente e corrigir lesões existentes sob visão direta (23).

Entretanto, vários estudos têm demonstrado que a CEC não é isenta de riscos, sendo muitas vezes a causa de complicações (1, 4, 5, 15, 16).

A CEC, dentre outras causas, é responsável pelo desenvolvimento da Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), também denominada anteriormente de Síndrome Pós-Perfusão, com presença de leucocitose, aumento da permeabilidade vascular levando ao acúmulo de líquido intersticial, associada a lesões orgânicas, principalmente no coração e pulmões, contribuindo com o aumento da morbidade pós-operatória (4, 24).



Sabe-se que a CEC desencadeia vários mecanismos inflamatórios, entre eles a produção de cininas, ativação do sistema de coagulação, liberação de fragmentos ativados do complemento, aumento de endotoxinas, calicreína, ativação do sistema fibrinolítico, aumento da expressão de moléculas de adesão, ativação de polimorfonucleares neutrófilos, produção de radicais derivados do ânion superóxido, enzimas granulocíticas e metabólitos do ácido aracdônico, além do aumento de citocinas, fator ativador de plaquetas e óxido nítrico (1, 2).

### **I. 3. Disfunção pulmonar relacionada à operação cardíaca**

A disfunção pulmonar em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio é frequente e contribui significativamente para a morbidade e mortalidade desses pacientes (24, 25, 26).

Em contradição, apesar do reconhecimento e da prevalência desta disfunção o tratamento é pouco específico. Na escassez de diretrizes baseados em evidências para o cuidado de pacientes submetidos à revascularização com disfunção pulmonar, o entendimento da fisiopatologia dessas alterações é fundamental para possibilitar prevenção e tratamento adequados.

A patogênese da disfunção pulmonar em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio é complexa e multifatorial. Alguns desses fatores são características peculiares da operação cardíaca e estão associadas a anormalidades de troca gasosa e mecânica pulmonar. As alterações da troca gasosa pulmonar podem ser evidenciadas pelo aumento da permeabilidade microvascular no pulmão, aumento da resistência vascular pulmonar, aumento da fração de shunt e de espaço morto fisiológico e agregação intrapulmonar de leucócitos e plaquetas. As alterações das propriedades mecânicas pulmonares são identificadas pela redução da capacidade vital, da capacidade residual funcional e da complacência estática e dinâmica pulmonar e, também, pelo aumento da resistência de vias aéreas (23, 27, 28, 29, 30, 31, 32).

### **I. 3. 1. Trauma operatório e a disfunção pulmonar**

A esternotomia mediana longitudinal associada à retração do gradil costal libera a pressão intratorácica, e com isso, aumenta a complacência pulmonar, pois as forças geradas pela parede torácica que impedem a expansão pulmonar são anuladas. Entretanto, o fechamento da parede torácica produz efeito na direção oposta, com consequente alteração da mecânica torácica e piora da troca gasosa pulmonar. Apesar desta incisão ter relação direta na disfunção pulmonar pós-operatória, não pode ser considerada isoladamente. Outro fato relevante associado à esternotomia mediana longitudinal com a presença da disfunção pulmonar é a utilização da artéria torácica interna na realização do enxerto (29, 33, 34, 35).

Além desses fatores, a ventilação mecânica empregada durante a anestesia para permitir a manutenção da troca gasosa pulmonar durante a intervenção operatória pode ser considerada outro fator importante de indução da disfunção pulmonar, pois as estratégias ventilatórias adotadas durante o intra-operatório, como o uso altos valores de volume corrente, aumentam o risco de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (36, 37, 38, 39).

### **I. 3. 2. Procedimentos anestésicos e a disfunção pulmonar**

Alterações da função pulmonar associada ao procedimento anestésico são amplamente discutidas na literatura, e dentre suas causas são apontadas o posicionamento do paciente adotado durante a operação (posição supina), o efeito das drogas sobre a musculatura diafragmática e da parede torácica, interferindo assim na complacência torácica e pulmonar, além das alterações do volume sanguíneo torácico. A anestesia pode também inibir a vasoconstrição pulmonar hipóxica e reduzir o *drive* ventilatório hipóxico e hipercápnico, resultando em má relação ventilação-perfusão e fração de shunt anormal (4, 18, 20).

### **I. 3. 3. Circulação extracorpórea e a disfunção pulmonar**

Por mecanismos diversos, a CEC causa alterações ventilatórias frequentemente vistas no período pós-perfusão e no pós-operatório, sendo que nos pulmões há um aumento da permeabilidade vascular, bem como alterações das pressões hidrostáticas e oncóticas, causando edema intersticial e alveolar. Os resultados dessas disfunções ventilatórias são piora da mecânica ventilatória e da troca gasosa pulmonar, redução da capacidade pulmonar funcional, aumento do shunt intrapulmonar, bem como as microatelectasias e outras (4, 23, 30, 31, 32).

Várias terapêuticas têm sido propostas na tentativa de reduzir a resposta inflamatória sistêmica e a consequente disfunção pulmonar causadas pela CEC. Dentre estas, estão: o bloqueio do sistema complemento, circuitos revestidos de heparina, filtragem de leucócitos, exclusão de oxigenadores e a ultrafiltração.

### **I. 4. Ultrafiltração**

A ultrafiltração, também conhecida como hemofiltração, não é uma tecnologia nova. Na realidade, os primeiros conceitos relativos ao uso da ultrafiltração na prática hospitalar datam de 1928. Portanto, o seu conhecimento precedeu o desenvolvimento da circulação extracorpórea. As aplicações práticas da ultrafiltração datam de 1952 e o uso dos ultrafiltros na circulação extracorpórea teve início durante os anos 1970. A ultrafiltração é um procedimento amplamente empregado na circulação extracorpórea e tem como objetivo a redução hídrica, a diminuição da necessidade de transfusão sanguínea e a prevenção e o controle da reação inflamatória sistêmica, mediante a remoção de cininas e outros agentes pró-inflamatórios, com a finalidade de minimizar a intensidade da disfunção pulmonar e de outros órgãos nobres (23, 40, 41, 42, 43, 44).

A membrana de hemofiltração é uma estrutura composta, que consiste em uma capa fina interna adjacente ao fluxo sanguíneo e externamente envolvida por uma estrutura de suporte cilíndrico, que mantém sua integridade mecânica sem restringir a passagem de água

ou de qualquer soluto pequeno o bastante para atravessar os poros da camada interna (23). As células do sangue, as proteínas e as substâncias de peso molecular elevado não atravessam os poros da membrana dos ultrafiltros e são, portanto, mantidas em circulação. O diâmetro dos poros é o elemento primordial na seleção das moléculas que podem atravessar a membrana. Algumas substâncias de peso molecular baixo circulam ligadas às proteínas ou outras macromoléculas e, nesse estado, não podem atravessar os poros dos ultrafiltros (42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50).

Os principais materiais utilizados na composição das fibras capilares dos ultrafiltros são o acetato de celulose e o cuprofano, constituídos de membrana biológica, e a polissulfona, a poliacrilonitrila e a poliamida, constituídas de material sintético. As membranas sintéticas apresentam poros de maior diâmetro, passível de filtrar partículas de tamanho até 30.000 Dalton. Tão importante quanto o material da membrana são as suas características, como a porosidade, a resistência e a biocompatibilidade (51).

A remoção convectiva de solutos também depende da pressão transmembrana, peso molecular e estrutura do soluto. Contudo, outros fatores físicos interferem na passagem desses solutos, fazendo com que sua eficácia não seja baseada apenas no tamanho da molécula. Essas variáveis são: conformação espacial da molécula, sua carga elétrica, características como hidrofília e hidrofobia, ligação com proteína de fase aguda e quando se liga a outros receptores (23).

Nota-se que os dados da literatura são conflitantes quanto à utilização de ultrafiltração durante a circulação extracorpórea na retirada e produção de interleucinas. Dessa forma, o presente estudo justifica-se no sentido de verificar se a ultrafiltração, além dos benefícios já consagrados de sua utilização, retira interleucinas e TNF- $\alpha$  liberados pelo uso de CEC, e se a retirada ou não destes mediadores influenciam a troca gasosa pulmonar e a mecânica ventilatória.

## ***II. OBJETIVO***

O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da ultrafiltração nos:

- Níveis séricos da interleucina um beta e interleucina seis (IL-1 $\beta$  e IL-6);
- Níveis séricos de interleucina oito (IL-8);
- Nível sérico de fator de necrose tumoral – alfa;
- Troca gasosa pulmonar e mecânica ventilatória;
- Tempo de ventilação mecânica;
- Tempo de internação na UTI;

em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea.

### ***III. CASUÍSTICA E MÉTODO***

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 121/2002 (Anexo I). Foi realizado no Centro Operatório e Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UTI-HC-UNICAMP). Todos os sujeitos participantes foram contactados pessoalmente no período pré-operatório e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido por escrito.

O presente estudo foi realizado com o auxílio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, processo nº 2000/10706-8 (Anexo II).

### **III. 1. Casuística**

Foram estudados 40 pacientes submetidos à operação eletiva para revascularização do miocárdio pela Equipe de Cirurgia Cardíaca do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Dos 40 pacientes, 31 eram do sexo masculino e nove do feminino, com idade média de  $59,55 \pm 9,73$  anos (Anexo III). Todos os pacientes foram submetidos à cineangiocoronariografia prévia e a operação cardíaca foi feita com a utilização de circulação extracorpórea, sendo o pós-operatório imediato realizado na UTI-HC-UNICAMP.

No período de coleta de dados, março de 2002 a agosto de 2003, todos os pacientes foram assistidos pela mesma equipe operatória e anestésica, não havendo modificações no atendimento intra-operatório.

Inicialmente, selecionou-se para a participação neste estudo pacientes que preenchem os critérios de inclusão e exclusão, compondo a casuística final analisada.



### III. 1.1. Critérios de inclusão:

- Operação eletiva para revascularização do miocárdio, com utilização de circulação extracorpórea.

### III. 1. 2. Critérios de exclusão:

- operação de urgência;
- menores de 18 anos;
- grávidas;
- infarto agudo do miocárdio (IAM) recente (< 3 meses);
- angina instável;
- complicações mecânicas pós- IAM;
- *Diabetes Mellitus* não compensada recente;
- outras patologias inflamatórias;
- fração de ejeção cardíaca definida pela ecocardiografia ou cineangiocoronariografia menor que 30%;
- insuficiência renal com nível de creatinina maior que 2,0 mg/dl;
- insuficiência hepática com nível de bilirrubina total > 2,5 mg/dl e elevação da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) para no mínimo duas vezes acima do limite superior dos valores normais;
- em uso de ácido acetil salicílico (AAS) ou anticoagulante oral em período inferior a sete (7) dias;
- avaliação neurológica com Escala de Coma de Glasgow inferior a dez (10) e
- sangramento do sistema digestório recente.

## III. 2. Método

Tratou-se de um estudo clínico, prospectivo, randomizado de forma alternada, com 40 pacientes, divididos em dois grupos. Um grupo foi submetido à ultrafiltração durante a CEC e o outro grupo, com o mesmo procedimento operatório e anestésico, sem ultrafiltração.

- **Grupo controle:** 20 pacientes submetidos à operação para revascularização do miocárdio com utilização de circulação extracorpórea sem uso de ultrafiltração.
- **Grupo UF:** 20 pacientes submetidos à operação para revascularização do miocárdio com utilização de circulação extracorpórea com uso de ultrafiltração.

Foram coletados dados demográficos dos pacientes [sexo, idade, área de superfície corpórea, EuroSCORE - *European System for Cardiac Surgical Risk Evaluation* (Anexo IV)] e dados dos períodos intra e pós-operatório (tempo de CEC, tempo de pinçamento aórtico, tempo de isquemia, número de pontes e balanço hídrico); interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ); troca gasosa pulmonar pelos índices de oxigenação (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) e diferença alvéolo arterial de oxigênio [D(A-a)O<sub>2</sub>] e mecânica ventilatória pela complacência estática pulmonar (Cst) e resistência de vias aéreas (Raw).

### III. 2. 1. Anestesia, Circulação Extracorpórea e Ultrafiltração

As técnicas de anestesia e CEC foram padronizadas, sendo a anestesia induzida com midazolan (0,1 mg/kg); e sufentanil (2-5  $\mu$ g/kg) e, para bloqueio neuromuscular, vecurônio (0,1 mg/kg). Foi mantida com sufentanil (5  $\mu$ g/kg), midazolan (0,1 mg/kg), vecurônio (0,1 mg/kg) a cada hora e isoflurano (0,5 % a 1,25 %). Após a indução anestésica, foi

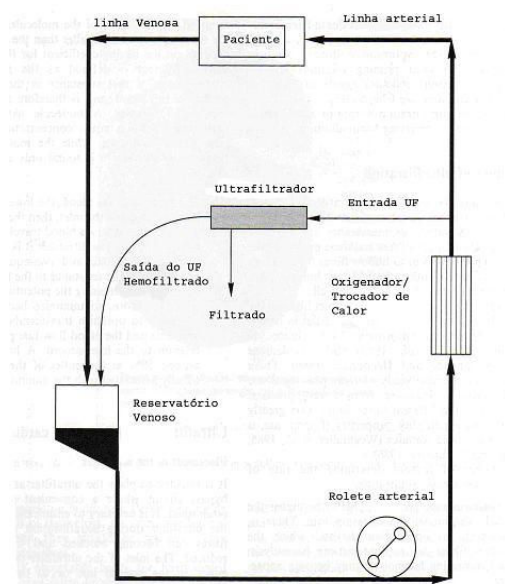
administrado 30 mg/kg de metilprednisolona em todos os pacientes.

O circuito extracorpóreo consistia de bomba de roletes, oxigenador de membrana adulto, reservatório de cardiectomia, filtro de linha arterial, reservatório de cardioplegia, cânulas arterial e venosa de duplo estágio e tubos de cloreto de polivinila (Braile Biomédica Ind. Com e Representações S.A).

Os pacientes foram anticoagulados antes da instituição da CEC com 400 UI/kg de heparina sódica não fracionada, e doses adicionais foram administradas, se necessário, para manter o tempo de coagulação ativado (TCA) superior a 500 segundos. A CEC foi iniciada com fluxos de 2,4 – 2,6 l/min/m<sup>2</sup> e com hipotermia sistêmica leve (32 a 33 °C) medida por sensor nasofaríngeo. Após o pinçamento aórtico, foi induzida a parada cardíaca com infusão anterógrada de microcardioplegia sangüínea normotérmica. Foram realizadas as anastomoses distais, o pinçamento aórtico foi removido, e as anastomoses proximais na aorta foram completadas durante o período de reaquecimento. A CEC foi encerrada com temperatura nasofaríngea próxima a 37°C e a heparina foi neutralizada com sulfato de protamina (1 mg/100 UI de heparina).

Para o grupo a ser ultrafiltrado, foi instalado filtro de membrana sintética de poliacrilonitrila (PAN) 650 SF 1.3 (Laboratórios B. Braun S.A. Rio de Janeiro – Brasil) na linha arterial de recirculação entre o reservatório venoso e a câmara de oxigenação pela inserção de conector em “Y” (Figura 1). Neste grupo, foi realizada ultrafiltração em todo o tempo de CEC e calculada a retirada de 1000 ml/h de líquido ultrafiltrado.

## Diagrama da circulação extracorpórea com uso de ultrafiltração (42).



**Figura 1-** Circulação extracorpórea com uso de ultrafiltração instalada na linha arterial de recirculação entre o reservatório venoso e a câmara de oxigenação

### III. 2. 2. Ventilação Pulmonar

#### III. 2. 2. 1. Ventilação mecânica em sala operatória

A ventilação mecânica no período intra-operatório foi realizada com o ventilador pneumático, de marca TAKAOKA<sup>®</sup> (Brasil) e modelo 650, com a modalidade ventilatória controlada (*Controlled Mandatory Ventilation* - CMV). Este possui controles de pressão inspiratória, frequência respiratória, relação entre o tempo inspiratório e tempo expiratório (R I:E) e volume corrente de ar (VT). Faz uso de fole.

A média de volume corrente de ar, para amostra total, utilizado foi de  $900 \pm 103$  ml. Porém, durante a operação, a mistura gasosa de oxigênio e óxido nitroso ( $O_2$  e  $N_2O$ ) e o volume corrente de ar foram guiados pela análise freqüente dos gases sanguíneos arteriais.

### **III. 2. 2. Ventilação Mecânica na Unidade de Terapia Intensiva**

No período pós-operatório, os pacientes foram adaptados ao ventilador microprocessado marca DRÄGER LUBECK GERMANY<sup>®</sup>, modelo Evita II, de terceira geração, com modalidade Ventilação Mandatória Intermitente Sincronizada (*Sincromized Intermitent Mandatory Ventilation* - SIMV). Este possui controles de freqüência respiratória, fluxo inspiratório, relação inspiratória:expiratória (R I:E), volume corrente (VT), modalidade ventilatória com pressão de suporte (*Pressure Suport Ventilation* - PSV), pressão positiva expiratória final (*Positive End-expiratory Pressure* - PEEP), fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) e sensibilidade.

A média de volume corrente utilizado neste período pós-operatório foi de  $580 \pm 130$  ml.

### **III. 2. 3. Medidas e Exames Laboratoriais**

Amostras de sangue foram analisadas antes da indução anestésica (T1), 5 minutos antes do início da CEC (T2), 30 minutos após o término da CEC (T3), 6 horas (T4), 12 horas (T5), 24 horas (T6), 36 horas (T7) e 48 horas (T8) após a operação. Interleucina um beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina seis (IL-6), interleucina oito (IL-8), fator de necrose tumoral - alfa (TNF- $\alpha$ ) e gases sanguíneos arteriais, foram mensurados.

Nos tempos T2 a T4 foram feitas medidas concomitantes de função respiratória e exames de laboratório. Somente T1 da função respiratória se diferencia das demais, sendo este depois da entubação endotraqueal (T1').

**Quadro 1** – Sinopse dos tempos protocolados da pesquisa

<b>Variáveis</b>	<b>T1</b>	<b>T1'</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>	<b>T8</b>
Interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) e Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ )	X		X	X	X	X	X	X	X
Índices de troca gasosa pulmonar		X	X	X	X	X	X	X	
Parâmetros de mecânica ventilatória		X	X	X	X				

**T1** = pré-indução anestésica.

**T1'** = após intubação orotraqueal.

**T2** = cinco minutos (5 min) antes do início da CEC.

**T3** = trinta minutos (30 min) após o final da CEC.

**T4** = seis horas (6 h) após o término da operação.

**T5** = doze horas (12 h) após o término da operação.

**T6** = vinte e quatro horas (24 h) após o término da operação.

**T7** = trinta e seis horas (36 h) após o término da operação.

**T8** = quarenta e oito horas (48 h) após o término da operação.

### **III. 2. 4. Mensuração dos mediadores inflamatórios**

Os níveis séricos de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  foram mensurados em todos os tempos protocolados. Em adição, a amostra do líquido ultrafiltrado para titulação dos mediadores inflamatórios foi coletada durante o procedimento.

Amostras de sangue foram coletadas em tubo estéril a vácuo e foram centrifugadas a 3.000 rpm por dez (10) minutos, 4 °C, para obtenção de alíquotas de plasma que foram armazenadas a - 80 °C até que os ensaios fossem executados.

Os níveis plasmáticos e do líquido ultrafiltrado de citocinas IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  foram realizados pelo método imunoenzimático ELISA – *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (DuoSet Kit – R&D Systems, Inc – Minneapolis, MN, EUA). A IL-1 $\beta$  foi mensurada por um kit ultra-sensível (sensibilidade de 0,1 pg/ml) R&D Systems, Inc. – Minneapolis, MN, EUA.

### **III. 2. 5. Variáveis Pulmonares**

#### **III. 2. 5. 1. Monitorização da troca gasosa pulmonar**

Os exames de gasometria sanguínea arterial foram realizados com a utilização do aparelho ABL-700 séries – Radiometer Copenhagen (ABL-735<sup>®</sup>), pelo laboratório de gasometria da divisão de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

O grau de comprometimento da troca gasosa pulmonar foi analisado pelos índices de oxigenação (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), pela diferença alveolo-arterial de oxigênio [D(A-a)O<sub>2</sub>], e pela relação de espaço morto fisiológico (VD/VT).

### III. 2. 5. 2. Monitorização da Mecânica Ventilatória

A avaliação da mecânica ventilatória e da capnografia foi realizada com emprego de um monitor de perfil respiratório DX-8100 (CO<sub>2</sub>SMO *PLUS*) Dixtal/Novametrix (Figura 2). O pneumotacógrafo descartável utilizado se baseia no princípio de manometria diferencial em resistência fixa por orifício. A acurácia é de aproximadamente 3% da leitura quando são registrados fluxos de dois a 60 litros por minuto e volumes correntes de 100 a 3000 ml. A pressão de vias aéreas tem um comportamento linear dentro de uma faixa que varia de -120 a +120 cmH<sub>2</sub>O.

O capnômetro registra o sinal elétrico correspondente à concentração de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) nas vias aéreas captado por um sensor a partir de um feixe de luz infravermelha que atravessa (*mainstream*) o elemento descartável do pneumotacógrafo. Tem uma acurácia de aproximadamente dois milímetros de mercúrio (2 mmHg) para valores entre zero a 40 mmHg, aproximadamente 5% do valor obtido (para valores entre 41 e 70 mmHg) e, aproximadamente 8% do valor obtido (para valores entre 71 a 100 mmHg). A sequência de calibração interna está incorporada ao *software* do aparelho. Embora não necessária, uma segunda calibração foi realizada com dois gases de referência certificados pela firma fornecedora (gás 1: CO<sub>2</sub> = 20 % e N<sub>2</sub> = 80 % e, gás 2: CO<sub>2</sub> = 5 % e O<sub>2</sub> = 20 % e N<sub>2</sub> = 75 %).



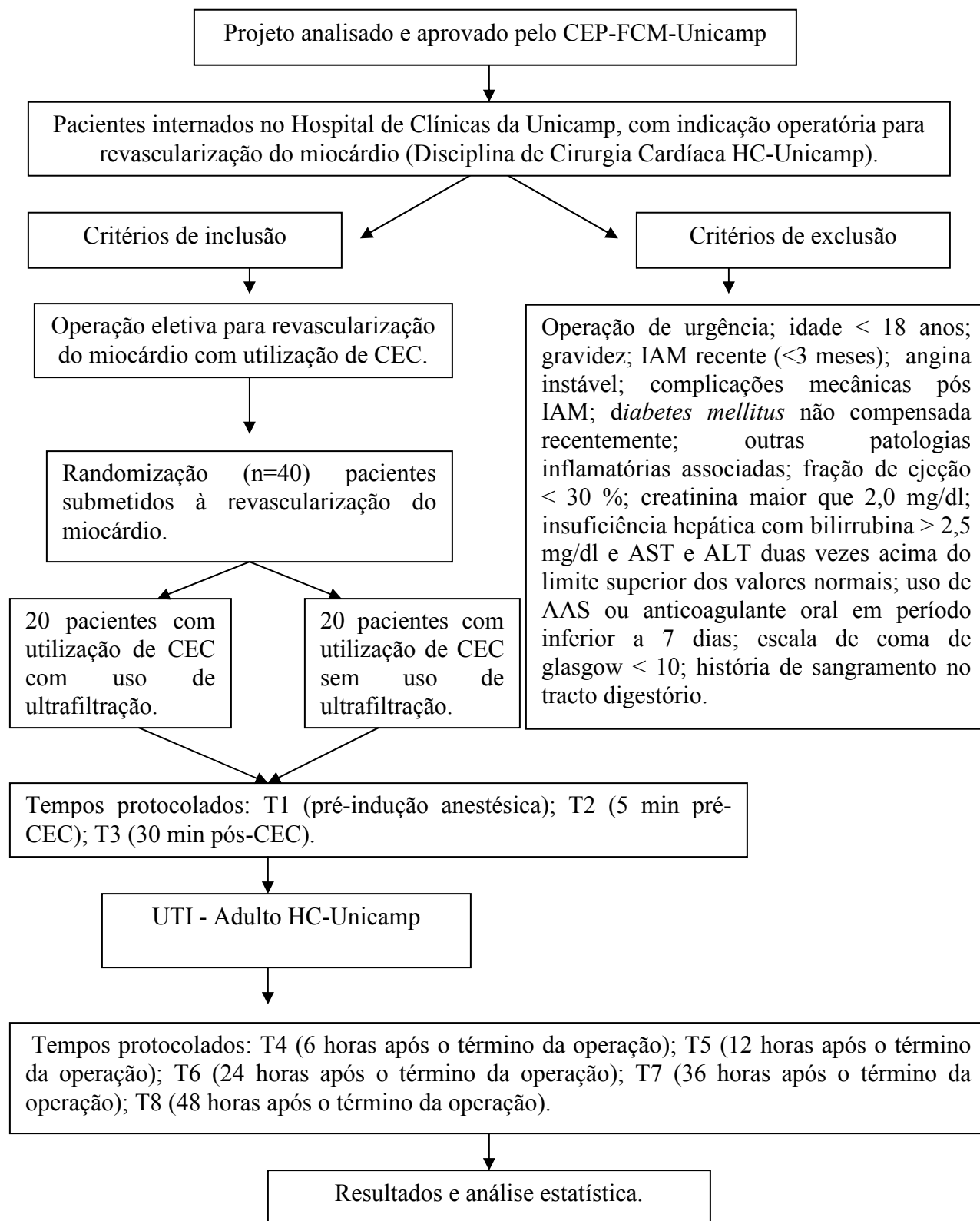


**Figura 2** - Monitor de Perfil Respiratório CO<sub>2</sub>SMO PLUS<sup>®</sup> para cálculo das variáveis fisiológicas ventilatórias (Acervo - Centro de Estudos UTI-HC-Unicamp).

### III. 2. 6. Análise estatística

Para comparar as variáveis categóricas entre os grupos foram utilizados os testes Qui-Quadrado e exato de Fisher, e para as variáveis contínuas entre os grupos no tempo basal foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

A influência do uso de ultrafiltração nas variáveis de função pulmonar e no processo inflamatório foi avaliada pelo teste de variância ANOVA, seguida do teste de Tukey e o teste de perfil por contrastes para analisar a evolução entre as avaliações, em cada grupo. As variáveis foram transformadas em postos (*ranks*) devido à ausência de distribuição normal. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi  $p < 0,05$ .



**Figura 3.** Fluxograma do estudo

## ***IV. RESULTADOS***

Foram avaliados quarenta (40) pacientes submetidos à operação para revascularização do miocárdio com utilização de circulação extracorpórea. Estes pacientes foram randomizados de forma alternada em dois grupos. Um grupo foi submetido à ultrafiltração (UF) durante a circulação extracorpórea e outro (controle) não. Os dados individuais de cada paciente estão tabulados no anexo III.

#### **IV. 1. Características demográficas e intra-operatórias**

Comparando-se os dados referentes à frequência da variável categórica sexo, constatou-se a prevalência dos pacientes masculinos com 77,5 % (n=31) e 22,5 % (n=9) do sexo feminino, demonstrando a proporção de 3,44 homens para cada mulher na amostra total. Comparando-se os grupos controle e UF não foi observada diferença estatisticamente significativa entre eles ( $p = 1,0$ ), demonstrado na tabela 2: grupo controle com 80 % de pacientes do sexo masculino (n=16) e 20 % do sexo feminino (n=4) e grupo UF com 75 % de pacientes do sexo masculino (n=15) e 25 % do feminino (n=5).

Com relação aos demais dados demográficos (idade, área de superfície corpórea, EuroScore) e dados intra-operatórios (tempo de CEC, tempo de pinçamento aórtico, tempo de isquemia miocárdica, número de enxertos e balanço hídrico intra-operatório) não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (tabela 2).

**Tabela 2** - Variáveis demográficas e intra-operatórias dos 40 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, n=20 pacientes sem uso de ultrafiltração (Grupo controle) e n=20 pacientes com uso de ultrafiltração (Grupo UF).

<b>Características</b>	<b>Grupo controle</b>	<b>Grupo UF</b>	<b>p-valor</b>
Sexo	16 M; 4 F	15 M; 5 F	1,0
Idade (anos)	59,85 ± 9,9	59,25 ± 9,8	0,80
Área superfície corpórea (m <sup>2</sup> )	1,78 ± 0,24	1,87 ± 0,15	0,24
EuroScore logístico (%)	2,0 ± 1,81	1,85 ± 1,66	0,87
Tempo de CEC (minutos)	74,85 ± 17,6	72,40 ± 18,9	0,52
Tempo pinçamento aórtico (minutos)	49 ± 11,6	45,50 ± 10,9	0,25
Tempo isquemia miocárdica (minutos)	22,35 ± 9,4	24,45 ± 7,0	0,38
Número de enxertos	2,9 ± 1,0	3,1 ± 0,9	0,45
Balanço hídrico intra-operatório (ml)	-74 ± 799,44	85 ± 442,51	0,44

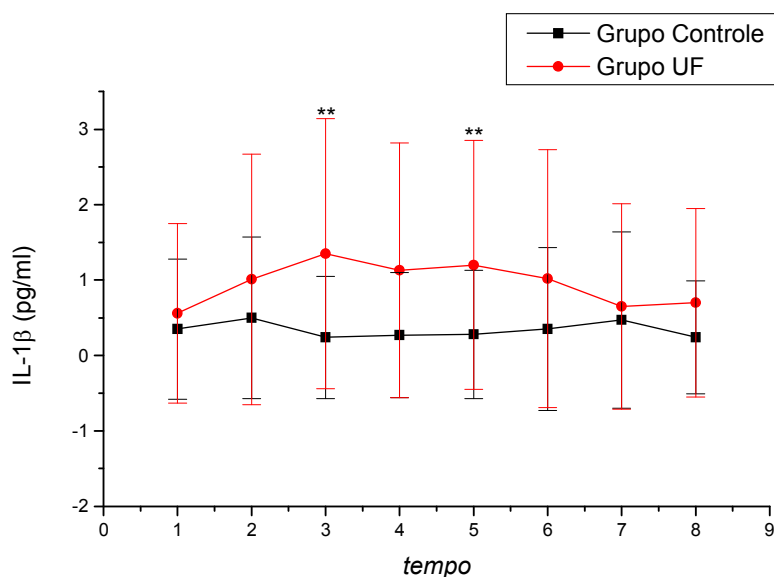
M= Masculino, F= feminino

As medidas de interleucinas, fator de necrose tumoral-alfa, troca gasosa pulmonar e mecânica ventilatória estão representadas na forma de gráficos e tabelas. Os valores individuais das medidas em cada grupo, a média e o desvio padrão, estão representadas nos gráficos.

## IV. 2. Efeitos da Ultrafiltração nas Interleucinas e Fator de Necrose Tumoral-alfa

### IV. 2. 1. Interleucina Um Beta (IL-1 $\beta$ ):

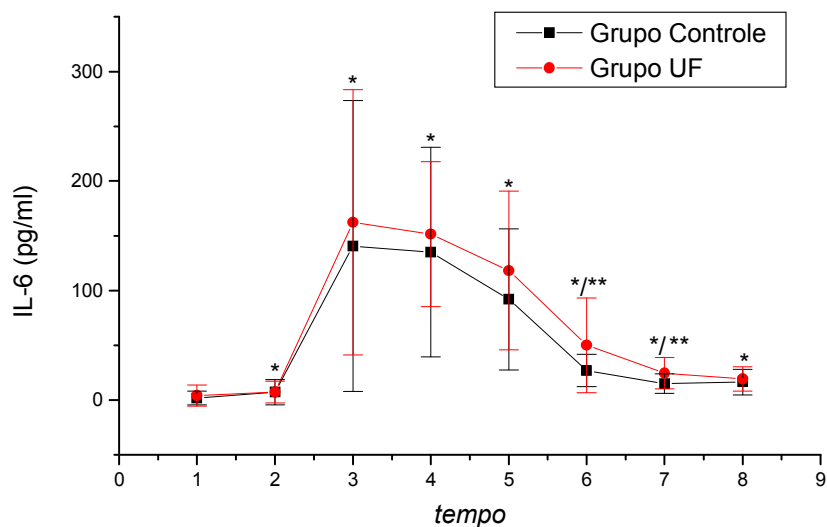
No presente estudo, não foram observadas diferenças significantes dos níveis de IL-1 $\beta$  séricas nos tempos protocolados quando comparado com o basal, ou seja, antes da indução anestésica (T1), em ambos os grupos. Porém, na comparação entre os grupos controle e UF, foi evidenciado aumento dos níveis de IL-1 $\beta$  30 minutos após término da CEC e 12 horas após a operação no grupo UF, com  $p = 0,023$  (Gráfico 1; Tabela 3).



**Gráfico 1-** Medidas de interleucina um beta- (IL-1 $\beta$ ) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. \*\* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle. T1= antes da indução anestésica; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação; T8= 48 horas após a operação.

#### IV. 2. 2. Interleucina Seis (IL-6):

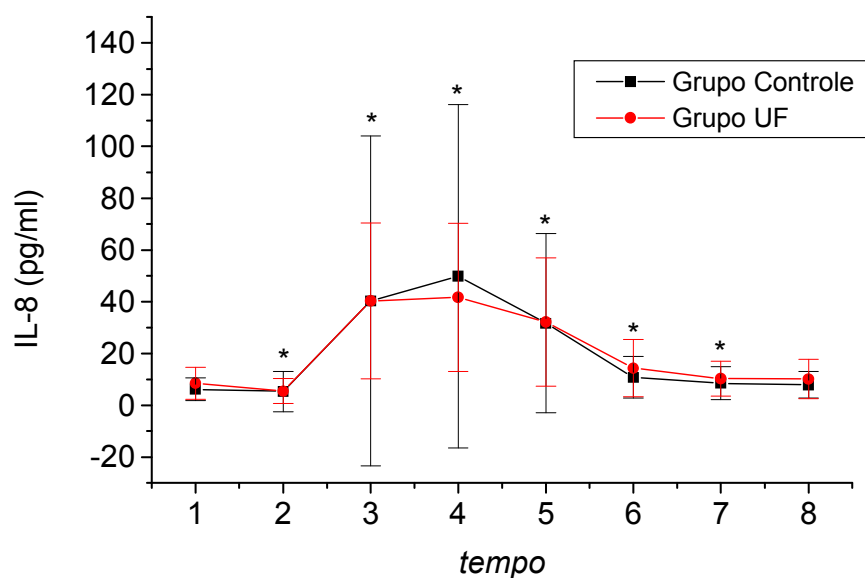
Houve aumento estatisticamente significativo da IL-6 sérica em todos os tempos (T2, T3, T4, T5, T6, T7 e T8) comparados ao tempo inicial para amostra total ( $p < 0,001$ ; Tabela 3). Foi observado aumento estatisticamente significativo do nível sérico de IL-6 no grupo UF comparado com o grupo controle 24 horas após a operação (T6) e 36 horas após a operação (T7),  $p = 0,029$  (Gráfico 2; Tabela 3).



**Gráfico 2-** Medidas de interleucina seis- (IL-6) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. \*  $p < 0,05$  comparado com T1; \*\* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle. T1= antes da indução anestésica; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação; T8= 48 horas após a operação.

#### IV. 2. 3. Interleucina Oito (IL-8):

A IL-8 apresentou diferença estatisticamente significativa nos tempos T2, T3, T4, T5, T6 e T7 comparado ao tempo inicial (T1) para a amostra total ( $p < 0,001$ ), com diminuição do nível de IL-8, 5 minutos antes do início da CEC (T2) e aumento 30 minutos após término da CEC (T3) e 6, 12, 24 e 36 horas após a operação (T4, T5, T6, T7, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Gráfico 3; Tabela 3).

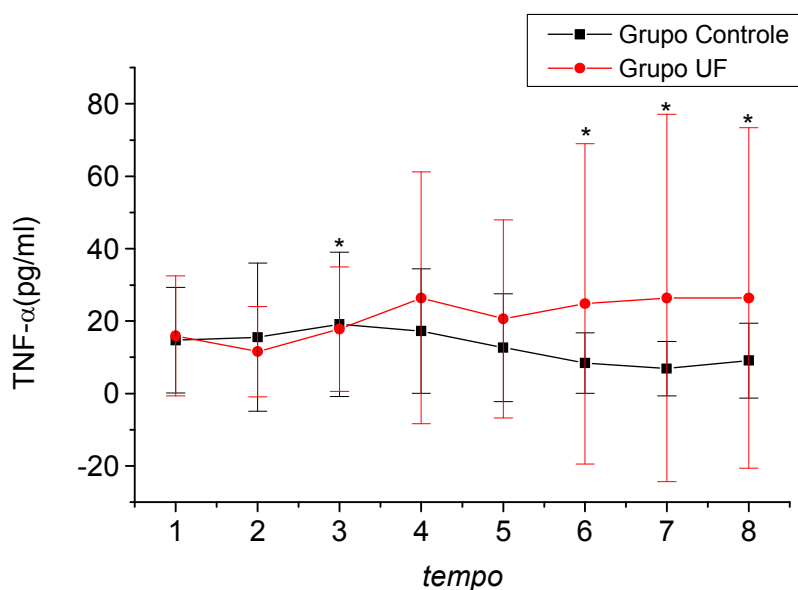


**Gráfico 3-** Medidas de interleucina oito- (IL-8) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. \*  $p < 0,05$  comparado com T1. T1= antes da indução anestésica; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação; T8= 48 horas após a operação.



#### IV. 2.4. Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ):

Foi observado aumento estatisticamente significativo 30 minutos após término da CEC (T3) e nos tempos T6, T7 e T8 ( $p < 0,018$ ) na concentração sérica de TNF- $\alpha$  para os dois grupos, sem diferença entre eles (Gráfico 4, Tabela 3).



**Gráfico 4-** Medidas de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. \*  $p < 0,05$  comparado com T1. T1= antes da indução anestésica; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação; T8= 48 horas após a operação.

### **IV. 3. Interleucinas no Líquido Ultrafiltrado**

Na análise do líquido ultrafiltrado foi identificada a presença de valores altos de TNF- $\alpha$  ( $34,54 \pm 21,84$  pg/ml e das demais interleucinas, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ( $0,005 \pm 0,013$ ;  $3,76 \pm 4,92$ ;  $1,37 \pm 1,72$  pg/ml, respectivamente), somente em traços.

**Tabela 3** - Efeito da Ultrafiltração nas Interleucinas e Fator de Necrose Tumoral- alfa

	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>	<b>T8</b>
<hr/>								
Interleucina 1 $\beta$ (pg/ml)								
Controle	0,35 $\pm$ 0,93	0,50 $\pm$ 1,07	0,24 $\pm$ 0,81	0,27 $\pm$ 0,83	0,28 $\pm$ 0,85	0,35 $\pm$ 1,08	0,47 $\pm$ 1,17	0,24 $\pm$ 0,75
UF	0,56 $\pm$ 1,19	1,01 $\pm$ 1,66	1,35 $\pm$ 1,79**	1,13 $\pm$ 1,69	1,20 $\pm$ 1,65**	1,02 $\pm$ 1,71	0,65 $\pm$ 1,36	0,70 $\pm$ 1,25
Interleucina 6 (pg/ml)								
Controle	1,84 $\pm$ 6,06	7,15 $\pm$ 11,61*	140,54 $\pm$ 132,87*	135,21 $\pm$ 95,79*	91,98 $\pm$ 64,44*	26,87 $\pm$ 14,86*	14,86 $\pm$ 8,96*	16,45 $\pm$ 11,71*
UF	4,15 $\pm$ 9,62	7,24 $\pm$ 9,98*	162,37 $\pm$ 121,21*	151,56 $\pm$ 66,21*	118,22 $\pm$ 72,50*	50,04 $\pm$ 43,31*/**	24,45 $\pm$ 14,43*/**	19,39 $\pm$ 11,07*
Interleucina 8 (pg/ml)								
Controle	6,21 $\pm$ 4,45	5,38 $\pm$ 7,78*	40,32 $\pm$ 63,71*	49,86 $\pm$ 66,27*	31,75 $\pm$ 34,60*	10,81 $\pm$ 8,01*	8,53 $\pm$ 6,37*	7,90 $\pm$ 5,12
UF	8,56 $\pm$ 6,15	5,48 $\pm$ 4,83*	40,34 $\pm$ 30,17*	41,64 $\pm$ 28,56*	32,15 $\pm$ 24,73*	14,37 $\pm$ 11,05*	10,33 $\pm$ 6,75*	10,18 $\pm$ 7,60
Fator de Necrose Tumoral $\alpha$ (pg/ml)								
Controle	14,70 $\pm$ 14,56	15,59 $\pm$ 20,39	19,11 $\pm$ 19,90*	17,27 $\pm$ 17,17	12,71 $\pm$ 14,90	8,45 $\pm$ 8,33*	6,88 $\pm$ 7,51*	9,11 $\pm$ 10,33*
UF	15,93 $\pm$ 16,57	11,60 $\pm$ 12,46	17,77 $\pm$ 17,18*	26,40 $\pm$ 34,77	20,65 $\pm$ 27,34	24,79 $\pm$ 44,26*	26,40 $\pm$ 50,74*	26,41 $\pm$ 47,03*

\* p&lt;0,05 comparado com T1

\*\*p&lt;0,05 comparado com o grupo controle

CEC= circulação extracorpórea;

T= tempo;

T1= antes da indução anestésica;

T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos

após término da CEC; T4= 6 horas após operação;

T5= 12 horas após operação;

T6= 24 horas após operação;

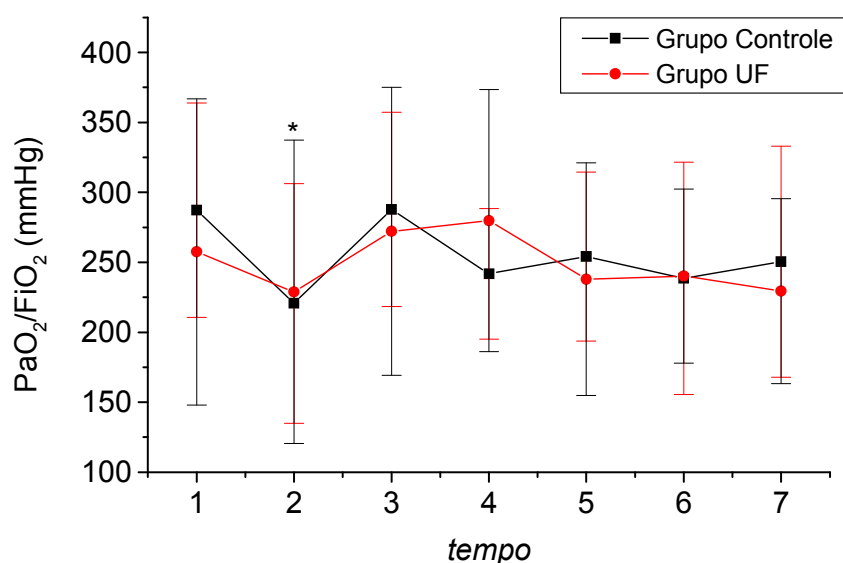
T7= 36 horas após

operação; T8= 48 horas após operação.

#### IV. 4. Efeitos da Ultrafiltração na Função Pulmonar

##### IV. 4.1. Índice de Oxigenação ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ):

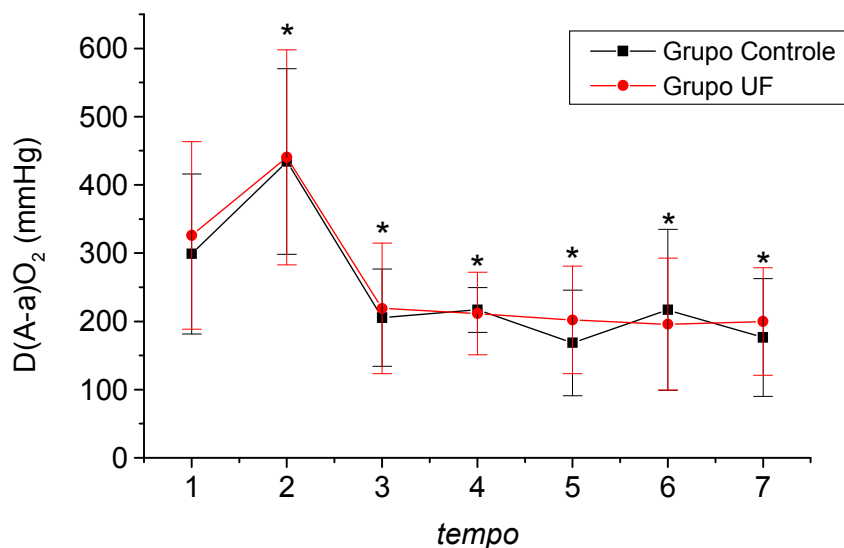
Foi observada diminuição estatisticamente significativa dos valores da relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  quando comparado T2 ao tempo inicial na amostra total ( $p = 0,014$ ). Já entre os grupos, esta diminuição não demonstrou diferença estatisticamente significativa (Gráfico 5; Tabela 4).



**Gráfico 5** - Medidas do índice de oxigenação- ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. \*  $p < 0,05$  comparado com T1. T1'= após entubação endotraqueal; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação.

#### IV. 4. 2. Diferença alvéolo - arterial de oxigênio $[D(A-a)O_2]$ :

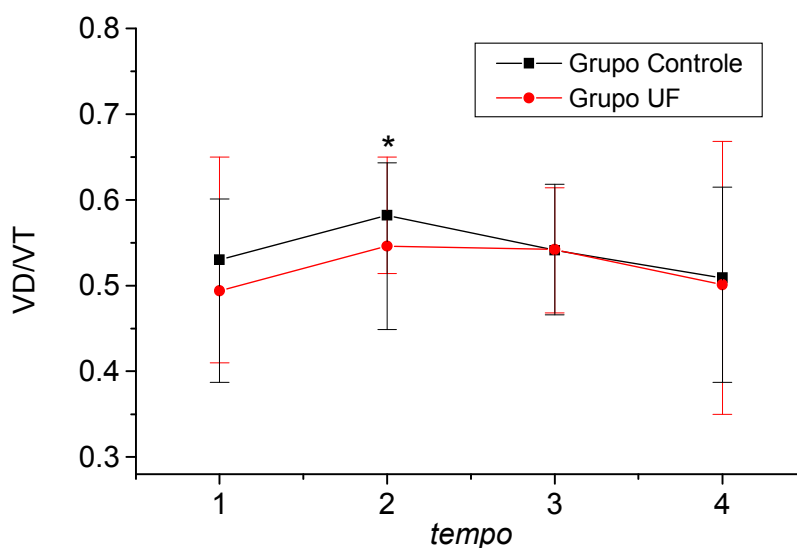
Houve mudança estatisticamente significativa da  $D(A-a)O_2$  ao longo do tempo para a amostra total comparado ao tempo inicial ( $p < 0,001$ ). Cinco minutos antes de iniciar a CEC (T2) houve aumento na  $D(A-a)O_2$ , e nos tempos T3, T4, T5, T6 e T7 houve diminuição estatisticamente significativa deste índice ( $p < 0,001$ ). Porém, não foi observada diferença entre os grupos (Gráfico 6; Tabela 4).



**Gráfico 6** - Medidas da diferença alvéolo-arterial de oxigênio-  $[D(A-a)O_2]$  ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. \*  $p < 0,05$  comparado com T1. T1'= após entubação endotraqueal; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação.

#### IV. 4.3. Espaço Morto Fisiológico (VD/VT):

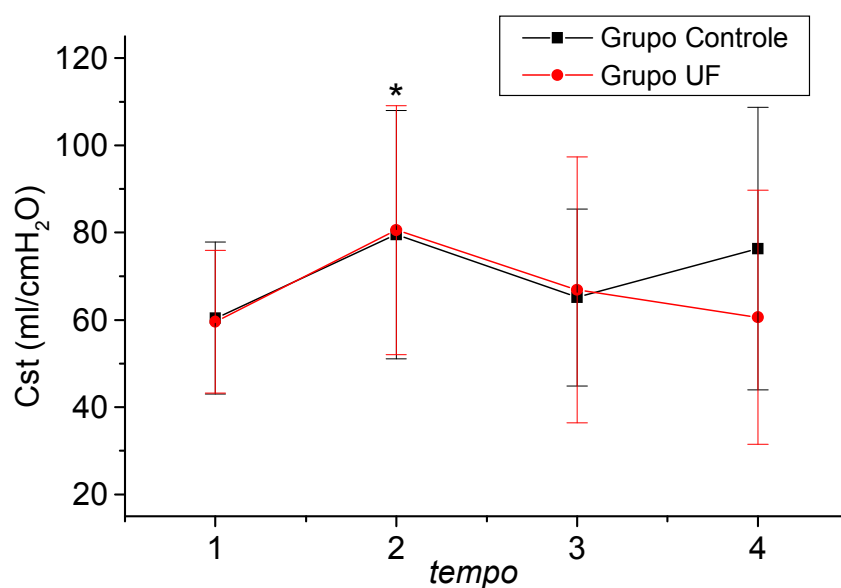
Cinco minutos antes de iniciar a CEC (T2) foi observado aumento estatisticamente significativo do espaço morto fisiológico (VD/VT) nos dois grupos ( $p = 0,032$ ) quando comparado ao tempo inicial, porém sem diferença entre eles (Gráfico 7; Tabela 4).



**Gráfico 7** - Medidas do espaço morto fisiológico - (VD/VT) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. \*  $p < 0,05$  comparado com T1. T1= após intubação endotraqueal; T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos após o término da CEC; T4= 6 horas após a operação; T5= 12 horas após a operação; T6= 24 horas após a operação; T7= 36 horas após a operação.

#### IV. 4. 4. Complacência estática pulmonar (Cst):

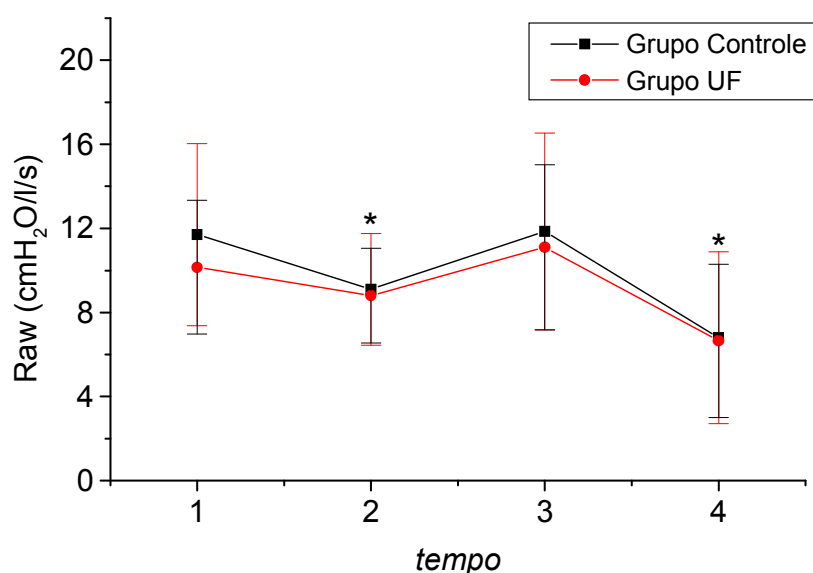
Cinco minutos antes de iniciar a CEC (T2), houve aumento estatisticamente significativo da complacência estática pulmonar ( $p < 0,001$ ) para amostra total quando comparado ao tempo inicial. Porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Gráfico 8; Tabela 4).



**Gráfico 8** - Medidas da complacência estática pulmonar (Cst) ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. \*  $p < 0,05$  comparado com T1. T1' = após a entubação endotraqueal; T2 = 5 minutos antes da CEC; T3 = 30 minutos após o término da CEC; T4 = 6 horas após a operação; T5 = 12 horas após a operação; T6 = 24 horas após a operação; T7 = 36 horas após a operação.

#### IV. 4. 5. Resistência das Vias Aéreas (Raw):

Foi observada diminuição estatisticamente significativa da resistência das vias aéreas cinco minutos antes de iniciar a CEC (T2) e seis (6) horas após a operação (T4) para a amostra total quando comparado com o tempo inicial ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Gráfico 9; Tabela 4).



**Gráfico 9** - Medidas da resistência das vias aéreas ao longo do tempo para o grupo controle e grupo UF. \*  $p < 0,05$  comparado com T1. T1' = após a intubação endotraqueal; T2 = 5 minutos antes da CEC; T3 = 30 minutos após o término da CEC; T4 = 6 horas após a operação; T5 = 12 horas após a operação; T6 = 24 horas após a operação; T7 = 36 horas após a operação.



**Tabela 4 - Efeito da Ultrafiltração na Função Pulmonar**

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Índice de oxigenação (mmHg)							
Controle	287,30±76,66	220,68±85,64*	287,75±69,51	241,73±46,76	254,10±60,56	238,54±83,13	250,38±82,65
UF	257,49±109,53	228,87±108,47*	272,14±102,93	279,83±93,62	237,90±83,09	240,08±62,15	229,45±66,15
Diferença alveolo-arterial de oxigênio (mmHg)							
Controle	215,50±109,16	342,76±130,63*	129,85±69,05*	143,21±31,43*	103,07±68,53*	147,06±110,19*	111,57±78,30*
UF	243,28±129,65	349,22±147,97*	143,95±89,09*	139,55±59,38*	135,55±72,20*	131,44±89,35*	135,03±73,32*
Espaço morto fisiológico (mmHg)							
Controle	0,53 ± 0,12	0,58 ± 0,07*	0,54 ± 0,07	0,51 ± 0,16	-	-	-
UF	0,49 ± 0,11	0,55 ± 0,10*	0,54 ± 0,08	0,50 ± 0,11	-	-	-
Complacência estática pulmonar (ml/cmH <sub>2</sub> O)							
Controle	60,40 ± 17,40	79,55 ± 28,47*	65,15 ± 20,31	76,35 ± 32,39	-	-	-
UF	59,55 ± 16,38	80,60 ± 28,54*	66,90 ± 30,44	60,60 ± 29,12	-	-	-
Resistência de vias aéreas (cmH <sub>2</sub> O/l/s)							
Controle	11,70 ± 4,33	9,10 ± 2,65*	11,85 ± 4,68	6,80 ± 4,09*	-	-	-
UF	10,15 ± 3,18	8,80 ± 2,26*	11,10 ± 3,93	6,65 ± 3,65*	-	-	-

\* p&lt;0,05 comparado com T1

\*\*p&lt;0,05 comparado com o grupo controle

CEC= circulação extracorpórea;  
após término da CEC;

T= tempo;

T1'= após intubação endotraqueal;

T2= 5 minutos antes da CEC; T3= 30 minutos

T4= 6 horas após operação; T5= 12 horas após operação; T6= 24 horas após operação; T7= 36 horas após

operação.

#### IV. 5. Tempo de ventilação mecânica e dias de internação

Em relação ao tempo de suporte ventilatório e dias de internação na UTI-Adulto não foram observadas diferença estatisticamente significantes entre os grupos (tabela 5).

**Tabela 5** -Tempo de Ventilação mecânica e dias de internação dos 40 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, n=20 pacientes sem uso de ultrafiltração (Grupo controle) e n=20 pacientes com uso de ultrafiltração (Grupo UF).

Variáveis	Grupo controle	Grupo UF	p-valor
Tempo de Ventilação Mecânica	13,88 ± 3,76	16,06 ± 9,52	0,85
Dias de internação UTI	2,55 ± 0,69	2,90 ± 0,97	0,31

## ***V. DISCUSSÃO***

O presente estudo procurou analisar alterações de interleucinas e TNF- $\alpha$  séricos e a função pulmonar de pacientes submetidos à operação para revascularização do miocárdio, comparando a utilização ou não da ultrafiltração intra-operatória.

A idade média dos pacientes incluídos no estudo foi de  $59,55 \pm 9,73$  anos para a amostra total, e não foi observada diferença significativa entre os grupos. Corroborando com esse achado, Roth-Isigkeit et al. (15) não demonstraram diferença na produção de citocinas entre pacientes com idade inferior a 50 anos ou maior que 65 anos submetidos à operação cardíaca.

A distribuição entre os sexos foi semelhante entre os grupos, com prevalência do masculino para a amostra total. Estes dados estão de acordo com as estatísticas que descrevem a predominância da doença isquêmica nos indivíduos do sexo masculino, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, como é o caso do Brasil (26, 35, 52).

Procurou-se limitar a casuística incluindo no estudo pacientes de baixo risco operatório para que doenças associadas não influenciassem na produção das citocinas, interferindo assim nos resultados. O EuroSCORE logístico do presente estudo foi de  $2,0 \pm 1,81$  para o grupo controle e  $1,85 \pm 1,66$  para o grupo ultrafiltrado. De acordo com a publicação de Nashef et al. (24), *European system for cardiac surgical risk evaluation*, os pacientes com EuroSCORE de um para dois tem valor preditivo de mortalidade de 0,8%, considerando que se o score for maior que seis a mortalidade estaria acima de 11,2%.

Os pacientes submetidos à operação para troca ou plastia de valva cardíaca com CEC não foram incluídos neste estudo, visto que nestes indivíduos são esperados menores níveis de citocinas que naqueles com insuficiência coronariana, como no estudo realizado por Tashiro et al. (25) demonstrando que a doença coronariana, por si só, pode ser um fator de aumento na produção de IL1- $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ .

Além da doença coronariana, a operação cardíaca com CEC também está freqüentemente relacionada ao aumento dos mediadores inflamatórios no sangue e, como consequência, à presença de disfunção pulmonar (4, 5, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 43).

Muitos são os fatores que ativam a resposta inflamatória na operação cardíaca, como os efeitos da incisão da esternotomia mediana longitudinal, da anestesia, da estratégia ventilatória intraoperatória, da hipotermia para proteção miocárdica, da dissecação de artéria torácica interna, do uso da CEC e outros (27, 28, 29, 30, 31, 32).

A CEC pode ativar especificamente a via da resposta inflamatória por pelo menos três mecanismos distintos. O primeiro envolve a ativação do sistema imune pelo contato direto do sangue com superfícies estranhas do circuito da CEC. O segundo envolve injúria do processo isquemia-reperfusão dos pulmões pelo desvio de circulação pulmonar pela máquina da CEC. Outro mecanismo está relacionado à hipoperfusão secundária à mudança de fluxo pulsátil para contínuo. E, por fim, a endotoxemia, que pode indiretamente ativar a cascata inflamatória. A hipoperfusão esplâncnica, observada durante e após CEC, pode prejudicar a parede da mucosa, permitindo a translocação bacteriana e liberação de endotoxina do intestino. Entretanto, a estimulação da resposta inflamatória na operação cardíaca pela endotoxina permanece incerta (1, 2, 4, 5).

As citocinas são proteínas e polipeptídeos solúveis que agem como mensageiro parácrino do sistema imune e são produzidas por uma grande variedade de tipos celulares, incluindo monócitos ativados, macrófagos teciduais, linfócitos e células endoteliais (1, 3, 8, 11, 12). Essas são essenciais para o controle homeostático e são produzidas em resposta a vários estímulos fisiológicos e patológicos. As citocinas pró-inflamatórias desenvolvem função primordial no processo de estimulação inflamatória, com concentrações plasmáticas específicas, como IL-1 $\beta$  e IL-6, que podem ser preditivas na evolução de pacientes graves (13, 14, 15).

A IL-1 $\beta$  é um componente importante das respostas inflamatória e imune. Além das anafilotoxinas do complemento, ela pode ser induzida também pelas endotoxinas e por outros mediadores inflamatórios como o TNF- $\alpha$  (10, 15). No estudo de Haeffner-Cavaillon et al. (13), com 15 pacientes submetidos à operação cardíaca com CEC, foi observada a produção de IL-1 $\beta$ , de modo transiente, após a CEC, sendo que a concentração máxima ocorreu 24 horas após a CEC ( $p < 0,001$ ). Para assegurar a mensuração desta interleucina,

foram avaliadas as atividades funcionais e a concentração do antígeno de IL-1 em lisatos de monócitos dos pacientes durante e depois da CEC.

No presente estudo, não foram observadas diferenças significantes dos níveis de IL-1 $\beta$  nos tempos avaliados quando comparados com o basal, em ambos os grupos. Porém, na comparação entre os grupos controle e UF, foi evidenciado aumento dos níveis de IL-1 $\beta$  30 minutos após término da CEC e 12 horas após a operação no grupo UF. Outros estudos também não detectaram aumento de IL-1 $\beta$  no plasma (9, 11, 15). Parece que durante a maior parte da resposta inflamatória aguda, esta interleucina não é sistematicamente mensurada. A possível explicação está nos diferentes métodos de mensuração utilizados e também na presença de inibidores plasmáticos específicos que agem como antagonistas da IL-1. Mesmo essa dificuldade de detecção da IL-1 circulante não excluiria sua produção local. O estudo de Roth-Isigkeit et al. (15), com 20 sujeitos do sexo masculino submetidos à operação eletiva para revascularização do miocárdio com CEC, demonstrou que essa flutuação pode estar ligada à hemodiluição, e, quando os níveis de citocinas não são corrigidos, as concentrações medidas são inferiores e variam muito mais que as corrigidas.

Outras duas interleucinas pró-inflamatórias importantes são as IL-6 e IL-8, ambas secretadas pelos leucócitos, sendo que a IL-6 é também produzida por monócitos, células endoteliais e linfócitos, e sua concentração no soro e a intensidade de resposta correlacionam-se com a incisão e com o tempo operatório, respectivamente (10, 14).

No presente estudo, a esternotomia mediana longitudinal e os procedimentos anestésicos (T2 e T3), causaram aumento das interleucinas IL-6 e IL-8 em ambos os grupos.

O aumento dos valores da IL-6 foi observado nos tempos 6, 12, 24, 36 e 48 horas após a operação. De acordo com a literatura, esta interleucina pode aumentar significativamente no plasma a partir das primeiras horas do início da CEC, além de ser um bom marcador de dano tissular associada à mesma (14, 15).

A IL-8 tem ação similar à da IL-6 durante e após a CEC, mas não se estabeleceu com clareza sua ação como mediador da evolução do paciente após operação cardíaca (11).

A IL-8 não é específica da operação cardíaca, mas também nas situações de isquemia e reperfusão ou de dano associado à anóxia/hiperóxia. Supõe-se essa interleucina intra-alveolar seja produzida pelos macrófagos. A interação entre os neutrófilos e o endotélio alveolar ocorre quando as células do endotélio e os neutrófilos estão ligados pelas moléculas de adesão que se expressam sob a influência das interleucinas. Há, então, liberação de radicais livres de oxigênio e proteases que danificam a microcirculação pulmonar, ativando o endotélio pulmonar, que se torna protrombótico (28, 30, 31, 32).

Neste estudo, foi evidenciada diminuição de valores séricos de IL-8 após a indução anestésica. Isto pode ser explicado pelo uso de metilprednisolona neste momento. A utilização de esteróide está descrita na literatura na prevenção da elevação das citocinas pró-inflamatórias durante operações cardíacas. Jansen et al. (9), em seu estudo clínico, prospectivo, com 10 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com utilização de CEC, observaram diminuição significativa de endotoxemia ( $p < 0,001$ ) após administração de esteróides durante a indução anestésica, e tendência à melhora clínica dos pacientes que utilizaram essa terapêutica.

No estudo de Brasil et al. (19), envolvendo 30 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC, foram comparados ( $n = 15$ ) pacientes que utilizaram metilprednisolona após a indução anestésica com ( $n = 15$ ) pacientes que não utilizaram, observando que o uso desse medicamento inibiu significativamente a liberação de TNF- $\alpha$ . E, com isso, não houve detecção de TNF- $\alpha$  em nenhum paciente que utilizou metilprednisolona. Já nos demais pacientes, os níveis plasmáticos variaram de 5,4 a 231 pg/ml ( $p < 0,001$ ). Nesse mesmo estudo, os níveis plasmáticos de IL-6 variaram de 8,6 a 101 pg/ml no grupo que utilizou metilprednisolona. Nos pacientes que não fizeram uso desse medicamento, o nível sérico variou de 5,5 a 2569 pg/ml. Os valores médios de IL-6 em cada amostra encontrados nos pacientes demonstraram que a liberação dessa citocina foi menos significativa ( $p < 0,001$ ) nos pacientes que foram operados com uso de metilprednisolona.

Também, outros estudos detectaram elevação minimizada da IL-1, IL-6 e IL-8 com uso de esteróides, sem, entretanto, apresentar vantagens na evolução clínica dos pacientes (18, 20).

No presente estudo, foi observado aumento dos valores séricos de IL-8 e TNF- $\alpha$  após 30 minutos de CEC, 6, 12, 24 e 36 horas após a operação, além de elevados valores de TNF- $\alpha$  48 horas após a operação, em ambos os grupos.

Estudos investigaram os efeitos da ultrafiltração intra-operatória durante a CEC das interleucinas em pacientes submetidos à operação cardíaca. Os resultados apresentam poucas evidências de que os mediadores inflamatórios e a função pulmonar tenham sido afetados pela ultrafiltração (40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 52).

Os resultados desses estudos são conflitantes. É fato reconhecido que o contato do sangue com superfície não endotelial pode ser o principal fator desencadeante desta resposta. Apesar do objetivo do uso da ultrafiltração ser a remoção de mediadores inflamatórios, a mesma contribui para o aumento de superfície extracorpórea adjacente.

Neste estudo, os valores de IL-1 $\beta$  e IL-6 foram maiores no grupo UF quando comparados ao grupo controle. Também, o TNF- $\alpha$  foi encontrado com valores altos no líquido ultrafiltrado e, mesmo assim, manteve níveis elevados no soro. Isto se justifica, possivelmente, pelo aumento de superfície estranha do próprio filtro no grupo UF.

Kiziltepe et al (52) estudaram os efeitos da ultrafiltração em 40 pacientes adultos submetidos à operação cardíaca, randomizados em dois grupos: um utilizando ultrafiltração convencional e outro a ultrafiltração convencional associada à ultrafiltração modificada. Os níveis de IL-6 e IL-8 apresentaram dinâmica similar em ambos os grupos no início da CEC, duas e 24 horas após a operação.

Todos os pacientes submetidos à operação cardíaca com CEC apresentam algum grau de disfunção pulmonar. E, como já mencionados anteriormente, além da CEC, vários outros fatores podem contribuir para essa disfunção, como a anestesia geral, a esternotomia mediana longitudinal, a lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica intra-operatória, a



utilização da artéria torácica interna e outros (28, 29, 30, 31, 32). As ocorrências de disfunções pulmonares são evidenciadas pelas manifestações patofisiológicas e podem ser identificados pela piora da troca gasosa pulmonar e alterações da mecânica ventilatória (34, 35, 39).

A contribuição imediata da anestesia para anormalidades na troca gasosa pulmonar está bem documentada. A anestesia combinada com posição supina prolongada resulta em elevação do músculo diafragma, relaxamento da parede torácica, alterações da complacência da parede torácica e pulmonar e alterações do volume sanguíneo torácico. Estes fatores combinados resultam em alteração da relação ventilação-perfusão, evidenciada pelo aumento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio e reduções das capacidades vital e residual funcional. Em adição, a inalação de anestésicos inibe a vasoconstrição pulmonar hipóxica e o uso de narcóticos para indução anestésica reduz o *drive* ventilatório hipóxico e hipercápnico, predispondo ao aumento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio, à hipoxemia e ao aparecimento de atelectasias (18, 20, 31, 30, 34).

No presente estudo, os índices de troca gasosa pulmonar [ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  e  $\text{D(A-aO}_2\text{)}$ ], assim como o espaço morto fisiológico ( $\text{VD/VT}$ ), apresentaram piora também neste momento (T2). Corroborando com a presente pesquisa, Hachenberg et al. (34), no seu estudo realizado em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com utilização de CEC, demonstraram piora da  $\text{D(A-a)O}_2$  após a indução anestésica ( $126 \pm 46$  mmHg) comparando com o valor inicial ( $25 \pm 10$  mmHg) e a esternotomia mediana longitudinal ( $148 \pm 44$  mmHg) com  $p < 0,01$ .

Porém, no presente estudo, nos demais tempos após a indução anestésica, a  $\text{D(A-a)O}_2$  apresentou melhora em ambos os grupos, provavelmente pelo uso de metilprednisolona, resultados estes, descritos também por outros autores (18, 20).

O elevado valor de  $\text{VD/VT}$  em pacientes com lesão pulmonar aguda está associado com aumento de mortalidade e com maior tempo de utilização de ventilação mecânica (39). Portanto, a mensuração de  $\text{VD/VT}$  pode fornecer informação adicional considerando o início da piora dos pacientes com disfunção pulmonar (27, 36, 39). Assim, Cepkova et al. (36), estudando 42 pacientes com lesão pulmonar aguda, demonstraram que a fração

VD/VT permite mensuração não invasiva que pode ser utilizada junto com os índices de oxigenação e pressões de vias aéreas para avaliar a gravidade da disfunção pulmonar em pacientes graves. Nesse estudo, o valor VD/VT foi significativamente alto nos pacientes que evoluíram para óbito comparado aos sobreviventes ( $0,61 \pm 0,09$  vs  $0,53 \pm 0,10$ ;  $p = 0,02$ ). Similarmente, foi observado aumento do VD/VT nos pacientes com maior tempo de ventilação mecânica ( $p = 0,008$ ). Em contraste, não houve diferença significativa do VD/VT em pacientes com lesão pulmonar de causa direta ou indireta.

Em outro estudo, realizado com nove pacientes submetidos à revascularização do miocárdio utilizando a CEC, foi observado diminuição estatisticamente significativa do VD/VT logo após a indução anestésica quando comparado ao valor inicial, ou seja  $0,43 \pm 0,11$  para  $0,26 \pm 0,10$  ( $p < 0,01$ ). Nesse mesmo estudo também foi observada queda do valor de VD/VT após a esternotomia mediana longitudinal ( $0,35 \pm 0,04$ ), quando comparado ao valor inicial, com  $p < 0,05$  (34).

No presente estudo, devido à realização da esternotomia mediana longitudinal (T2), houve aumento da complacência estática pulmonar e diminuição da resistência de vias aéreas, devido à diminuição das pressões intratorácicas causadas pelo procedimento. Porém, após o fechamento do gradil costal, os valores de complacência, em todos os tempos protocolados, retornaram a valores próximos ao inicialmente mensurado.

O impacto da esternotomia mediana longitudinal na disfunção pulmonar ainda não está bem esclarecido. Porém, a realização dessa incisão, com retração do gradil costal logicamente “libera” a pressão intratorácica e com isso, piorando a complacência pulmonar, pois as forças geradas pela parede torácica que impedem a expansão pulmonar são anuladas. Entretanto, o fechamento da parede torácica produz alteração na direção oposta, e que nas quais são particularmente evidenciadas em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Alguns estudos relataram alterações da mecânica torácica, com consequente piora da troca gasosa pulmonar, em pacientes submetidos à esternotomia mediana longitudinal (27, 30, 31).

Devido à complexidade da operação cardíaca, a influência da esternotomia mediana longitudinal na disfunção pulmonar pós-operatória não pode ser considerada isoladamente.

Em particular, atenção tem sido dada para a influência que a pleurotomia pode exercer na mecânica pulmonar após a operação cardíaca. A utilização da artéria torácica interna tem sido aceita como a melhor escolha para realização de enxerto. Entretanto, estudos sugerem que a utilização dessa artéria pode contribuir para alterações pulmonares. O quê não está bem esclarecido, é se essas alterações pulmonares são causadas pela pleurotomia e subsequente a efusão pleural (28, 29, 30, 31).

A ventilação mecânica é utilizada durante a anestesia para permitir a manutenção da função respiratória durante a intervenção operatória. Porém, a estratégia ventilatória intra-operatória tem como objetivo manter o volume minuto às custas de altos valores de volumes correntes e poucas incursões respiratórias para facilitar o manuseio durante o procedimento operatório. Sabe-se que altos valores de volume corrente de ar (VT) podem provocar distensão pulmonar, gerando como consequência alterações da mecânica ventilatória (37, 38).

A resistência de via aérea no presente estudo apresentou diminuição após seis horas do término da operação, ainda em ventilação mecânica, provavelmente devido à estratégia ventilatória na UTI, com uso de pressão expiratória positiva final (PEEP) e VT baixo. Corroborando com o presente estudo, Dyhr et al. (35), em seu estudo prospectivo, controlado e randomizado, com 16 pacientes submetidos à operação cardíaca com CEC, observaram uma melhora do volume pulmonar expiratório final no grupo que utilizou PEEP otimizada quando comparado ao grupo em que utilizou parâmetro igual a zero de PEEP (ZEEP). No grupo que utilizou PEEP otimizada, o volume pulmonar expiratório final inicial foi de  $1280 \pm 573$  ml e o mesmo aumentou para  $2500 \pm 448$  ml, ou seja, de  $112 \pm 48\%$ , com  $p < 0,001$ , após 30 minutos da manobra para otimização da PEEP. No grupo ZEEP, o volume pulmonar expiratório final não demonstrou alterações durante o estudo. Porém a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) durante a aplicação da PEEP. Foi observada também nesse estudo, por exames de imagem, maior incidência de atelectasias após a operação no grupo ZEEP ( $p = 0,028$ ).

Diversos autores estudaram o papel da ultrafiltração na prevenção e no controle da reação inflamatória sistêmica, mediante a remoção de cininas e outros agentes pró-

inflamatórios, com a finalidade de diminuir a intensidade da disfunção pulmonar (41, 42, 43, 44, 46, 47, 49, 50, 52).

Há estudos, principalmente em crianças, que foram submetidas à operação cardíaca, demonstrando que a ultrafiltração melhora a disfunção pulmonar, com menor tempo de uso de ventilação mecânica. Acredita-se que pelo baixo volume sanguíneo de crianças a ultrafiltração fornece grande benefício clínico nestas comparadas aos adultos. Quanto ao tempo de uso de ventilação mecânica, este fato, entretanto, pode ser influenciado por inúmeros fatores, como, por exemplo, a concentração de agentes anestésicos utilizados para a operação, sendo que esses agentes não são reduzidos pelo processo de filtração (43, 44, 49).

No presente estudo não foi observada diferença estatisticamente significativa da função pulmonar entre os grupos controle e UF. Kiziltepe et al (52), porém, observaram que a ultrafiltração melhora as funções hemodinâmicas, homeostáticas e pulmonares.

Nakamura et al. (40) também não encontraram diferenças significantes da troca gasosa pulmonar em pacientes submetidos à operação cardíaca com ultrafiltração. A pesquisa de Sutton et al. (46), envolvendo pacientes adultos submetidos à operação cardíaca com uso ultrafiltração também não observou diferença estatisticamente significativa nos valores de pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) e de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) no sangue arterial e complacência estática pulmonar, quando comparados aos valores pré-CEC, com 20 minutos, seis e 18 horas após o término da CEC.

Em algumas discussões sobre a ultrafiltração durante a CEC, considerações são feitas com o objetivo de avaliar o seu efeito na redução do volume hídrico (43, 46, 47, 49, 50, 52). Já foi documentado o benefício dessa redução do líquido extravascular pulmonar, aumentando o hematócrito e melhorando a hemostasia no período pós-operatório (41, 42). Também está bem documentada a diminuição das transfusões sanguíneas nos pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com ultrafiltração, como demonstrado na meta-análise de estudos clínicos randomizados realizado por Boodhwani et al. (44).

No presente estudo, quanto ao tempo de utilização de ventilação mecânica e dias de internação na UTI-Adulto, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Corroborando com o presente estudo, Kiziltepe et al. (52) também não observaram diferenças estatisticamente significantes quanto ao tempo de suporte ventilatório e dias de internação, quando comparados grupos que utilizaram ultrafiltração intra-operatória com aqueles que utilizaram ultrafiltração associado à ultrafiltração modificada.

## ***VI. CONCLUSÃO***

A utilização de ultrafiltração intraoperatória:

- Aumentou o nível sérico da interleucina um beta e interleucina seis (IL-1 $\beta$  e IL-6);
- Não teve influência no nível sérico da interleucina oito (IL-8);
- Filtrou somente fator de necrose tumoral, sem diminuir o seu nível sérico;
- Não teve influência na troca gasosa pulmonar e mecânica ventilatória;
- Não diminuiu o tempo de ventilação mecânica e
- Não diminuiu o tempo de internação na UTI;

em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com uso de circulação extracorpórea.

## ***VII. REFERÊNCIAS***



- 1- Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552-9.
- 2- Wan S, LeClerc JL, Vicent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanics involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112 (3):676-92.
- 3- Freitas Jr J, Dantas CJS. Mecanismos celulares e moleculares da inflamação. São Paulo: Ed. Medsi; Editora Médica Científica. Ltda, 2000.
- 4- Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion* 2001;16:353-360.
- 5- Levy LH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S715- 20.
- 6- Keshav, S. Cytokines. In: Weatherall, DJ, Ledingham, JGG, Warrell, DA, O. U. Press. *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford, p. 95-9, 1996.
- 7- Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer, LL. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000;28:3-12.
- 8- Hairston P, Manos JP, Graber CD, Lee Jr WH. Depression of immunologic surveillance by-pump-oxygenation perfusion. *J Surg Res* 1969;9:587-93.
- 9- Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, van Viet MH, Eijssman L, Wildevuur CR. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardio-pulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54:744-8.
- 10- Casey LC. Role of the cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993;56:S92-6
- 11- Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T. et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1714-20.

- 12- Wayne PA. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. In: Wayne PA, NCFCL standards. NCCLS document H3-A4. Los Angeles: Califórnia, 1998.
- 13- Haeffner-Cavaillon N, Roussellier N, Ponzio O, Carreno MP, Laude M, Carpentier A. Induction of interleukin - 1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98 : 1100-6.
- 14- Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M. Interleukin 6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. Intensive Care Med 1998;24:481-6.
- 15- Roth-Isigkeit A, Borstel TV, Seyfarth M, Schucker P. Perioperative serum levels of tumor- necrosis-factor alpha (TNF-alfa), IL1 beta, IL-6, IL-10 and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution. Clin Exp Immunol 1999;118:242-6.
- 16- Utley JR. The history of the concept of inflammatory responses to cardiopulmonary bypass. Perfusion 1996;11:190-5.
- 17- Burch GE, Colcolough HL. Postcardiotomy and postinfarction syndromes: a theory. Am Heart J 1970;80:290-1.
- 18- Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, Deaton DW, Kalfin RDK. Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1995;60:801-4.
- 19- Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, Fonseca JHP, Branco JNR, Buffolo E. Uso de corticóide como inibidor da resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea. Rev Bras Cir Cardiovasc 1999;14(3):254-68.
- 20- Lodge AJ, Chai PJ, Daggett CW. Methylprednisolone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in neonatal piglets: timing of dose is important. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;11:515-22.

- 21- Cal RGR. Trauma celular em CEC e suas conseqüências. In: Andrade JCS. Circulação extracorpórea. São Paulo: Biotecno, 1988.
- 22- McBride WT, Armstrong MA, Mc Bried SJ. Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia* 1996;51:465-73.
- 23- Elias DO, Souza MHL. Fundamentos da Circulação Extracorpórea. 2.ed. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio, 2006.
- 24- Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 Jul;22(1):101-5.
- 25- Tashiro H, Shimokawa, H, Yamamoto K, Momohara, M, Tada H, Takeshita A. Altered plasma levels of cytokines in patients with ischemic heart disease. *Coron Artery Dis* 1997;8:143-7.
- 26- Daluz PL, Cesena FHY. Prevenção da doença coronariana. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2001;11: 3-21.
- 27- Dueck R. Pulmonary mechanics changes associated with cardiac surgery. *Adv Pharmacol* 1994;31:505-512.
- 28- Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68(3):1107-15.
- 29- Bonacchi M, Prifti E, Giunt G, Salica A, Frati G, Sani G. Respiratory dysfunction after coronary artery bypass grafting employing bilateral internal mammary arteries: the influence of intact pleura. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:827-833.

- 30- Wynne R, Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care* 2004;13(5):384-393.
- 31- Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Sem Card Vasc Anesth* 2004;8(3):185-211.
- 32- Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2006;21(4):225-8.
- 33- Boldt J, King D, Scheld HH, Hempelmann G. Lung management during cardiopulmonary bypass: Influence on extravascular lung water. *J Card Anaesth* 1990;4(1):73-9.
- 34- Hachenberg T, Tenling A, Nystrom SO, Tyden H, Hedenstierna G. Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994;80(3):509- 519.
- 35- Dyhr T, Laursen N, Larsson A. Effects of lung recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on lung volume, respiratory mechanics and alveolar gas mixing in patients ventilated after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scan* 2002;46(6):717-725.
- 36- Cepkova M, Kapur V, Ren X, Quinn T, Zhuo H, Foster E. Pulmonary dead space fraction and pulmonary artery systolic pressure as early predictors of clinical outcome in acute lung injury. *Chest* 2007;132(3):836-842.
- 37- Petrucci N, Iacovelli W. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Art. No.: CD003844. DOI: 10.1002/14651858.CD003844.pub3 2006;4.
- 38- Meier T, Lange A, Papenberg H, Ziemann M, Fentrop C, Uhlig U. Pulmonary cytokine responses during mechanical ventilation of noninjured lungs with and without end-expiratory pressure. *Critical Care and Trauma*. 2008;107(4).

- 39- Dixon B, Campbell DJ, Santamaria JD. Elevated pulmonary dead space and coagulation abnormalities suggest lung microvascular thrombosis in patients undergoing cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2008;34(7):1216-23.
- 40- Nakamura Y, Masuda M, Toshima Y, Asou T, Oe M, Kinoshita K. Comparative study of cell saver and ultrafiltration nontransfusion in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1990;49:973-8.
- 41- Jonas RA, Elliot MJ . Cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children. Butterworth Heinemann , Oxford, 1994.
- 42- Babka RM, Petress J, Briggs R, Helsel R, Mack J. Conventional haemofiltration during routine coronary bypass surgery. *Perfusion* 1997;12:187-197.
- 43- Huang H, Yao T, Wang W, Zhu D, Zhang W, Chen H. Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;76(1):136-40.
- 44- Boodhwani M, Williams K, Babaev A, Gill G, Saleem N, Rubens FD. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:892-897.
- 45- Pond SM. Extracorporeal techniques in the treatment of poisoned patients. *Med J Aust* 1991;154(9):617-22.
- 46- Sutton GR, Kratz JM, Spinale FG, Crawford Jr FA. Comparison of three blood-processing techniques during and after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;56:938-43.
- 47- Tassani P, Richter JA, Eising GP, Barankay A, Braun SL, Haehnel CH. Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1999;13(3):285-291.

- 48- Baar M, Diephuis JC, Moons KGM, Holtkamp J, Hijman R, Kalkman CJ. The effect of zero-balanced ultrafiltration during cardiopulmonary bypass on S100 release and cognitive function. *Perfusion* 2003;18:9-14.
- 49- Saitoh M, Tsuchida M, Koike T, Satoh K, Haga M, Aoki T. Ultrafiltration attenuates cardiopulmonary bypass-induced acute lung injury in a canine model of single-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(6):1447-54.
- 50- Perez-Vela JL, Ruiz-Alonso E, Guillen-Ramirez F. ICU outcomes in adult cardiac surgery patients in relation to ultrafiltration type. *Perfusion* 2008;23(2):79-87.
- 51- Magilligan DJ, Oyama C. Ultrafiltration during cardiopulmonary bypass: Laboratory evaluation and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1984;37:33-39.
- 52- Kiziltepe U, Uysalel A, Corapcioglu T, Dalva K, Akan H, Akalin H. Effects of combined conventional and modified ultrafiltration in adult patients. *Ann Thorac Surg* 2001;71(2):694-93.
- 53- EUROSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. [Programa de computador] Disponível em: <http://www.euroscore.org/>

## ***VIII. ANEXOS***



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

✉ Caixa Postal 6111  
13083-970 Campinas, SP

☎ (0\_\_19) 3788-8936

fax (0\_\_19) 3788-8925

📧 [cep@head.fcm.unicamp.br](mailto:cep@head.fcm.unicamp.br)

CEP, 16/04/02  
(Grupo III)

**PARECER PROJETO: N° 121/2002**

### **I-IDENTIFICAÇÃO:**

**PROJETO: “DISFUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO COM UTILIZAÇÃO DE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA COM E SEM USO DE ULTRAFILTRAÇÃO”**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Carolina Kosour

**INSTITUIÇÃO:** Departamento Cirurgia/FCM/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 06/03/2002

### **II - OBJETIVOS**

Disfunção pulmonar em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com utilização de circulação extracorpórea com e sem uso de ultrafiltração.

### **III - SUMÁRIO**

Trata-se de um estudo clínico prospectivo, randomizado de forma alternada visando a avaliar a função pulmonar ocorrida no paciente submetido à revascularização do miocárdio com uso de circulação extra corpórea (CEC) com e sem utilização de ultrafiltração; verificar se a ultrafiltração utilizada é um mecanismo eficiente para retirar mediadores inflamatórios gerados pelo organismo e analisar se há correlação entre a retirada desses mediadores com o grau de disfunção pulmonar.

Participarão do estudo 40 pacientes adultos, maiores de 18 anos, ambos os sexos submetidos à cirurgia cardíaca para revascularização do miocárdio, com auxílio da circulação extra corpórea, com e sem emprego de ultrafiltração (vinte pacientes para cada situação). O critério de inclusão é a cirurgia eletiva e idade. O estudo estabelece critérios definidos de exclusão: Cirurgia de urgência, menores de 18 anos, grávidas, infarto agudo do miocárdio (IAM) recente (inferior a três meses), angina instável, complicações mecânicas pós IAM, diabetes mellitus não compensada recente, outras patologias inflamatórias, fração de ejeção cardíaca definida pelo ecocardio ou cateterismo cardíaco menor que 30%, insuficiência renal com nível de creatinina maior que 2,0 mg/dl, insuficiência hepática com nível de bilirrubina total maior que 2,5 mg/dl e elevação das transaminases ou fosfatase alcalina para no mínimo duas vezes acima do limite superior dos valores normais, em uso



de ácido acetil salicílico (AAS) ou anticoagulante oral em período inferior a 7 dias, avaliação neurológica com escala de Glasgow inferior a 10 e história recente de sangramento no tracto digestivo alto ou íleo.

#### **IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES**

A metodologia é adequada aos objetivos do estudo assim como as condições para realizá-lo.

Os investigadores aclararam ser este apenas uma análise complementar a um protocolo já aprovado anteriormente, como solicitado.

#### **V - PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

#### **VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

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

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

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

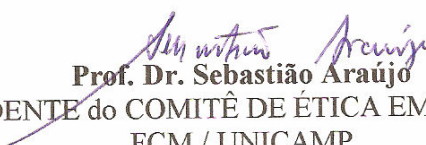
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também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

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

**Atenção: Projetos de Grupo I serão encaminhados à CONEP e só poderão ser iniciados após Parecer aprovatório desta.**

## VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IV Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 16 de abril de 2002.

  
**Prof. Dr. Sebastião Araújo**  
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

**Anexo 2: Processo nº 2000/10706-8 FAPESP.**

**FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO**

TERMO DE OUTORGA E ACEITACAO DE AUXILIO	
PROCESSO Nº 2000/10706-8	
Em 18/06/2001 o Conselho Técnico-Administrativo da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, doravante denominada <b>OUTORGANTE</b> , usando das atribuições que lhe confere o Artigo 14, letra "b", da lei Estadual no 5.918, de 18 de outubro de 1960, e de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que são parte integrante deste Termo, concede:	
OUTORGADO REINALDO WILSON VIEIRA	
INSTITUIÇÃO 02 001 014 - FAC CIENCIAS MEDICAS/UNICAMP	
DISCRIMINAÇÃO AUXILIO PESQUISA	
PROJETO VALOR DE USO DE ULTRAFILTRACAO EM PACIENTES SUBMETIDOS A REVASCULARIZACAO DO MIOCARDIO COM UTILIZACAO DE CIRCULACAO EXTRACORPOREA (CEC).	
ÁREA 04010000 - MEDICINA	PERÍODO 01/07/2001 a 31/12/2002
RELATÓRIOS CIENTÍFICOS ATÉ: 30/06/2002, 20/12/2002	PRESTAÇÃO DE CONTAS ATÉ: 20/12/2002
OBSERVAÇÕES - AUXILIO A PESQUISA - Solicitacoes de prorrogacao de prazo para execucao do projeto e/ou para utilizacao dos saldos disponiveis deverao ser encaminhadas, devidamente justificadas, com 30 dias de antecedencia da data prevista para o termino da concessao, para evitar bloqueio dos saldos financeiros do projeto. - Qualquer alteracao na destinacao dos recursos concedidos, inclusive a utilizacao de saldos resultantes de diferenca entre os precos previstos no projeto e os precos efetivamente pagos, deve ser previamente autorizada pela Outorgante com execucao do remanejamento entre bens e/ou servicos aprovados e constantes do presente Termo e, somente para as situacoes especificadas no Manual de Instrucoes para Prestacao de Contas. - MATERIAL DE CONSUMO (se houver): Caso sejam adquiridos materiais que nao sejam manifestamente necessarios a realizacao deste projeto, a Outorgante podera impugnar as despesas correspondentes na Prestacao de Contas. - IMEDIATAMENTE APOS A APRESENTACAO DO RELATORIO CIENTIFICO ESTABELECIDO PELA FAPESP COMO RELATORIO FINAL, O SALDO ACASO EXISTENTE SERA AUTOMATICAMENTE CANCELADO. - O OUTORGADO RECONHECE QUE O AUXILIO CONCEDIDO, NOS TERMOS AQUI DESCRITOS, VIABILIZAM PLENAMENTE A EXECUCAO DO PROJETO, SALVO CIRCUNSTANCIAS IMPREVISIVEIS NO ATO DA ASSINATURA. SOLICITACOES DE QUALQUER ALTERACAO DE ORCAMENTO, EXCETO EM CASOS EMERGENCIAIS, PODERAO SER APRESENTADAS POR OCASIAO DA APRESENTACAO DO(S) RELATORIO(S) CIENTIFICO(S). - O AUXILIO E CONCEDIDO NA EXPECTATIVA QUE SEJAM GERADAS PUBLICACOES EM REVISTAS DE CIRCULACAO INTERNACIONAL ARBITRADAS.	



**CÓPIA  
SEM VALOR OFICIAL**



**TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIO - PROCESSO Nº 2000/10706-8**  
**CONDIÇÕES GERAIS DE CONCESSÃO DOS BENEFÍCIOS**

- I) O pagamento será feito de acordo com o plano proposto pelo OUTORGADO, com as eventuais modificações feitas pela OUTORGANTE.
- II) Os recursos liberados pela OUTORGANTE não poderão permanecer na conta corrente do OUTORGADO, devendo ser depositados em conta específica, vinculada à FAPESP, sendo proibida a sua aplicação no mercado financeiro.
- III) Os valores concedidos para a realização de despesas no País serão corrigidos com base na variação da Unidade FAPESP, enquanto não transferidos para a conta do OUTORGADO, que deverá solicitar a liberação dos recursos somente no momento do pagamento, evitando a perda da correção.
- IV) O auxílio concedido não poderá ser destinado, em hipótese alguma, ainda que parcialmente, a fins diversos dos indicados no preâmbulo deste Termo, ficando o OUTORGADO pessoalmente responsável pela perfeita aplicação do Auxílio de acordo com a sua finalidade.
- V) O OUTORGADO obriga-se a fazer referência ao apoio da FAPESP nas teses, dissertações, artigos, livros, resumos de trabalhos apresentados em reuniões e qualquer outra publicação ou forma de divulgação de atividades que resultem, total ou parcialmente, de auxílios ou bolsas da OUTORGANTE.
- VI) Para fins de pagamento de manutenção ou diárias, a OUTORGANTE considera exclusivamente o período de permanência previsto neste Termo. Caso este seja inferior, fica o OUTORGADO obrigado a efetuar a devolução do valor excedente à OUTORGANTE.
- VII) Sempre que o auxílio envolver a concessão de material permanente, a liberação dos recursos ficará condicionada à apresentação de duas vias do Termo de Doação, Aceitação e Transferência de Material Permanente, devidamente assinado pelo dirigente da Instituição, ou seu representante legal, para que a OUTORGANTE possa, posteriormente e a seu exclusivo juízo, promover a doação institucional, no todo ou em parte. Fica assegurado ao OUTORGADO a plena e efetiva utilização do material permanente durante toda a execução dos projetos para os quais foi concedido o Auxílio.
- Parágrafo único: em se tratando de Programa de Inovação Tecnológica em Pequenas Empresas, a doação será condicionada ao cumprimento do Artigo 17, inciso II, alínea "a", da Lei número 8.666, de 21 de junho de 1993.
- VIII) O material adquirido de acordo com o presente Termo ficará sediado na Instituição mencionada, sob os cuidados do OUTORGADO.
- Parágrafo único: no caso do Programa a que se refere o parágrafo único da Cláusula VII, o material ficará em poder da respectiva empresa, mediante Contrato de Comodato firmado entre ela e a OUTORGANTE, assegurada ao OUTORGADO sua efetiva utilização.
- IX) Quando for realizada importação direta de material, deverão ser observadas as normas vigentes no tocante a exame de similaridade nacional.
- X) A Prestação de Contas do Auxílio concedido será feita pelo OUTORGADO até a data de vencimento indicada, devendo observar as instruções anexas, as quais passam a fazer parte integrante deste Termo. Não serão aceitas prestações de contas parciais, exceto em Programas Especiais, cujas prestações de contas deverão ser anuais. Se houver saldo, o OUTORGADO efetuará a devolução em dinheiro ou cheque no momento da Prestação de Contas.
- XI) As Prestações de Contas serão recebidas condicionalmente, pois a aprovação definitiva dependerá de parecer favorável da Auditoria.
- XII) Independente das Cláusulas décima e décima primeira, o OUTORGADO obriga-se a apresentar à OUTORGANTE relatórios anuais do plano de pesquisa, com conclusões sucintas dos resultados até então obtidos.
- XIII) Em caso de falta ou impedimento do OUTORGADO deverá ser feita comunicação imediata à OUTORGANTE.
- XIV) O OUTORGADO compromete-se a verificar, em qualquer tempo, se a execução do projeto produz ou poderá produzir resultado potencialmente objeto de Patente de Invenção, Modelo de Utilidade, Desenho Industrial ou qualquer outra forma de registro de propriedade intelectual. Nesse caso, fica o OUTORGADO obrigado a fazer a devida notificação à FAPESP, antes de publicação em periódicos, Anais de Congresso ou Teses, ou qualquer forma de divulgação que possa tornar de domínio público a invenção. Nessas circunstâncias, qualquer divulgação dependerá de autorização prévia da FAPESP.
- XV) Patente de Invenção, Modelo de Utilidade, Desenho Industrial ou qualquer outra forma de registro de propriedade intelectual de inventos decorrentes da execução do projeto deverão ter o nome da FAPESP como co-titular. O registro, a pedido do OUTORGADO, poderá ser financiado pela FAPESP, se esta julgar a medida conveniente, caso em que será a única titular. Em qualquer caso, os rendimentos líquidos decorrentes de venda ou licenciamento serão compartilhados na seguinte proporção: 1/3 para a FAPESP, 1/3 para os inventores e 1/3 para as instituições onde foi desenvolvido o projeto.
- XVI) No caso de titularidade exclusiva da FAPESP, esta terá direitos ilimitados sobre a concessão parcial ou total, onerosa ou gratuita, dos direitos resultantes, podendo, a qualquer momento, deles desistir. A FAPESP manterá informados os inventores e instituições que compartilham os rendimentos líquidos. No caso de co-titularidade, qualquer concessão, parcial ou total, onerosa ou gratuita, dos direitos resultantes, ou desistência destes, deverá ser previamente apreciada pelas partes, vedadas decisões unilaterais.
- XVII) O OUTORGADO compromete-se a emitir pareceres, gratuitamente, quando solicitados pela FAPESP, em assunto de sua especialidade.
- XVIII) O OUTORGADO declara que aceita, sem restrições, este Auxílio, como está concedido e se responsabiliza pelo fiel cumprimento do presente Termo em todos os seus itens, cláusulas e condições, e que concorda com qualquer fiscalização que a OUTORGANTE julgar conveniente proceder, de acordo com o Inciso III do artigo 3º da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960.
- XIX) A violação de qualquer das cláusulas do presente Termo importará em suspensão do Auxílio concedido e/ou retirada do material adquirido.
- XX) O OUTORGADO declara que tem plenas condições para realizar as atividades previstas no projeto de pesquisa ora contratado e que envidará todos os esforços para que seus objetivos sejam atingidos. Declara também que deu ciência às instâncias cabíveis das necessidades infra-estruturais e do apoio institucional indispensável para o bom andamento do projeto. Em caso de abandono do projeto contratado, sem prévia autorização da OUTORGANTE, o OUTORGADO se compromete com a plena e imediata restituição à OUTORGANTE do investimento realizado.
- XXI) O presente Termo entrará em vigor na data de sua assinatura.
- XXII) Integram o presente Termo, para todos os efeitos legais, as observações constantes dos anexos.
- OBS.: Em toda correspondência do OUTORGADO à OUTORGANTE, referente ao objeto do presente Termo, deverá o OUTORGADO explicitar o número do processo correspondente, para agilização do respectivo expediente.

São Paulo,

Diretor Presidente

Diretor Científico

Outorgado

Diretor Administrativo

Anexo I ao Termo de Outorga e Aceitação de Auxílio  
Relação dos Benefícios Concedidos - Processo Nº 2000/10706-8

Descrição	Discriminação e/ou Valor
1. Manutencao Mensal	
2. Diarias no Pais	
3. Diarias no Exterior	
4. Seguro Saude	
5. Instalacao	
6. Taxas Escolares	
7. Taxas de Inscricao	
8. Auxilio Viagem	
9. Passagem Aerea no Pais	
10. Passagem Aerea no Exterior	
11. Passagem Terrestre	
12. Despesas de Transporte	
13. Servico de Terceiros no Pais	(1) Gasometria, dosagem de complementos e leucograma completo No total de R\$ 23434,00.
14. Servico de Terceiros no Exterior	
15. Servico de Terceiros	
16. Outras Verbas	
17. Reserva Tecnica	(1) Conforme instrucoes em anexo No total de R\$ 11799,40.
18. Material Permanente	
19. Material de Consumo	
20. Material Permanente no Pais	
21. Material de Consumo no Pais	Conforme Anexo II
22. Material Permanente Importado	
23. Material de Consumo Importado	Conforme Anexo II
Observações	

**CÓPIA**  
**SEM VALOR OFICIAL**

Anexo II ao Termo de Outorga e Aceitação de Auxílio  
Relação dos Materiais Concedidos - Processo Nº 2000/10706-8

Tipo de Material	Discriminação
Material Permanente	
Material de Consumo	
Material Permanente no País	
Material de Consumo no País	(1) Material estritamente necessário para a realização deste projeto No total de R\$ 2000,00.
Material Permanente Importado	
Material de Consumo Importado	(1) Material estritamente necessário para a realização deste projeto No total de US\$ 11130,00.
Observações:	

### Anexo III: Planilha de dados.

hc	grupo	idade	sexo	peso	altura	supcorp	score s	scor L	Npontes
6849155	1	60	1	75.5	1.63	1.81	2	1.45	3
8131207	1	72	1	70.0	1.65	1.77	6	6.94	3
8115934	1	43	1	94.2	1.80	2.14	0	0.88	3
4410891	1	58	2	98.9	1.64	2.04	3	2.33	3
78905569	1	41	1	83.5	1.70	1.93	0	0.88	1
6848977	1	58	1	88.0	1.72	2.01	2	2.0	4
8317419	1	70	1	68.0	1.65	1.76	4	2.74	4
7991781	1	61	1	86.0	1.67	1.94	1	1.1	4
8011732	1	60	1	59.5	1.68	1.68	1	1.15	2
8497645	1	68	1	80.0	1.68	1.90	2	1.59	4
8314411	1	56	1	58.0	1.65	1.63	0	0.88	3
8170768	1	74	1	71.2	1.53	1.73	3	2.36	4
8145199	1	64	1	92.3	1.74	2.11	1	1.23	3
7922847	1	53	2	85.0	1.65	1.93	1	1.22	2
5269348	1	63	1	79.3	1.75	1.95	1	1.15	3
7210533	1	55	2	65.5	1.61	1.70	2	1.59	4
8060909	1	74	2	80.0	1.51	1.76	5	4.86	4
8122238	1	44	1	80.0	1.68	1.90	1	1.33	4
8272095	1	50	1	97.0	1.68	1.98	0	0.88	3
8296998	1	61	2	70.0	1.53	1.70	2	1.39	2
5091422	0	54	1	62.0	1.60	1.65	3	2.59	1
6392817	0	61	1	85.0	1.68	1.94	1	3.46	4
6740894	0	64	1	74.6	1.68	1.84	0	1.23	2
7626310	0	72	1	51.0	1.65	1.05	4	3.11	3
8170477	0	62	1	67.0	1.64	1.73	3	1.75	4
3973751	0	67	1	83.0	1.75	1.96	3	2.25	3
7752151	0	56	1	81.0	1.45	1.48	0	0.88	3
7960516	0	65	2	67.5	1.75	1.84	3	1.81	3
7649071	0	57	1	98.0	1.88	2.25	0	0.88	4
8221226	0	46	1	82.0	1.68	1.91	0	0.88	4
8043399	0	40	1	70.0	1.68	1.80	1	1.33	1
8262484	0	65	2	84.0	1.59	1.88	4	2.73	2
7432226	0	68	1	88.1	1.71	2.00	4	3.88	2
7802027	0	51	1	65.0	1.62	1.70	0	0.88	3
6951920	0	73	1	75.0	1.65	1.83	4	3.57	3
8132453	0	58	2	65.7	1.48	1.60	1	1.22	2
7885021	0	61	1	80.0	1.67	1.89	1	1.01	4
1100798	0	78	1	56.0	1.60	1.58	6	7.28	4
3539589	0	56	1	81.0	1.68	1.92	1	1.33	4
8133881	0	43	2	75.0	1.52	1.72	1	1.22	2

Tcec	TpinçAo	TisqMioc	fluxoMin	fluxoMax	pammaior	pammenor	T°precec	T°mincec	T°outcec
95	74	26	2.6	2.9	70	40	35.0	32.0	37.0
83	52	31	2.3	2.7	65	50	36.0	35.0	37.0
70	42	18	2.4	2.8	70	30	35.0	34.0	37.0
80	51	35	2.4	2.6	80	69	35.0	33.0	37.0
128	53	32	2.4	3.0	66	33	35.0	34.0	37.0
77	55	34	2.5	2.7	78	54	35.0	32.0	36.0
70	48	31	2.5	2.8	66	45	36.0	34.0	37.0
71	45	23	2.4	2.6	87	50	35.0	33.0	36.0
44	26	15	2.8	3.0	56	30	34.0	32.0	36.5
70	50	24	2.1	2.6	50	39	35.0	33.0	37.0
59	45	29	2.8	3.4	44	20	35.0	32.0	37.0
80	45	20	2.4	2.8	74	42	35.0	33.0	37.0
75	43	13	2.5	2.7	69	45	35.0	33.0	37.5
50	30	16	2.4	2.7	73	45	35.0	34.0	37.0
71	41	25	2.4	3.0	50	34	35.0	32.0	37.0
57	37	29	2.2	2.9	64	33	35.5	34.0	36.0
70	49	31	2.0	2.8	73	51	35.0	33.0	36.5
92	58	26	2.6	2.7	61	42	36.0	33.0	37.0
58	34	15	2.6	2.8	58	47	35.0	33.0	37.0
48	32	16	2.4	2.4	85	60	35.0	33.0	37.0
35	22	11	2.4	2.9	70	38	36.0	33.0	35.9
78	51	12	2.4	2.4	98	50	37.0	34.0	37.0
114	62	40	2.4	2.7	90	45	35.0	34.0	37.0
73	42	29	2.4	2.9	56	39	35.0	32.5	37.0
81	60	34	2.4	2.7	89	52	36.0	34.0	37.0
71	49	12	2.7	3.0	43	33	36.0	34.0	36.0
65	43	6	2.5	2.7	60	41	36.0	34.5	37.0
83	54	31	1.5	2.5	100	53	35.0	33.0	37.0
79	59	27	2.7	2.4	68	52	35.5	34.0	37.0
106	69	38	2.0	2.7	71	36	36.0	35.0	37.0
70	45	16	2.4	2.5	59	42	36.0	34.0	37.0
55	41	21	2.3	2.5	79	62	34.5	33.0	36.0
55	31	17	2.4	2.8	101	36	35.0	32.0	35.0
80	62	24	2.5	2.7	80	37	35.0	33.5	37.0
70	48	28	2.4	2.5	68	50	36.0	34.0	37.0
64	39	22	2.0	3.0	73	36	35.0	32.5	37.0
93	59	17	2.4	2.5	62	48	36.0	33.0	37.0
87	55	15	2.4	3.0	76	49	36.0	33.0	39.0
73	51	29	2.7	2.9	88	34	34.0	34.0	36.5
65	38	18	2.6	2.8	65	40	35.0	32.0	37.0



transfcc	conchema	pfc	plaqueta	crioprec	outro	BHcc	diasuti	tranfuti	CH uti
2	0	0	0	0	0	1400	6	2	0
1	1	4	0	0	0	-400	3	1	2
2	0	0	0	0	0	-400	3	2	0
1	2	0	0	0	0	-500	2	2	0
1	0	5	0	0	0	150	2	2	0
2	0	0	0	0	0	50	3	1	2
2	0	0	0	0	0	600	2	1	2
2	0	0	0	0	0	0	3	2	1
2	0	0	0	0	0	100	3	2	0
2	0	0	0	0	0	250	4	2	0
1	1	4	0	0	0	550	4	1	5
2	0	0	0	0	0	-150	3	2	0
2	0	0	0	0	0	-200	3	1	0
2	0	0	0	0	0	350	2	2	0
2	0	0	0	0	0	200	2	1	2
1	1	0	0	0	0	400	3	1	1
1	2	0	0	0	0	-100	2	2	0
2	0	0	0	0	0	0	2	2	0
2	0	0	0	0	0	-300	3	2	0
2	0	0	0	0	0	-300	3	1	1
2	0	0	0	0	0	-300	2	2	0
1	1	0	0	0	0	-400	4	2	0
1	2	4	0	0	0	0	3	2	0
1	2	0	0	0	0	450	3	2	0
2	0	0	0	0	0	-250	2	1	1
1	1	4	0	0	0	1100	2	1	1
2	0	0	0	0	0	-400	3	2	0
1	1	0	2	0	0	-200	3	2	0
2	0	0	0	0	0	-500	3	2	0
2	0	0	0	0	0	-2000	1	2	0
2	0	0	0	0	0	-1000	2	2	0
2	0	0	0	0	0	1070	3	2	0
1	2	0	0	0	0	400	3	2	0
1	2	0	0	0	0	-900	3	2	0
2	0	0	0	0	0	1000	2	2	0
1	1	0	0	0	0	200	3	2	0
1	0	0	1	0	0	100	2	1	1
1	1	4	0	0	0	1050	3	1	2
2	0	0	0	0	0	-900	2	2	0
1	2	0	0	0	0	0	2	2	0

PFC uti	plaq uti	CRIOuti	outro	BH1°po	BH2°po	dp1	dp2	dp3	dp4
0	0	0	0	927	-2360	14.12	11.55	16.10	11.90
0	0	0	0	1856	360	14.50	10.64	12.70	12.86
0	0	0	0	-1160	750	13.36	11.12	11.87	3.98
0	0	0	0	1302	-942	15.06	14.01	15.68	8.51
0	0	0	0	-1850	0	14.70	11.83	12.53	11.60
8	0	0	0	2341	22	15.38	9.37	10.24	14.64
2	0	0	0	2845	0	14.24	7.95	16.13	8.89
0	0	0	0	3274	1403	14.84	9.75	16.14	16.82
0	0	0	0	1885	-955	12.16	5.75	11.82	9.91
0	0	0	0	315	-200	13.78	9.59	13.19	15.06
8	0	0	0	3220	2899	9.94	5.11	6.64	5.41
0	0	0	0	871	-1867	13.86	9.53	11.47	6.71
0	2	0	0	3642	1350	13.21	7.99	15.92	11.23
0	0	0	0	580	-290	19.00	12.25	13.92	17.68
0	0	0	0	782	-3105	16.64	9.32	19.49	3.43
0	0	0	0	3237	1347	17.51	6.00	13.88	14.18
0	0	0	0	1960	1300	20.92	13.40	16.65	9.62
0	0	0	0	1600	200	18.65	10.55	15.08	4.51
0	0	0	0	-280	-290	25.57	10.77	17.91	14.75
0	0	0	0	4335	65	29.26	7.64	21.24	7.89
0	0	0	0	-410	310	12.92	8.41	8.52	8.04
0	0	0	0	2335	895	11.96	10.97	11.89	13.03
0	0	0	0	-1265	-1300	15.68	7.02	18.02	7.59
0	0	0	0	1860	860	14.43	5.28	8.51	3.46
0	0	0	0	1305	0	9.18	6.19	9.24	4.50
0	0	0	0	-770	2623	15.78	10.91	16.17	9.02
0	0	0	0	2220	840	14.89	13.16	11.65	5.53
0	0	0	0	975	-3377	11.42	6.60	9.07	11.74
0	0	0	0	310	-50	8.96	10.06	14.22	7.15
0	0	0	0	-120	-1035	13.90	9.86	10.43	10.44
0	0	0	0	-1585	-2250	15.12	9.66	12.38	14.90
0	0	0	0	820	-810	14.89	8.23	18.89	6.36
0	0	0	0	1350	590	17.00	13.19	11.26	8.16
0	0	0	0	-190	1030	18.26	13.79	13.95	12.79
0	0	0	0	950	-1400	17.26	12.24	15.48	6.18
0	0	0	0	1980	-545	18.77	9.15	14.78	11.22
6	0	0	0	230	1280	20.64	10.02	14.20	9.00
4	0	0	0	594	1178	16.91	5.73	16.34	13.88
0	0	0	0	-355	700	20.78	15.15	16.64	11.81
0	0	0	0	-1160	330	22.84	8.80	19.75	9.93

ILsT1	ILsT2	ILsT3	ILsT4	ILsT5	ILsT6	ILsT7	ILsT8	peco21	peco22
0	0.17	0.68	0.1	0.19	0.08	0.24		19	13
0.21	0.24	0.41	0.46	0.41	0.17	0.25		20	17
0	0.21	0.01	0	0	0	0		19	18
0.36	0.73	2	0.49	0.16	0.07	0.39		18	20
0.02	0.36	0.92	0.57	1.08	0.37	0.08		22	16
0.18	0.68	0.25	0.42	0.74	0.27	0.12	0.27	15	20
1.64	0.21	0.25	0.56	0.23	0.14	0.22	0.11	22	18
	0.21	0.74	0.22	0.31	0.17	0.17	0.35	22	19
0.1	0.14		0.17	0.04	0	0	0.1	13	16
0.27	0	0.12	0	0.04	0.02	0		14	23
0	0	0.29	0.29	0.17	0.08	0.1	0.03	19	16
0.12	0.05	0.31	0.7	0.41	0.13	0.12	0.2	20	12
0.12	0.2	0.76	0.54	0.14	0.05	0.07	0.04	19	16
0.01	0.71	0	0.33	0.19	0.17	0.3	0.19	19	12
0.02	0.57	0	0.34	0.64	0.31	0.24	0.11	25	17
0	0.19	0	0.04	0.1	0.09	0.01	0.7	25	14
0	0.48	0	0.27	0.52	0.16	0	0.32	18	14
0.22	0	0	1.41	0.42	0.28	0.12	0.2	28	21
0.69	0.42	0	0.83	0.77	0.45	0.53	0.53	22	18
0.03	0.23	0	0.25	0.25	0.09	0.12	0	21	20
0	0	0.15	0.09	0.08	0.18	0.23	0	17	15
1.01	1.21	6.8	1.9	1.32		3.03		18	14
0.3	0.25	0.46	0.25	0.13	0.07	0.09		16	18
0.19	1.07	0.72	1.68	0.53	0	0.01		16	16
0.13	0.52	0.47	0.27	0.14	0.27	0	0.11	25	18
0.04	0.66	0.28	0.18		0.16	0.06		18	16
0.07	0.32	0.16	0.1	0.45	0.01	0.13		19	18
0.07	0.22	0.23	0.23	0.31	0	0		16	15
0.2	0.38	0.17	0.12	0.1	0	0	2.13	25	16
0	0.25	0.44	0.52	0.19	0.16	0	0.12	27	17
0.16	0	0.4	0.33	0.21	0.15	0.1	0.21	26	21
0.58	0.68	0.79	0.82	0.55	0.48	0.55	0.65	22	18
0.29	0.5	0.33	0.22	0.18	0.14	0.15		18	12
0.21	0.55	0.36	0.21	0.24	0.26	0.12		20	14
0	0.18	0.26	0.37	0.49	0.04	0.02		20	18
0.1	0.57	0.15	0	0	0	0	0.22	19	17
0.1	0.2	0.05	0.03	0	0.02	0		11	12
0.1	0.38	1.39	1.04	0.3	0	0	0	23	20
0.31	0.82	0.31	0.37	2.53	0.22	0.19	0.44	21	20
0.11	0.06	0.1	0.49	1.44	0.06	0.03	0	13	15

pco23	pco24	pco25	pco26	pco27	IL61	IL62	IL63	IL64	IL65
49	35.6	28.6	34	35	2.6	11.4	437.7	276.1	209.1
39.9	36.4	37.8	31.7	34.9	0	0.6	201.7	244.8	156.4
47.2	41.9	35.6	37.1	32.4	0	0	81.3	79.3	43.7
37.3	37.9	44.3	34.5	35.4	22	35.1	306.6	89.1	69.4
43.8	39.7	39.9	37.7	37.7	0	0	483.3	176.6	65.7
30.9	34.1	32.2	30.1	34.3	1.1	4.4	50.4	242.4	310
36.5	34.7	34.7	34.5	33	0	2.9	109.1	157.5	61.8
39.4	39.5	33.1	31.2	32.8	0.9	3.9	97.9	84.5	81.2
41.1	32.6	32	31.3	32.6	0	0	53.5	179.9	156.7
47.5	35.2	36	33.8	33.1	1.3	13.3	115.4	186.1	181.7
29.4	31.1	31.4	34.8	34.4	0	0	100.4	203.2	103.8
30.7	26.1	32.7	30.3	29.4	0.4	3.3	155.5	169.8	130.9
32.2	30.4	35.2	35.6	34.9	5.2	8.4	221.4	55.9	53.8
46.1	45.4	37.6	33.7	32.7	0	4	123.6	108	49.9
57	38.2	39.2	44.5	40.6	7	12.8	128	133.4	83.1
32.1	40.7	30.1	31.5	33.3	0	0	96.9	129.5	218.8
25.4	37.9	37.4	32.9	33.6	0	4.6	112	239.7	150.3
45.9	38.7	35.7	36.5	37.7	3.5	8.4	218.9	66.8	54.7
40.1	37.4	29.6	35.4	29.3	0	0	37.2	92.7	38.7
33.2	35.8	37.9	35.4	35.9	39	31.7	116.6	115.9	144.7
42.8	34.5	31.3	32.9	32.9	26.6	37.7	87.3	71.6	76
40.8	38.7	39.9	35.9	31.4	0	5.9	92.2	65	130.8
40.8	38.7	39.9	35.9	31.4	0	0	247.5	229.6	121.4
49.4	44.6	40.3	40.2	38.2	0	0	249.4	304.7	242.8
44.8	37.6	35.6	36.7	37	0	0	80.3	110	75.9
40.5	33.3	34.2	40.3	38	0	6.3	221.8	238.2	0
33.7	35.3	34.9	33.3	36.4	0	3.9	165.8	70.9	73.5
38.4	40.8	39.9	39.5	38.4	0	0	102.6	248.6	268.6
37.7	33.6	33.7	33.1	29.9	0	2	69.5	49.2	32.6
28.1	36.4	32.4	34.9	31.9	0	0	75.7	177	54.4
46.9	41.2	39.4	41.8	35.4	0	1	56.8	40.1	112.3
37.8	29.4	32.5	30	30.9	0	3.2	34.9	55.5	62.8
35.7	37.9	33.2	35.2	34.3	0	2.8	107.4	91.3	105
39.5	45.7	34.3	37.2	34.6	0	4.3	77.7	92.2	84
48.7	48.6	39.5	43.1	43.9	7	12.8	128	133.4	83.1
48.7	45.6	39.5	36.2	41	0	0	40.9	35.4	53.1
39	38.5	38.2	35.2	40.3	0	0	43.6	122.2	55.2
31.3	37	37.4	37.6	35.4	3.1	29.6	627.5	376.1	104.9
38.2	39	39.7	38.4	35.9	0	2	99.1	100.3	36.3
35.6	37.9	36.2	35.2	35.2	0	31.4	202.7	92.8	66.9

IL66	IL67	IL68	IL81	IL82	IL83	IL84	IL85	IL86	IL87
203.7	71.5	52.5	0	0	42.3	14.1	6.7	1.2	0
125.8	38	21.2	15.2	2.7	17.2	106.2	58.1	47.7	15.1
12.8	14	36.3	0	0	9.9	16.3	7.5	0	0
24.7	18.5	13	15.7	6.7	57.6	52	31.4	23.8	21
25.5	7.5	13.5	0	0	26.9	28.3	21.4	0.6	0
67.5	38.1	22.8	11.5	10.2	48	77.8	116.2	28.1	16.8
28	11.8	10.5	9.8	7.9	55	46	34.4	16.6	13.8
49.1	34.9	19.3	14	9.4	48.4	33.7	27.1	18.3	17.7
33.5	8.2	11.4	1.6	0	23.6	19.4	21.3	9.9	4.9
50.4	20.7	30.8	16.9	10.9	37.4	51.5	38.9	16.2	13.2
43.3	26.3	17.2	7.8	3.4	35.5	68.6	42.2	10.2	5.8
38.9	26	16.7	10	11.8	22.8	22.8	22.6	14.2	17.8
34.9	26.7	14.9	11.3	10.2	144.1	43.8	37.1	19.3	15.6
19	14.8	13	0	0	9.9	2.6	2.4	0	0
46.3	19.2	17.4	8.7	4.3	23.7	36.4	30.3	11.9	8.4
53	25.4	6.7	0	0	9.2	23.8	39.2	15.5	13.5
50.2	32.3	13.5	15.7	11.9	76.8	105.6	53.2	18.2	13.9
37.1	16.1	13.4	12	9.5	44	24.5	17	13.4	11.4
21	13.1	10.4	7.4	0	30.4	25.4	11.2	7.4	5.6
36.1	25.9	33.3	13.6	10.6	44	33.9	24.8	14.9	12.1
26	21	28.5	14.2	13.6	25.4	44.3	51.3	16.5	14.8
0	6.6	0	0	0	2.4	2.2	8.2	0	0
42.4	30.8	15.2	1.4	0.1	37.9	40.4	24.1	5.5	3.2
37	27.2	30	1.3	4.9	98.4	204.6	114	25.1	19.8
11.6	4.2	6.2	8.5	6.7	49.3	34	20.3	10.7	8.4
52.3	23.7	32.1	0	0	3.7	15.3	0	1.6	0
17.9	5.2	3.9	0	0	1	1.4	0	0	0
57.2	29.8	30.1	7.7	3.7	62.7	94.2	84.5	17.6	10.5
13.6	7.5	22.7	11.1	10.5	13.8	16.2	11.3	10.1	10.3
16	6.5	4.6	6.3	3	32.1	53.5	18.4	8.1	5.8
16.8	10.9	9.5	6.5	33.2	35.5	24.1	32.4	14.8	21.9
19.4	10	35.5	11.3	9.2	9.2	13.8	13.6	11	10.9
29.2	15.4	11.8	9.1	0	21.1	20.8	18	9	11
23.2	8.8	7.4	9.4	8	10.4	20.2	28.5	8.5	4.1
46.3	19.2	17.4	8.7	4.3	23.7	36.4	30.3	11.9	8.4
33.8	25.6	31	4.9	2.2	29.1	32.6	13.6	12.1	11.3
12.3	5.7	6.8	10.5	0	25.2	66.1	30.1	9.3	4.5
25	14.5	8.6	8.7	8.2	292.9	256.3	118.6	33.1	17.1
20.7	6.3	3	4.6	0	18.1	14.1	10	6.3	4.5
36.7	18.3	24.6	0	0	14.4	6.7	7.8	4.9	4

IL88	TNF1	TNF2	TNF3	TNF4	TNF5	TNF6	TNF7	TNF8	IO1
0	2.8	3.9	17.9	4.6	0	0	0	1.6	142.85714
9.2	0	0	0	78.7	34.6	59.9	52.6	47.9	323.33333
0	1.9	0	0	0	0	0	0	0	247.14286
27.6	12.5	12.2	24.7	18.7	18.2	14.9	18.1	19.3	234.84848
3.4	51.2	45.6	58.9	75.2	56.2	46.3	45.5	47.9	360
12.3	1.1	0.1	2.8	3.4	27.9	6.2	16.8	20.5	436
15.3	17.1	6.5	16.2	17.5	19.6	17.8	14.4	30.4	134.66667
24.3	9.1	6	7.6	4.6	3.3	2.5	3.1	11.6	105
5.9	27.3	21.7	0.8	0	0	0	0	0.8	358
13	52	0.3	4	1.9	0.2	0.4	0.3	0	202
2.6	0	0	0	106.9	66.8	183.1	226	211.2	472
18	4.1	7.2	5.5	2.3	0	0.1	4.9	9.8	194
12.9	0	1.5	46.5	104	105.6	92	68	60.6	145
0	0	4.8	6.8	0	0	0	0	0	299
8.2	32.6	30.2	34	14.3	6.8	5.4	0	0	370
7	15.4	20.3	23.1	16.2	12.6	13.6	22.5	13.9	358
13	13	11.7	14.4	20.5	18.5	14.3	14.3	13.2	270
12.2	19.7	15.6	19.1	15.8	13.7	16.4	15.6	17	161
5.6	23.2	15.9	37.9	18.7	7.4	0	3.6	0	210
13	35.5	28.5	35.2	24.7	21.6	22.8	22.2	22.5	127
16	61.1	88.7	80.6	53	44.2	7.8	7.8	34.1	284.28571
0	0	0	0	0	0	0	0	0	243.33333
1.9	0	0	12.4	18.3	3.6	0	0	0	395.71429
14.2	9.4	14.5	25.5	20.5	15.5	12.7	12.4	16	472
11.4	12.6	19.7	25.5	16.5	9.2	3.1	3.1	4.9	358.33333
0	0	0	0	13	0	6.3	5.1	4.9	344
0	0	0	0	0	0	0	0	0	324
13.4	13.1	0	1.7	4	5.2	0	0	0	244
12.1	16.9	14.7	16.9	13.3	12.2	11.9	12.7	15.4	220
7.2	19.6	0	0.1	0	4.7	10.1	0	1.2	319
9.8	24.1	23.1	33	40	27.1	21.7	26.1	20.5	324.9
11.4	17.2	16.6	18.5	16.3	16.2	15.1	14.7	16.4	137
9.6	0	0	0	0	0	0	0	0	186.15385
2.1	0	0	0	0	0	0	0	0	303.33333
8.2	32.6	30.2	34	14.3	6.8	5.4	0	0	300
10.3	12.8	15.1	16.1	13.7	8.5	6.6	7.8	8.8	273
3.2	15.4	14.5	21.1	23.4	14.7	6.7	5.8	3.4	204
10.3	17.9	30.8	42.2	62.1	56.4	30.2	18.2	26.7	268.33333
5.1	23.1	23.8	31.2	21.8	15.6	13.3	11.8	10.2	318.33333
11.7	18.2	20	23.3	15.1	14.2	18	12	19.7	226.3

IO2	IO3	IO4	IO5	IO6	IO7	Aa1	Aa2	Aa3	Aa4
120	224	257.5	148.8	132.5	180	399.1	593	244.5	182.2
310	395	332.5	200	220	240	233.8	241.8	127.2	152.2
222	262.8	302	307.14286	285.35714	282.14286	326.1	491	225.1	205.5
311	290	248	193.6	264.51613	261.29032	315.58	402	169.2	232.5
328	241.75	276	226.75	235.75	278.09524	353	385	188.5	218.5
472	485	292	224.57143	300	187	138.5	120.5	91.2	210.5
376	176.66667	410	286	286.8	214.28571	347	337	321.8	151.5
198	196.66667	244.75	183.4	239.8	157.8	608	515	309.8	187.3
299	225.25	528	428.57143	314.28571	302.85714	355	414	195.1	92.5
106	127.5	204	334	251.42857	384.28571	255.5	607	351.3	254.5
256	462.5	340	328.57143	317.14286	281.07143	120.5	457	100.2	149.2
85.1	220.5	187.2	183.4	216	181.4	259.5	627.9	197	262.9
95.6	118.875	221.42857	153.8	114.6	141.2	340.8	617.4	475.3	344.1
103.5	203.33333	178	181	334.28571	208	414	609.5	305.8	267.5
315.71429	252.5	375	282.5	212	242	171.5	278.1	184.2	135.2
205	422.5	364	352.85714	194.5	156.75	177.5	508	116.2	174.5
280	297.5	197.2	178.8	228	238	265.8	259.8	166.2	257.9
208.25	208	286	291.90476	299.52381	288.09524	552	201.9	252.5	213.5
198	300	123	130.2	147.2	107.2	301.8	515	206.5	295
88.2	332.5	230	142.2	208	257.5	586	624.8	152.2	241.5
180	285	287.5	337.14286	314.7619	374.7619	300.1	533	171.2	170.2
138	364.33333	214	178.25	158.25	171	281.8	575	209.2	199.6
337	257.14286	242	184.8	179.6	175.4	222.1	376	319.1	235.5
343	337.5	318.75	220.57143	192.4	155	120.5	370	150.2	157.7
171.4	412.5	264	234.75	260	375.2381	212.8	270.8	120.2	224.5
290	235	306	284.7619	233.4	202	184.5	211.5	286.8	203.5
240	236.66667	175.4	271.90476	321.42857	208	194.5	236.5	285.8	268.8
246	243.5	245.75	216	222	264	234.5	233.5	187.8	186.9
104	227.25	208	182.6	196	235.71429	271.15	609	194.3	252.5
303	361.75	278	312.38095	278	342.85714	394	410	140.5	217.5
278.9	327.5	312	214	407.14286	301.42857	388.1	434.1	154.2	200.5
86.6	141	194	206	121	93.8	576	626.4	343.2	207.6
104	260	187.75	332.38095	402.38095	277.61905	342.45	609	181.2	210.1
127	397.5	255	316.19048	192.25	172	245.8	586	126.2	183.2
297	304.44444	246	256.66667	207.33333	220.4	247.8	416	183.85	233.5
289	236	153.8	201	189.25	157.8	264	424	190.8	279.6
340	367.5	260	358.09524	282.5	349.64286	509	373	138.2	226.5
170	278.75	245	228.8	88.8	326.66667	266.8	543	347.4	187.2
181.66667	221.75	189.4	200	228	310	236.8	318.8	196.5	261.8
187	260	252.2	345.71429	296.28571	294.28571	486.7	526	181.2	230.4

Aa5	Aa6	Aa7	vdvt1	vdvt2	vdvt3	vdvt4	est1	est2	est3
282.1	464.4	319.8	0.400631	0.6153846	0.5195195	0.5510204	75	99	97
256.5	246.5	236.5	0.452055	0.5367847	0.5708155	0.5989975	58	71	61
85.23	119.74	120.64	0.586057	0.4827586	0.4626866	0.6398305	64	67	56
259.7	139.03	140.03	0.58042	0.4252874	0.4609164	0.5174263	70	73	65
194.5	190.9	91.33	0.402174	0.6059113	0.5991561	0.6347032	57	48	58
170.95	144.55	263	0.642005	0.3421053	0.4303797	0.4498382	58	104	89
106.75	106.55	139.64	0.444444	0.4019934	0.4982079	0.5068493	66	131	62
264.8	236.6	277.6	0.383754	0.5681818	0.5026178	0.4923858	61	57	63
79.64	83.73	143.55	0.677419	0.4771242	0.5595855	0.4890511	88	135	92
189.5	96.93	69.03	0.623656	0.5381526	0.6162047	0.6	67	74	80
134.55	138.55	120.94	0.534314	0.5362319	0.4648829	0.3877551	82	129	165
264.8	248.5	265.8	0.514563	0.6610169	0.5049505	0.4788274	73	112	89
279.6	299.2	285.9	0.454023	0.6631579	0.5852535	0.4099379	77	78	66
266	79.53	252.5	0.551887	0.7	0.5730337	0.5010846	61	41	60
172.2	250.5	235.5	0.385749	0.4769231	0.7647059	0.6842105	34	67	24
100.84	207.4	222.5	0.391727	0.6354167	0.5833333	0.5327103	37	74	48
267.1	242.5	237.5	0.534884	0.4909091	0.4855305	0.1732283	38	58	43
88.43	86.83	89.23	0.261214	0.5652174	0.5959596	0.4989107	54	55	38
291.4	282.9	302.9	0.593346	0.6779964	0.5615866	0.3516209	37	53	45
285.4	252.5	182.2	0.460154	0.5098039	0.4964029	0.5180723	34	86	37
131.55	83.63	71.03	0.661355	0.512987	0.3939394	0.6028037	43	58	55
213.9	221.9	216.8	0.608696	0.5541401	0.4579946	0.5343137	63	85	50
264.1	266.7	268.8	0.695817	0.5991091	0.6645702	0.5053763	50	50	40
172.35	260.3	279	0.582245	0.5721925	0.5275591	0.6963563	68	133	100
191.3	181.2	70.93	0.562937	0.4827586	0.5187166	0.6651786	97	156	100
89.93	239.8	255.5	0.423077	0.5362319	0.5983087	0.654321	55	91	58
92.63	82.23	252.5	0.636711	0.5852535	0.549763	0.5252226	63	70	86
248.5	245.5	224.5	0.538905	0.5726496	0.5821727	0.5572917	55	95	83
265.2	258.5	167.05	0.503968	0.5389049	0.5286885	0.469496	111	99	68
84.13	217.5	77.73	0.307692	0.5502646	0.4177215	0.252669	68	71	96
249.5	85.64	86.43	0.312169	0.5731707	0.5816733	0.445629	58	59	63
253.5	296	309.6	0.349112	0.5704057	0.4527363	0.4444444	46	82	47
79.93	65.23	91.43	0.459459	0.6619718	0.6505376	0.5518207	52	70	77
83.33	208.3	216.4	0.538106	0.6464646	0.562982	0.4936709	72	59	74
95.83	227.55	246.3	0.631676	0.5454545	0.6083551	0.6098563	53	84	49
204.8	209.5	277.6	0.478022	0.6028037	0.5514512	0.5893224	61	69	51
74.53	172.2	101.74	0.701897	0.7272727	0.5225464	0.6153846	50	47	69
242.1	624.2	81.13	0.479638	0.6598639	0.5316804	0.5527157	56	105	50
256.5	242.5	84.63	0.480198	0.4609164	0.4986807	0.4240838	50	67	59
77.13	145.85	146.55	0.649596	0.6900826	0.6257796	0.011236	37	41	28




cst4	rawi1	rawi2	rawi3	rawi4	Tempvmec
74	6	7	7	6	12.3
48	9	8	10	5	23
49	10	10	11	5	9.4
78	9	9	10	2	12
42	10	8	10	8	10
45	9	7	9	6	16
72	4	7	7	4	9
39	13	9	12	17	13.3
47	9	7	13	6	14.2
35	10	9	14	11	14
59	5	4	4	4	40
102	11	9	11	2	14
66	8	6	9	6	40
103	10	12	10	10	14
38	14	11	13	7	9.15
34	10	8	13	11	13
52	12	10	12	9	28.4
148	12	14	23	2	8.2
44	15	11	16	7	11
37	17	10	8	5	9
52	10	10	9	7	14
75	10	6	8	3	15.5
106	13	13	13	14	10.15
167	9	7	10	2	20.5
108	11	8	10	5	11
54	9	9	11	10	12
139	8	11	12	1	12.5
53	11	6	8	7	22
84	14	8	11	3	9.4
63	10	9	11	6	10.5
39	9	5	10	4	9.3
67	12	10	13	5	16.1
74	8	8	8	5	12
80	9	8	8	7	15.3
54	24	12	16	13	12
86	17	13	16	2	11.3
70	9	9	11	12	14
43	7	5	10	6	21.1
57	14	11	13	10	12
56	20	14	29	14	14.3

**Anexo IV: EuroScore (24, 53)**

Patient-related factors			Cardiac-related factors		
Age (years)	0	0	Unstable angina	No	0
Gender	Select	0	LV function	Select	0
Chronic Pulmonary Disease	No	0	Recent MI	No	0
Extracardiac arteriopathy	No	0	Pulmonary hypertension	No	0
Neurological dysfunction	No	0	Operation-related factors		
Previous Cardiac Surgery	No	0	Emergency	No	0
Creatinine > 200 µmol/L	No	0	Other than isolated CABG	No	0
Active endocarditis	No	0	Surgery on thoracic aorta	No	0
Critical preoperative state	No	0	Post infarct septal rupture	No	0
Logistic	EuroSCORE	0			
Note: Logistic is now default calculator			Calculate	Clear	

## Anexo V: Submissão para publicação do artigo.

 The Annals of Thoracic Surgery

Home Author Area Reviewer Area Personal Info. ATS Home Sign Out  
Submit New Manuscript Queue Summary Feedback Help FAQ

**SUBMISSION; MANUSCRIPT ID:** ATS/2009/232223

Thank you for using the ATS online submission system.

Your manuscript is now officially submitted to *The Annals of Thoracic Surgery*.

You will receive an official acknowledgment via email.

You can check the status of your manuscript at any time by logging into the system and entering your [Author Area](#). Knowing the Manuscript ID# will assist you in keeping track of your manuscript as it moves through the system.

Please contact our office ([ats@uphs.upenn.edu](mailto:ats@uphs.upenn.edu)) if you discover you must make changes to your submission while it is under review. You can also use the [Feedback Form](#).

**CAROLINA KOSOUR**, Unicamp, Avenue Sta. Izabel-98, -, -  
Campinas, SP 13083-012 Brazil  
Tel: ( ) 551932880595, Fax: ( ) -, Email: [ckosour@fcm.unicamp.br](mailto:ckosour@fcm.unicamp.br)

**The Annals of Thoracic Surgery**  
3440 Market Street, Suite 306, Philadelphia, PA 19104-3325 USA  
Tel: (215) 349-5542; Fax: (215) 614-0416; Email: [ats@uphs.upenn.edu](mailto:ats@uphs.upenn.edu)  
Copyright © 2009 by The Society of Thoracic Surgeons

**Impact of ultrafiltration on interleukins and pulmonary function in patients undergoing cardiopulmonary bypass**

Carolina Kosour<sup>1</sup>, MD, Desanka Dragosavac<sup>2</sup>, PhD, Nilson Antunes<sup>3</sup>, MD, Rosmari Aparecida Rosa Almeida de Oliveira<sup>1</sup>, MD, Pedro Paulo Martins Oliveira<sup>2</sup>, PhD, Reinaldo Wilson Vieira<sup>4</sup> PhD

<sup>1</sup> Physical therapist of the Intensive Care Unit, Department of Surgery, School of Medical Sciences, State University of Campinas (Unicamp), Brazil.

<sup>2</sup> Professor of the Intensive Care Unit, Department of Surgery, School of Medical Sciences, State University of Campinas (Unicamp), Brazil.

<sup>3</sup> Perfusionist, Cardiac Surgery Unit, Department of Surgery, School of Medical Sciences, State University of Campinas (Unicamp), Brazil.

<sup>4</sup> Head of the Cardiac Surgery Unit, Department of Surgery, School of Medical Sciences, State University of Campinas (Unicamp), Brazil.

**Institutional Address:**

Hospital de Clínicas - Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Brazil.

Rua Zeferino Vaz – s/n- Cidade Universitária- Campinas – São Paulo, 13083-970 – Brazil.

**Address of the researcher responsible for this study:**

Carolina Kosour

Avenue Santa Isabel, 98/1101- Barão Geraldo – Campinas – SP, 13084-010 – Brazil.

Telephone: (55)- 19- 3288-0595

E-mail: ckosour@fcm.unicamp.br

**E-mail address of all authors:**

Desanka Dragosavac: desanka@gmail.com.br

Nilson Antunes: nilsonantunes@uol.com.br

Rosmari Aparecida Rosa Almeida de Oliveira: rrosMari@terra.com.br

Pedro Paulo Martins Oliveira: Oliveira.ppaulo@gmail.com

Reinaldo Wilson Vieira: rkV@uol.com.br

**Key words:** Coronary Artery Bypass Grafts (CABG); Inflammatory Mediators; Lung

**Word Count:** 4438

**Abstract:**

**Objective:** To evaluate the effect of ultrafiltration on interleukins, TNF- $\alpha$  levels and pulmonary function in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting (CABG).

**Method:** A total of 40 adults patients undergoing CABG were randomized into a group UF assigned to receive ultrafiltration (UF) during cardiopulmonary bypass (CPB) or into another group (control) that underwent same procedure but without ultrafiltration. Interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ ), pulmonary gas exchange and ventilatory mechanics were measured in the preoperative, intraoperative and postoperative period. Interleukins and TNF- $\alpha$  were also analyzed in the perfusate of the test group.

**Results:** There was an increased in IL-6 and IL-8 at 30 minutes after CPB and 6, 12, 24 and 36 hours after surgery, along with an increase in TNF- $\alpha$  at 30 minutes after CPB and 24, 36 and 48 hours after surgery in both groups. IL-1 increased at 30 minutes after CPB and 12 hours after surgery, while IL-6 increased 24 and 36 hours after surgery in the UF group. The analysis of the ultrafiltrate showed the presence of TNF- $\alpha$  and merely traces of IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8. There were alterations in the oxygen index (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), alveolar-arterial oxygen difference (A-aDO<sub>2</sub>), dead space (VD/VT), pulmonary static compliance (Cst) and airway resistance (Raw) after anesthesia and sternotomy, as well as in Raw at 6 hours after surgery in both groups, without no difference between them.

**Conclusion:** Ultrafiltration increased the serum level of IL-1 and IL-6, while it did not interfere with gas exchange and pulmonary mechanics in CABG.

**Word Count: 250**

## **Introduction**

Pulmonary dysfunction [1-4] after cardiac surgery is usually associated with the release of inflammatory mediators [5-9]. The use of intraoperative ultrafiltration may promote filtration of mediators and minimize the general, and pulmonary, inflammatory response [10-13].

The purpose of this study was to evaluate the effect of ultrafiltration on interleukins, TNF- $\alpha$  levels and pulmonary function of patients undergoing coronary artery bypass grafting.

## **Materials and Method**

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University, and all patients gave informed written consent before inclusion in the study.

A total of 40 patients undergoing the CABG were selected for the present study. They were prospectively randomized to a UF group (n= 20) with ultrafiltration during bypass or a control group (n=20) without ultrafiltration. The exclusion criteria were emergency heart surgery, recent myocardial infarction, mechanical complications after myocardial infarction, left ventricular ejection fraction of less than 30%, unstable angina, age less than 18 years, associated operative intervention, descompensated diabetes mellitus, other inflammatory pathologies, pregnancy, renal insufficiency with a creatinine level higher than 2.0 mg/dL, liver insufficiency with a total bilirubin level higher than 2.5 mg/dL and transaminase or alkaline phosphatase elevation to at least twice above the higher limit of normal values, use of acetylsalicylic acid or oral anticoagulant in a period shorter than seven days, neurological evaluation with a Glasgow Comma Score lower than 10 and recent bleeding of the digestive system.

The two groups did not differ significantly with regard to demographic or surgical data (Table 1).

## **Anesthesia, Cardiopulmonary Bypass and Ultrafiltration**

Anesthesia was induced with midazolam (0.1 mg/kg), sufentanil (2-5  $\mu$ g/kg) and vecuronium (0.1mg/kg) and maintained with sufentanil (5 $\mu$ g/kg), midazolam (0.1 mg/kg), vecuronium (0.1 mg/kg) and isoflurane (0.5% to 1.25%). Methylprednisolone (30 mg/kg) was administered to all of the patients after induction of anesthesia.

A membrane oxygenator, roller pump, adult membrane oxygenator, cardiotomy reservoir,

arterial line filter, cardioplegia reservoir, two-stage arterial and venous cannulas and polyvinyl chloride tubes (Braile Biomédica Ind. Com e Representações S.A) were used in the extracorporeal circuit for both groups. The ultrafiltration system was installed with a recirculation arterial line between the venous reservoir and oxygenation chamber by the insertion of a “Y” connector and using a synthetic polyacrylonitrile membrane filter (PAN) 650 SF 1.3 (Laboratórios B. Braun S.A. Rio de Janeiro – Brazil). In the UF group, ultrafiltration was carried out during the entire CPB time, and it was estimated that 1000 mL/h of ultrafiltrate was withdrawn.

Before CPB, heparinization was begun with 400 UI/kg, and additional doses were administered when necessary to maintain an activated coagulation time (ACT) of more than 500 seconds. The pump flow of CPB was 2.4 - 2.6 L/min/m<sup>2</sup> body surface area and light systemic hypothermia (32 to 33 °C) was maintained throughout CPB. After aortic clamping, cardiac arrest was obtained with antegrade normothermic blood microcardioplegia infusion. Distal anastomoses were carried out; aortic clamping was removed; and proximal aorta anastomoses were completed during the reheating period. Heparin was neutralized with protamine sulfate (1 mg/100 UI heparin).

#### **Measurements and Laboratory Exams**

Blood samples were analyzed before induction of anesthesia (T1); 5 minutes before the start of CPB (T2); 30 minutes after CPB (T3); and 6 hours (T4), 12 hours (T5), 24 hours (T6), 36 hours (T7) and 48 hours (T8) after the operation. Interleukin 1 $\beta$ , interleukin 6, interleukin 8, tumor necrosis factor TNF- $\alpha$  and arterial blood gases were measured.

Concomitant measurements of respiratory function and laboratory exams were carried out. Only T1 respiratory function after endotracheal intubation differed from the others.

#### **Measurement of inflammatory mediators**

The serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  were measured at all protocol times. In addition, during ultrafiltration in the UF group, ultrafiltrate samples were obtained.

Blood samples were collected in sterile vacuum tubes and were centrifuged at 3000 rpm at 4° C for 10 minutes to obtain aliquot plasma, which was stored at -80° C until the assays were performed.

The IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels were measured with commercially available ELISA test kits (DuoSet Kit – R&D Systems, Inc – Minneapolis, MN, EUA). The IL-1 $\beta$  level was measured with an ultra-sensitive kit (0.1 pg/mL sensitivity) from R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN, USA).

### **Pulmonary Variables**

At the same times that blood was sampled pulmonary variables were calculated, including alveolar-arterial oxygen differences (A-aDO<sub>2</sub>), oxygenation index (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) and physiological dead space ratio (VD/VT).

The assessment of ventilatory mechanics and capnography was measured with a respiratory profile monitor DX-8100 (CO<sub>2</sub>SMO PLUS®) Dixtal/Novamatrix. The arterial blood gas tests were performed with Radiometer ABL-700 series, Copenhagen (ABL-735®), Denmark.

### **Statistical Analysis**

Statistical analyses were performed with the Chi-squared test, Fisher exact test, Mann-Whitney test and ANOVA. A p value of less than 0.05 was considered significant.

### **Results**

#### ***Effect of Ultrafiltration on Interleukins:***

***Interleukin 1 Beta (IL-1β):*** There was no significant difference during the compared times and the initial time point for both groups (Table 2). There was a significant difference in the serum level of IL-1β at 30 minutes after the end of CPB (T3) and 12 hours after the end of the operation (T5) in the UF group compared to the control group (p = 0.023).

***Interleukin 6 (IL-6):*** There was a statistically significant increase at all of the time points (T2, T3, T4, T5, T6, T7 and T8) compared to the initial time point for the total sample (p < 0.001; Table 2). A statistically significant increase was observed in IL-6 serum levels in the UF group compared to the control group at 24 hours (T6) and 36 hours after the operation (T7), p = 0.029 (Table 2).

***Interleukin 8 (IL-8):*** IL-8 levels showed a statistically significant difference at time points T2, T3, T4, T5, T6 and T7 compared to the initial time point (T1), for the total sample (p < 0.001). In addition to a decrease in the IL-8 level at 5 minutes before CPB (T2) and an increase at 30 minutes after termination of CPB (T3) and 6, 12, 24 and 36 hours after the surgery (T4, T5, T6 and T7, respectively), there was no statistically significant difference between the groups (Table 2).

***Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α):*** A statistically significant increase in TNF-α serum concentration was observed at 30 minutes after the end of CPB (T3) and at time points T6, T7 and T8 (p < 0.018) for both groups, with no difference between them.



**Interleukins in the Ultrafiltrate:** High levels of TNF- $\alpha$  ( $34.54 \pm 21.84$  pg/ml) were detected in the ultrafiltrate, while only traces of the other interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 ( $0.005 \pm 0.013$ ,  $3.76 \pm 4.92$  and  $1.37 \pm 1.72$  pg/ml respectively) were found.

### **Effect of Ultrafiltration on the Pulmonary Function**

**Oxygenation index ( $PaO_2/FiO_2$ ):** A significant decrease was observed in the  $PaO_2/FiO_2$  at T2 when compared with the initial time point in the total sample ( $p = 0.014$ ), without a difference between the groups ( $p = 0.556$ ; Table 3).

**Alveolar-arterial Oxygen Difference ( $A-aDO_2$ ):** There was statistically significant change in  $A-aDO_2$  over time for the total sample compared to the initial time point ( $p < 0.001$ ). At 5 minutes before starting CPB (T2), there was an increase in  $A-aDO_2$ , while there was significant decrease of this value at time points T3, T4, T5, T6 and T7 ( $p < 0.001$ ). Still, no difference was observed between the groups (Table 3).

**Physiological Dead Space ( $VD/VT$ ):** At 5 minutes before starting CPB (T2), a significant increase in the ( $VD/VT$ ) was observed in both groups ( $p = 0.032$ ) compared to the initial time point, although there was no difference between the groups ( $p = 0.096$ ; Table 3).

**Pulmonary Static Compliance ( $Cst$ ):** At 5 minutes before starting CPB (T2), there was a statistically significant increase in  $Cst$  ( $p < 0.001$ ) for the total sample when compared to the initial time point; however, there was no statistically significant difference between the groups ( $p = 0.178$ ; Table 3).

**Airway Resistance ( $Raw$ ):** A decrease in  $Raw$  was observed at 5 minutes before starting CPB (T2) and 6 hours after surgery (T4) for the total sample, when compared to the initial time point ( $p < 0.001$ ). Still, there was no statistically significant difference between the groups ( $p = 0.759$ ; Table 3).

### **Comment**

Cardiac surgery with CPB is frequently associated with systemic inflammatory and pulmonary dysfunction [1-13].

There are many factors that activate the inflammatory response in cardiac surgery, including the effects of the longitudinal median sternotomy incision, anesthesia, intraoperative ventilatory strategy, hypothermia for myocardial protection, internal mammary artery dissection, the use of CPB and the others [1-4].

CPB may specifically activate the inflammatory response pathway by at least three distinct mechanisms. The first involves activation of the immune system by direct contact of the blood with foreign surfaces in the CPB circuit. The second involves ischemia-reperfusion lung injury, with another mechanism involving hypoperfusion due to the change from pulsatile to continuous flow. Finally, endotoxemia may activate the inflammatory cascade. Splanchnic hypoperfusion during CPB may cause bacterial translocation and bowel endotoxin release, however, the stimulation of the inflammatory response in cardiac surgery by endotoxin remains uncertain [5, 8].

Cytokines are soluble proteins and polypeptides that function as paracrine messengers of the immune system and are produced by a great variety of cellular types, including activated monocytes, tissue macrophages, lymphocytes and endothelial cells [5-7]. These are essential for homeostatic control and are produced in response to a variety of physiologic and pathologic stimuli. The proinflammatory cytokines play a pivotal role in the inflammatory stimulation process, and specific plasma concentrations such as IL-1 $\beta$  and IL-6 may be predictive in the progression of critically ill patients [5,7].

IL-1 $\beta$  is an important component of the inflammatory and immune responses. In addition to the complement anaphylatoxins, it may also be induced by the endotoxins and other cytokines such as TNF- $\alpha$  [6]. In a study by Haeflner-Cavaillon et al. (1989), transient IL-1 $\beta$  production was observed after CPB, with its maximum concentration 24 hours after CPB. In order to ensure measurement of this interleukin, functional activity and concentration of the IL-1 antigen were assessed in monocyte lysates of patients during and after CPB [5].

In the present study, no significant difference in IL-1 $\beta$  levels was observed at the studied time points compared to the basal time point in both groups. In the comparison between the control and UF groups, however, the increase in IL-1 $\beta$  levels became evident at 30 minutes after termination of CPB and 12 hours after surgery in the UF group. Other studies have not detected an IL-1 $\beta$  increase in plasma either [6,7]. It seems that IL-1 $\beta$  was not systematically measured during most of the acute inflammation. A possible explanation for this is the different measuring methods used and also the presence of specific plasma inhibitors that act as IL-1 antagonists. The study of Roth-Isigkeit et al. (1999) [7] demonstrated that this fluctuation is probably caused by hemodilution and that when cytokine levels are not corrected, the concentrations measured are lower and vary much more than the corrected values.

Two other important proinflammatory interleukins are IL-6 and IL-8, both secreted by leucocytes. IL-6 is also produced by monocytes, endothelial cells and lymphocytes, and its serum concentration and response intensity are correlated with the incision and surgical time, respectively [7-9].

In the present study, the longitudinal median sternotomy and anesthetic procedures (T2) caused an increase in IL-6 and IL-8 in both groups.

Increased IL-6 values were also observed at 6, 12, 24, 36 and 48 hours after surgery. According to the literature, this interleukin may significantly increase in the plasma during the first hours after starting CPB, in addition to being a good marker of tissue damage associated with CPB [7,8].

IL-8 has a similar action to that of IL-6 during and after CPB [7-9], but its role as a mediator of patient evolution mediator following cardiac surgery has not been clearly established. This interleukin may be associated with pulmonary ischemia during total bypass [7-9]. In experimental studies, it was found that pulmonary damage by reperfusion may be avoided with the use of an IL-8 monoclonal antibody [7,8].

In this study the decrease in IL-8 serum levels became evident after induction of anesthesia. This can be explained by the use of methylprednisolone at that moment. The use of steroids has become increasingly popular in the prevention of proinflammatory cytokine elevation during cardiac surgery. Jansen et al. (1992) [6] observed a trend toward clinical improvement of patients who were treated with this therapeutic method. Other study has detected a minimized increase of IL-1, IL-6 and IL-8 with the use of steroids, without showing advantages for the clinical evolution of the patient [9].

In the present study, an increase in IL-8 and TNF- $\alpha$  serum values was observed at 30 minutes after CPB was started and at 6, 12, 24 and 36 hours after surgery in both groups, in addition to high TNF- $\alpha$  values at 48 hours after the surgery in both groups.

Studies have investigated the effects of intraoperative filtration of interleukins during CPB in patients undergoing cardiac surgery. The results show little evidence that inflammatory mediators and pulmonary function are affected by ultrafiltration [10-13].

The results of these studies are conflicting. It is clear that the contact of blood with a nonendothelial surface may be the main factor triggering this response. Although the objective of ultrafiltration is the removal of inflammatory mediators, it is also associated with an increase in the adjacent extracorporeal surface area.

The IL-1 $\beta$  and IL-6 values in this study were greater in the UF group compared to the control group. High values of TNF- $\alpha$  were also found in the ultrafiltrate, even as high serum levels were maintained. This is justified by the increased filter foreign surface in the UF group.

Kiziltepe et al (2001) [10] studied the effects of ultrafiltration in 40 adult patients undergoing cardiac surgery who were randomized into two groups one utilizing conventional ultrafiltration and the other utilizing conventional ultrafiltration associated with modified

ultrafiltration. The IL-6 and IL-8 levels showed similar dynamics in both groups at the beginning of CPB and at 2 and 24 hours after the surgery.

All of the patients undergoing cardiac surgery with CPB showed pulmonary dysfunction to some degree. As already mentioned, in addition to CPB, several other factors may contribute to this dysfunction such as general anesthesia, longitudinal median sternotomy, ventilation induced acute lung injury (VILI), surgical trauma, utilization of the internal mammary artery and others. The occurrence of pulmonary dysfunction became evident by the pathophysiological manifestations and may be identified by the worsening of gas exchange and alterations in ventilatory mechanics [1-4].

The immediate contribution of anesthesia to abnormalities in pulmonary gas exchange has been well documented. Anesthesia combined with a prolonged supine position results from elevation of the diaphragm, relaxation of the thoracic wall, alterations in the thoracic wall and pulmonary compliance and alterations in thoracic blood volume. These combined factors result in alterations of the ventilation-perfusion ratio. An inadequate ventilation-perfusion ratio becomes evident by an increased alveolar-arterial oxygen difference and a reduction of vital and functional residual capacity. In addition, the inhalation of anesthetics inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction and the use of narcotics for the induction of anesthesia reduces the hypoxic and hypercapnic ventilatory drive, predisposing to an increased alveolar-arterial oxygen difference, hypoxemia and the presence of atelectasis [1,2].

In the present study, the pulmonary gas exchange index [ $PaO_2/FiO_2$  and  $A-aDO_2$ ] and the physiological dead space ( $VD/VT$ ) worsened from time point T2.

In study carried out with patients undergoing myocardial revascularization with utilization of CPB, Hachenberg et al. (1994) [2] demonstrated worsening of  $A-aDO_2$  after induction of anesthesia and sternotomy. The arterial oxygen tension ( $PaO_2$ ) decreased after induction of anesthesia and on the first postoperative day compared to the value registered in the pre-anesthesia period.

Nevertheless, in this investigation,  $A-aDO_2$  improved at the other time points considered after the induction of anesthesia in both groups, probably as a consequence of the use of high inspired oxygen fraction.

The high  $VD/VT$  value in patients with acute pulmonary lesions is associated with increased mortality and longer time of mechanical ventilation [2,4]. The measurement of  $VD/VT$  may offer additional information, considering the beginning of patient worsening to be pulmonary dysfunction. Thus, Cepkova et al. 2007 [4] demonstrated that the  $VD/VT$  fraction offered a noninvasive measurement that may be used, together with oxygenation rates and airway pressures, to assess the

severity of pulmonary dysfunction in critically ill patients. In another study a decrease VD/VT was observed in cardiac surgery after the induction of anesthesia and sternotomy [2,4].

In the present study, as a result of longitudinal median sternotomy (T2), there was increased static pulmonary compliance and diminished airway resistance caused by the fall of intrathoracic pressure generated by the procedure. Nevertheless, after closure of the costal grid, the compliance values at all of the protocol time points nearly went back to the values measured at the beginning.

The impact of the longitudinal median sternotomy on pulmonary dysfunction has not been clarified, however, sternotomy with retraction of the rib cage logically releases air pressure and increases pulmonary compliance as the force generated by the thoracic wall that blocks pulmonary expansion is canceled. On the other hand, thoracic wall closure causes a change in the opposite direction, particularly in COPD (chronic obstructive pulmonary disease) patients. Some studies have reported changes in thoracic mechanics with consequent worsening of pulmonary gas exchange in patients subjected to longitudinal median sternotomy [1,2].

Due to the complexity of cardiac surgery, the influence of the surgical incision on postoperative pulmonary dysfunction should not be considered independently. Special attention has been given to the influence of the intact pleura on pulmonary mechanics after cardiac surgery. The utilization of the mammary artery has been accepted as the best choice for performing the graft; however, studies suggest that utilization of this artery may contribute to pulmonary alterations. What is not clear is whether pulmonary alterations in patients undergoing cardiac surgery are a result of pleurotomy subsequent to pleural effusion [1-4]

Mechanical ventilation is used during anesthesia to allow maintenance of the respiratory function during surgical intervention. The intraoperative ventilatory strategy, however, has the objective of maintaining the minute volume, instead of high current volume ( $V_T$ ), values and few respiratory incursions to facilitate handling the surgical procedure. It is well known that high current volume values may cause pulmonary distension, with the consequence of presenting changes in ventilatory mechanics [1,3].

Airway resistance decreased 6 hours after the end of surgery, while patients were still under mechanical ventilation, probably as a result of the ventilatory strategy in the intensive care unit with the use of positive end-expiratory pressure and low  $V_T$ , as was seen in the study of Dyhr et al. (2002) [3].

Several authors are investigating the role of ultrafiltration in the prevention and control of the systemic inflammatory reaction by means of removing the kinins and other proinflammatory agents, with the goal of diminishing the intensity of pulmonary dysfunction [10-13].

In the present study, no statistically significant difference was observed in pulmonary function between the control and UF groups. Kiziltepe et al. (2001) [10], however, reported that ultrafiltration improves hemodynamic, homeostatic and pulmonary functions.

Nakamura et al. (1990) [12] also did not find significant differences in pulmonary gas exchange in patients undergoing cardiac surgery with ultrafiltration. The study by Sutton et al. (1993) [11] of adult patients undergoing cardiac surgery also did not observe statistically significant differences in blood gases values and Cst values compared to prior to CPB at 20 minutes, 6 hours and 18 hours after the end of CPB.

In some discussions of ultrafiltration during CPB, there are considerations of its effect on reduction of fluid volume [10,11]. The benefits of this extravascular pulmonary liquid reduction have been documented, including increased hematocrit and improved hemostasis in the postoperative period [12,13]. The decrease in blood transfusions for patients undergoing myocardial revascularization with ultrafiltration has also been well documented, as demonstrated in the meta-analysis of randomized clinical studies carried out by Boodhwani et al. (2006) [13].

In conclusion, the utilization of ultrafiltration increased IL-1 and IL-6 serum levels and filtered only TNF- $\alpha$  without decreasing the serum level of this mediator. There were not differences in gas exchange or pulmonary mechanics between the two groups of patients.

## References

- 1-Wynne R; Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care* **2004**;13(5):384-393.
- 2-Hachenberg T, Tenling A, Nystrom SO, Tyden H, Hedenstierna G. Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* **1994**;80(3):509- 519.
- 3-Dyhr T, Laursen N, Larsson A. Effects of lung recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on lung volume, respiratory mechanics and alveolar gas mixing in patients ventilated after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scan* **2002**;46(6):717-725.
- 4-Cepkova M, Kapur V, Ren X et al. Pulmonary dead space fraction and pulmonary artery systolic pressure as early predictors of clinical outcome in acute lung injury. *Chest* **2007**; 132(3):836-842.

- 5-Haeflner-Cavaillon N; Roussellier N; Ponzio O. Induction of Interleukin -1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1989**;98:1100-6.
- 6-Jansen NJ; van Oeveeren W; Gu YJ; van Viet MH; Eijnsman L; Wildevuur CR. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardio-pulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* **1992**;54:744-8.
- 7-Roth-Isigkeit A; Borstel TV; Seyfarth M; Schucker P. Perioperative serum levels of tumor-necrosis-factor alpha (TNF-alfa), IL1 beta, IL-6, IL-10 and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution. *Clin Exp Immunol* **1999**;118:242-6.
- 8-Hairston P; Manos JP; Graber CD; Lee WH Jr. Depression of immunologic surveillance by pump-oxygenation perfusion. *J Surg Res* **1969**;9:587-93.
- 9-Engelman RM; Rousou JA; Flack JE; Deaton DW; Kalfin R, Das DK. Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* **1995**;60:801-4.
- 10-Kiziltepe U, Uysalel A, Corapcioglu T, Dalva K, Akan H, Akalin H. Effects of combined conventional and modified ultrafiltration in adult patients. *Ann Thorac Surg* **2001**;71(2):694-93.
- 11-Sutton GR; Kratz JM; Spinale FG; Crawford Jr FA. Comparison of three blood-processing techniques during and after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* **1993**; 56:938-43.
- 12-Nakamura Y; Masuda M; Toshima Y et al. Comparative study of cell saver and ultrafiltration nontransfusion in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* **1990**;49:973-8.
- 13-Boodhwani M; Williams K; Babaev A; Gill G; Saleem N; Rubens FD. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* **2006**;30:892-897.

**Table 1.** Patient profile and surgical data

Variable	Control group	UF group	p value
Sex	16M; 4F	15M; 5F	1.0
Age (y)	59.85 ± 9.9	59.25 ± 9.8	0.80
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.78 ± 0.24	1.87 ± 0.15	0.24
EuroScore logistic (%)	2.0 ± 1.81	1.85 ± 1.66	0.87
CPB time (minutes)	74.85 ± 17.6	72.40 ± 18.9	0.52
Aortic cross-clamp time (minutes)	49 ± 11.6	45.50 ± 10.9	0.25
Myocardial ischemia time (minutes)	22.35 ± 9.4	24.45 ± 7.0	0.38
Number of grafts	2.9 ± 1.0	3.1 ± 0.9	0.44
Mechanical ventilation time (hours)	13.88 ± 3.76	16.06 ± 9.52	0.85
ICU (d)	2.55 ± 0.69	2.90 ± 0.97	0.31

\*\*p<0.05 compared with control. M= male; F=female. CPB= cardiopulmonary bypass. ICU= intensive care unit



**Table 2.** Effect of Ultrafiltration on Interleukins

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Interleukin 1 $\beta$ (pg/ml)								
Control	0,35 $\pm$ 0,93	0,50 $\pm$ 1,07	0,24 $\pm$ 0,81	0,27 $\pm$ 0,83	0,28 $\pm$ 0,85	0,35 $\pm$ 1,08	0,47 $\pm$ 1,17	0,24 $\pm$ 0,75
UF	0,56 $\pm$ 1,19	1,01 $\pm$ 1,66	1,35 $\pm$ 1,79**	1,13 $\pm$ 1,69	1,20 $\pm$ 1,65**	1,02 $\pm$ 1,71	0,65 $\pm$ 1,36	0,70 $\pm$ 1,25
Interleukin 6 (pg/ml)								
Control	1,84 $\pm$ 6,06	7,15 $\pm$ 11,61*	140,54 $\pm$ 132,87*	135,21 $\pm$ 95,79*	91,98 $\pm$ 64,44*	26,87 $\pm$ 14,86*	14,86 $\pm$ 8,96*	16,45 $\pm$ 11,71*
UF	4,15 $\pm$ 9,62	7,24 $\pm$ 9,98*	162,37 $\pm$ 121,21*	151,56 $\pm$ 66,21*	118,22 $\pm$ 72,50*	50,04 $\pm$ 43,31*/**	24,45 $\pm$ 14,43*/**	19,39 $\pm$ 11,07*
Interleukin 8 (pg/ml)								
Control	6,21 $\pm$ 4,45	5,38 $\pm$ 7,78*	40,32 $\pm$ 63,71*	49,86 $\pm$ 66,27*	31,75 $\pm$ 34,60*	10,81 $\pm$ 8,01*	8,53 $\pm$ 6,37*	7,90 $\pm$ 5,12
UF	8,56 $\pm$ 6,15	5,48 $\pm$ 4,83*	40,34 $\pm$ 30,17*	41,64 $\pm$ 28,56*	32,15 $\pm$ 24,73*	14,37 $\pm$ 11,05*	10,33 $\pm$ 6,75*	10,18 $\pm$ 7,60
Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ (pg/ml)								
Control	14,70 $\pm$ 14,56	15,59 $\pm$ 20,39	19,11 $\pm$ 19,90*	17,27 $\pm$ 17,17	12,71 $\pm$ 14,90	8,45 $\pm$ 8,33*	6,88 $\pm$ 7,51*	9,11 $\pm$ 10,33*
UF	15,93 $\pm$ 16,57	11,60 $\pm$ 12,46	17,77 $\pm$ 17,18*	26,40 $\pm$ 34,77	20,65 $\pm$ 27,34	24,79 $\pm$ 44,26*	26,40 $\pm$ 50,74*	26,41 $\pm$ 47,03*

\* p<0,05 compared with T1

\*\*p<0,05 compared with control

CPB= cardiopulmonary bypass; T= time; T1= before anesthesia; T2= 5 minutes after the start of CPB; T3= 30 minutes after CPB; T4= 6 hours after operation; T5= 12 hours after operation; T6= 24 hours after operation; T7= 36 hours after operation; T8= 48 hours after operation.

**Table 3.** Effect of Ultrafiltration on the Pulmonary Function

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Oxygenation index (mmHg)							
Control	287,30±76,66	220,68±85,64*	287,75±69,51	241,73±46,76	254,10±60,56	238,54±83,13	250,38±82,65
UF	257,49±109,53	228,87±108,47*	272,14±102,93	279,83±93,62	237,90±83,09	240,08±62,15	229,45±66,15
Alveolar-arterial Oxygen Difference (mmHg)							
Control	215,50±109,16	342,76±130,63*	129,85±69,05*	143,21±31,43*	103,07±68,53*	147,06±110,19*	111,57±78,30*
UF	243,28±129,65	349,22±147,97*	143,95±89,09*	139,55±59,38*	135,55±72,20*	131,44±89,35*	135,03±73,32*
Physiological Dead Space (mmHg)							
Control	0,53 ± 0,12	0,58 ± 0,07*	0,54 ± 0,07	0,51 ± 0,16	-	-	-
UF	0,49 ± 0,11	0,55 ± 0,10*	0,54 ± 0,08	0,50 ± 0,11	-	-	-
Pulmonary Static Compliance (mL/cmH <sub>2</sub> O)							
Control	60,40 ± 17,40	79,55 ± 28,47*	65,15 ± 20,31	76,35 ± 32,39	-	-	-
UF	59,55 ± 16,38	80,60 ± 28,54*	66,90 ± 30,44	60,60 ± 29,12	-	-	-
Airway Resistance (cmH <sub>2</sub> O/L/s)							
Control	11,70 ± 4,33	9,10 ± 2,65*	11,85 ± 4,68	6,80 ± 4,09*	-	-	-
UF	10,15 ± 3,18	8,80 ± 2,26*	11,10 ± 3,93	6,65 ± 3,65*	-	-	-

\* p<0,05 compared with T1

\*\*p<0,05 compared with control

CPB= cardiopulmonary bypass;

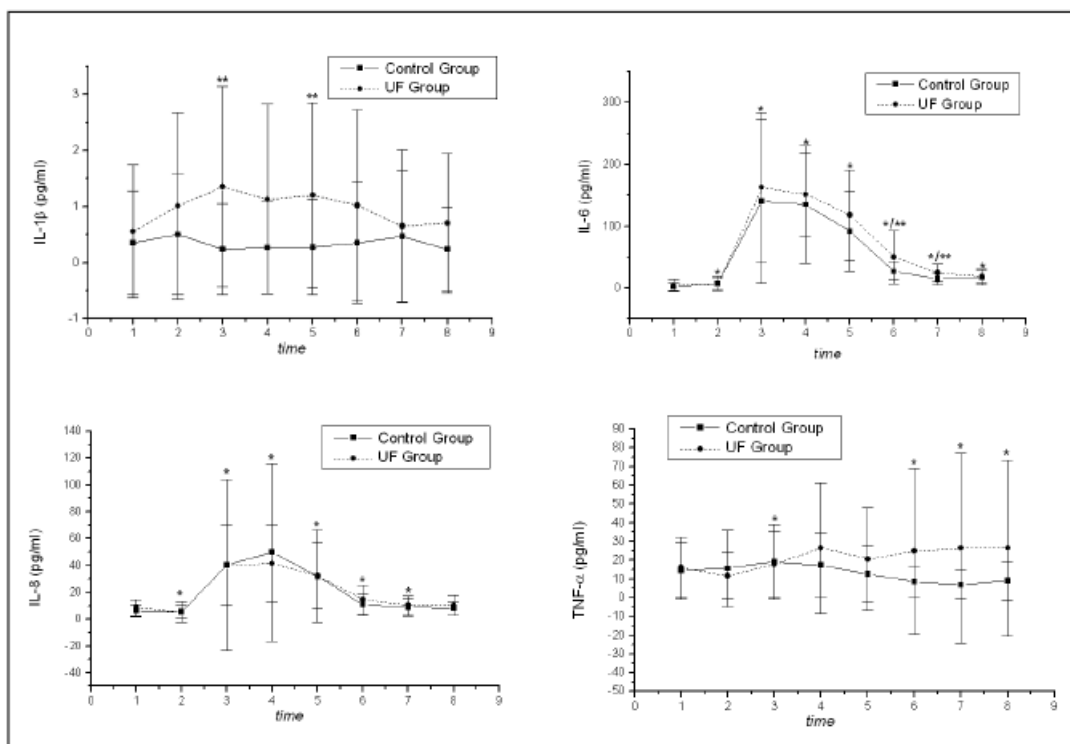
T= time;

T1= after endotracheal intubation;

T2= 5 minutes after the start of CPB; T3= 30 minutes after CPB; T4= 6 hours after

operation; T5= 12 hours after operation; T6= 24 hours after operation; T7= 36 hours after

operation; T8= 48 hours after operation.



**Fig 1.** Interleukins (IL-1β, IL-6, IL-8 e TNF-α) in control group and UF group.

\*\*p<0,05 compared with control.

\* p<0,05 compared with T1

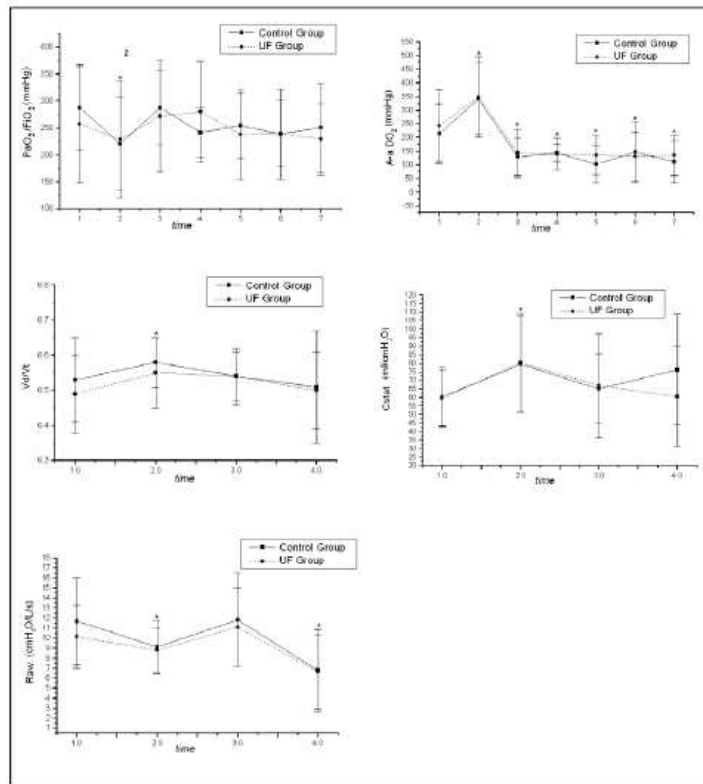
CPB= cardiopulmonary bypass; T= time; T1= before anesthesia;

T2= 5 minutes after the start of CPB;

T3= 30 minutes after CPB; T4= 6 hours after operation;

T5= 12 hours after operation; T6= 24 hours after

operation; T7= 36 hours after operation; T8= 48 hours after operation.



**Fig 2.** Pulmonary function in control group and UF group.

\*  $p < 0,05$  compared with T1 \*\* $p < 0,05$  compared with control. CPB= cardiopulmonary bypass; T= time; T1= after endotracheal intubation; T2= 5 minutes after the start of CPB; T3= 30 minutes after CPB; T4= 6 hours after operation; T5= 12 hours after operation; T6= 24 hours after operation; T7= 36 hours after operation; T8= 48 hours after operation