

Avaliação do Óxido Nítrico Exalado em Pacientes Submetidos à Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea*

Evaluation of Exhaled Nitric Oxide in Patients Undergoing Myocardial Revascularization with Cardiopulmonary Bypass

Célio Gomes de Amorim¹, Luiz Marcelo Sá Malbouisson, TSA², Beatriz Manguiera Saraiva³, Fernanda Maria da Silva Pedro⁴, Milton Arruda Martins⁵, Maria José Carvalho Carmona, TSA⁶

RESUMO

Amorim CG, Malbouisson LMS, Saraiva BM, Pedro FMS, Martins MA, Carmona MJC - Avaliação do Óxido Nítrico Exalado em Pacientes Submetidos à Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A circulação extracorpórea (CEC) pode causar disfunção pulmonar. As alterações inflamatórias podem afetar a liberação de óxido nítrico (NO). Objetivou-se avaliar o NO exalado em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (RM) com CEC.

MÉTODO: Foram estudados prospectivamente nove pacientes adultos submetidos à RM com CEC. Inicialmente, foi coletada amostra de ar para análise de NO no sistema que alimenta o aparelho de anestesia. A seguir, anestesia iniciada por via venosa com etomidato (0,3 mg.kg⁻¹), sufentanil (0,3 µg.kg⁻¹), pancurônio (0,08 mg.kg⁻¹) e mantida com isoflurano (0,5 a 1,0 CAM) e sufentanil (0,5 µg.kg⁻¹.h⁻¹). O volume corrente fixado a 8 mL.kg⁻¹, com FIO₂ de 0,6, exceto durante a CEC. Trinta minutos depois da indução, e trinta após a CEC, três amostras sequenciais de ar exalado foram colhidas para análise de NO, por quimioluminescência. Os dados foram analisados por meio do teste t de Student.

RESULTADOS: O valor do NO do ar ambiente foi de 5,05 ± 3,37 ppb. O NO exalado decresceu após a CEC, variando de 11,25 ± 5,65 ppb para 8,37 ± 3,17 ppb (p = 0,031).

CONCLUSÕES: A redução do NO exalado pós-CEC observada nesse estudo não permite confirmar o papel dessa molécula como marcador de lesão pulmonar. Entretanto, os variados graus de colapso do parênquima pulmonar, o método de obtenção dos dados, os fármacos utilizados, dentre outros, podem ter contribuído para a redução.

Unitermos: CIRURGIA CARDÍACA: revascularização do miocárdio, circulação extracorpórea; COMPLICAÇÕES: hipoxemia, lesão endotelial, lesão epitelial; VENTILAÇÃO: controlada mecânica, óxido nítrico exalado.

SUMMARY

Amorim CG, Malbouisson LMS, Saraiva BM, Pedro FMS, Martins MA, Carmona MJC – Evaluation of Exhaled Nitric Oxide in Patients Undergoing Myocardial Revascularization with Cardiopulmonary Bypass.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Cardiopulmonary bypass (CPB) can cause pulmonary dysfunction. Inflammatory changes may affect the release of nitric oxide (NO). The objective of this study was to evaluate exhaled NO in patients undergoing myocardial revascularization (MR) with CPB.

METHODS: This is a prospective study with nine adult patients undergoing MR with CPB. Initially, air samples were collected to analyze the presence of NO in the system that feeds the anesthesia equipment. Intravenous anesthesia was then initiated with etomidate (0.3 mg.kg⁻¹), sufentanil (0.3 µg.kg⁻¹), and pancuronium (0.08 mg.kg⁻¹), and maintained with isoflurane (MAC from 0.5 to 1.0) and sufentanil (5 µg.kg⁻¹.h⁻¹). Tidal volume was fixed at 8 mL.kg⁻¹ and FIO₂ 0.6, except during CPB. Thirty minutes after induction and 30 minutes after CPB, three sequential samples of exhaled air were collected for NO analysis by chemiluminescence. Data were analyzed by the Student t test.

RESULTS: The level of NO in room air was 5.05 ± 3.37 ppb. Levels of exhaled NO decreased after CPB, varying from 11.25 ± 5.65 ppb to 8.37 ± 3.71 ppb (p = 0.031).

CONCLUSIONS: The reduction of exhaled NO after CPB observed in this study does not confirm the role of this molecule as a marker of pulmonary lesion. However, the different degrees of pulmonary parenchymal collapse, the method used to collect the data, and the drugs, among others, could have contributed for this reduction.

Keywords: COMPLICATIONS: hypoxemia, endothelial lesion, epithelial lesion; SURGERY, Cardiac: myocardial revascularization, cardiopulmonary bypass; VENTILATION: controlled mechanical, exhaled nitric oxide.

* Recebido da (Received from) Divisão de Anestesiologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FM/USP)

1. Médico Assistente da Divisão de Anestesia do Instituto Central do HC-FM/USP; Médico Assistente do HC-FM da Universidade Federal de Uberlândia; Pós-Graduando Nível de Doutorado pelo Programa de Pós-graduação em Anestesiologia da FM/USP
2. Doutor em Ciências pela USP; Especialista em Medicina Intensiva – AMIB; Médico Supervisor da UTI da Disciplina de Anestesiologia do Instituto Central do HC-FM/USP
3. Doutora em Ciências pela Fisiopatologia da FM/USP
4. ME₂ do CET/SBA da FCM/UNICAMP
5. Professor Titular pela Disciplina de Clínica Médica da FM/USP; Chefe do Laboratório de Terapêutica Experimental 1 da FM/USP
6. Professora Livre Docente Associada da Disciplina de Anestesiologia da FM/USP; Diretora da Divisão de Anestesiologia do Instituto Central do HC-FM/USP

Apresentado (Submitted) em 02 de agosto de 2007
Aceito (Accepted) para publicação em 20 de janeiro de 2009

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Dra. Maria José Carvalho Carmona
Divisão de Anestesia do ICHC
Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 – 8º andar.
Cerqueira César
05403-900 – São Paulo - SP
E-mail: maria.carmona@incor.usp.br

INTRODUÇÃO

Em cirurgia cardíaca, a reação inflamatória produzida pela circulação extracorpórea (CEC) pode levar à disfunção orgânica no pós-operatório ¹. As alterações relativas à permeabilidade capilar pulmonar podem variar desde discretas alterações da oxigenação à síndrome de angústia respiratória aguda, com aumento da resistência vascular pulmonar e hipoxemia refratária, atribuível, em parte, à perda da vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH) ². A isquemia e reperfusão, ocorridas durante a CEC, podem promover lesão endotelial e alteração na produção e liberação de óxido nítrico (NO) ^{3,4}.

O NO atua como potente vasodilatador e broncodilatador e interfere nos estágios de reações inflamatórias, inibindo a agregação plaquetária, além de outros efeitos ⁵. Sua ação vasodilatadora se deve à ativação da guanilato ciclase solúvel, pela ligação do NO com o ferro do grupo heme, o que leva ao aumento na produção intracelular de 3,5-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) e relaxamento da musculatura lisa vascular ⁶. A vasodilatação induzida pelo NO pode evitar o acúmulo de mediadores de lesão vascular e propiciar inativação de radicais livres de superóxido, gerados por leucócitos ativados ⁷.

Nos pulmões, o NO é produzido pelo epitélio brônquico, endotélio vascular, macrófagos intersticiais e bactérias da árvore brônquica ². Entretanto, há controvérsias sobre quanto do NO exalado provém do endotélio ou do epitélio e sobre a proporção relativa à via aérea superior (rinofaringe), a qual pode contribuir com grande quantidade ⁸. Alguns autores sugerem que a quantidade de NO exalado pode ser maior no sexo masculino em até 50% ^{8,9}.

Estudos associam o NO exalado a possíveis lesões no endotélio ou no epitélio e consequente disfunção pulmonar pós-operatória mostrando, porém, tendências diferentes no período pós-CEC, alguns encontrando aumento de sua concentração, enquanto outros relatam redução ¹⁰⁻¹³. A razão para tais divergências pode estar relacionada aos variados métodos de coleta utilizados. Contudo, não existem estudos que avaliam os níveis de NO exalado em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, considerando as possíveis interferências associadas às variações de fluxo expiratório durante a ventilação mecânica e as concentrações de NO na rede de gases do hospital. O objetivo desse estudo foi avaliar as possíveis alterações na concentração de NO exalado durante a revascularização cirúrgica do miocárdio com CEC.

MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Foram estudados prospectivamente nove pacientes adultos com indicação eletiva de revascularização cirúrgica do miocárdio (RM) com CEC, com peso de 40 a 90 kg, idade de 15 a 70 anos, altura de 150 a 180 centímetros, classificados quanto ao estado físico em pII e pIII, conforme a Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA). Foram excluídos do estudo os indivíduos com sinais clínicos sugestivos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) de grau maior que três, segundo a classificação da *New York Heart Association*, assim como os que eram classificados quanto ao estado físico ASA acima de pIV, com risco cirúrgico moderado segundo o critério de estratificação de Higgins ¹⁴ acima de quatro, ou com índice de massa corpórea (IMC) maior que 35. Todos os indivíduos receberam pré-anestésico 30 minutos antes da indução anestésica, com midazolam por via intramuscular na dose de 0,1 a 0,3 mg.kg⁻¹, sendo adotado como dose máxima 15 mg.

Amostras de ar comprimido da rede hospitalar de fornecimento de gases foram coletadas antes do início do procedimento anestésico-cirúrgico para análise de NO. Esse ar é fornecido por sistema de compressor e armazenado sob alta pressão em cilindro com conteúdo final isento de óleo e umidade e liberado por regulador de pressão de rede em 4 kgf.cm².

No centro cirúrgico, os indivíduos foram monitorados com eletrocardiograma nas derivações D_{II} e V₅, oxímetro de pulso e pressão arterial invasiva.

A indução anestésica foi realizada por administração venosa de etomidato na dose de 0,3 mg.kg⁻¹, sufentanil na dose de 0,3 µg.kg⁻¹ e pancurônio na dose de 0,08 mg.kg⁻¹, seguido de ventilação manual em circuito unidirecional com absorvedor de dióxido de carbono e intubação traqueal com cânula de calibre ajustado para o diâmetro da traqueia do indivíduo. A manutenção foi realizada com isoflurano em concentração inalatória ajustada entre 0,5 a 1,0 CAM, com auxílio de analisador de gases, cuja amostra foi coletada junto à junção da cânula traqueal, e sufentanil na dose de 0,5 µg.kg⁻¹.h⁻¹ administrado por bomba de infusão contínua.

Monitoração adicional foi instituída após indução anestésica, com medida da P_{ET}CO₂ por capnografia contínua, temperatura esofágica, diurese e pressão venosa atrial direita, através de cateterização da veia jugular interna direita (PVC).

A ventilação foi realizada em sistema valvular circular com absorvedor de gás carbônico, conforme NBR/ABNT n^o 10012, por ventilador eletrônico microprocessado do conjunto de equipamento de anestesia Cícero® (Cícero; Dräger and Siemens Company, Lübeck, Alemanha), ajustado para volume corrente (VC) de 8 mL.kg⁻¹, FiO₂ de 0,6, relação I:E de 1:2, frequência respiratória (FR) em 12 incursões respiratórias por minuto (irpm), pressão expiratória final positiva (PEEP) de 5 cmH₂O, ajustados para manter a P_{ET}CO₂ entre 35 a 40 mmHg. A medida foi interrompida durante a CEC.

Amostras sequenciais de ar exalado foram coletadas em três balões apropriados para medida média do NO, 30 minutos após a instalação da ventilação mecânica controlada.

A amostra de NO foi coletada em sistema de três vias, de tal forma que o fluxo para o balão reservatório de amostra coletada fosse interrompido no início da fase inspiratória, sendo então liberado no início da fase expiratória. Ao final do enchimento dos balões, os mesmos foram encaminhados para a determinação da concentração de óxido nítrico por quimioluminescência em aparelho Sievers® (modelo Sievers NOA 280, *American Thoracic Society, 1999*). Para cálculo do fluxo exalado foram considerados o tempo expiratório, o número de exalações e o tempo necessário para encher o balão de 1,5 L. O NO foi coletado da rede de fornecimento de gases a um fluxo de 1 L.min⁻¹. Os resultados das concentrações de NO medidas nos gases são expressos em nanolitro por litro ou partes por bilhão (ppb).

Nos indivíduos estudados, durante a CEC, foi utilizado oxigenador de membranas e fluxo não pulsátil de rolete (Braille, São José do Rio Preto, Brasil), perfusato com 1500 mL de Ringer com lactato de sódio acrescido com 0,8 g.kg⁻¹ de manitol e heparina. Não foram adicionados sangue ou hemoderivados.

Antes da canulação da aorta ascendente e do átrio direito, foi administrado 500 UI.kg⁻¹ de heparina por via venosa. A perfusão foi mantida entre 2 e 4 L.min⁻¹ durante hipotermia controlada em temperatura esofágica de 30° a 32°C. Foi mantida pressão arterial média de 60 a 70 mmHg durante a CEC. No momento de saída de CEC, os indivíduos estudados foram tratados com dobutamina na dose de 3 a 5 µg.kg⁻¹.min⁻¹; nitroglicerina na dose de 10 a 80 µg.min⁻¹ ou nitroprussiato na dose de 0,5 a 1,0 µg.kg⁻¹.min⁻¹.

Após reposição do perfusato do circuito de CEC, a heparina residual foi neutralizada com a protamina na dose de 1mg/100 UI de heparina.

Trinta minutos após a reinstalação da ventilação mecânica controlada, seguinte ao término da CEC, outras três amostras de ar exalado foram coletadas, após o que todos os balões foram encaminhados para análise de NO, devidamente identificados.

O tamanho da amostra foi calculado considerando-se que após a CEC ocorreria uma diminuição de cinco ppb nas concentrações de NO exalado, com desvio padrão de três ppb, erro tipo α de 0,05 e poder do estudo de 80 %, em teste *t* de Student para medidas pareadas bicaudal. O tamanho da amostra proposto foi de pelo menos seis pacientes.

Os dados demográficos foram apresentados de maneira descritiva e as comparações entre os valores de NO, antes e depois da CEC, foram realizadas através de média com desvio-padrão.

RESULTADOS

Os dados demográficos dos pacientes e as características da coleta de NO exalado encontram-se dispostos nas tabelas I e II, respectivamente.

Tabela I – Dados Demográficos dos Indivíduos Estudados

	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	61,8	9,5	47	76
Peso (kg)	79,5	16,3	41,7	98
Altura (cm)	164,5	8,6	148	173

Tabela II - Características de Coleta do Óxido Nítrico Exalado

	Média	DP	Mínimo	Máximo
Número de exalações	23,66	2,44	20	29
Tempo total (s)	73,1	7,21	68	98
Fluxo de exalação (L.s ⁻¹)	0,020	0,002	0,015	0,022

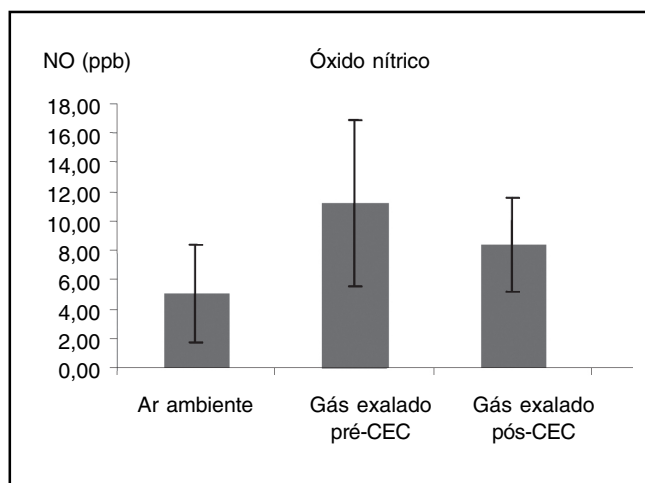


Figura 1 - Distribuição dos Valores Médios Obtidos do Ar, Pré e Pós-CEC.

Na figura 1, encontram-se os resultados obtidos da análise do NO da rede de ar comprimido, pré e pós-CEC. O valor do NO do ar comprimido da rede de gases foi de 5,05 ± 3,37 ppb.

A concentração de NO exalado decresceu após a CEC, variando de 11,25 ± 5,65 ppb, pré-CEC, para 8,37 ± 3,17 ppb, pós-CEC ($p = 0,031$), na situação em que não se considerou a extração do NO ambiente para análise.

Tabela III - Comparação entre os Métodos de Obtenção de Óxido Nítrico Exalado

	Estudo atual	Tonberg e col. (2004)	Ishibe e col. (2000)	Sheppard e col. (2004)	Beghetti e col. (1998)
Análise	Off-line	On-line	On-line	On-line	On-line
VC (mL.kg ⁻¹)	8	4	12	■	■
FR (irpm)	12	20	8-10	■	■
Ventilação	Volume controlada	Volume controlada	Volume controlada	Pressão Controlada	■
Momento pós-CEC	30 min	2 hs	6 hs	■	30 min
Variáveis	[NO] no balão de 1,5 L	pNO por 30 s e débito de NO	mNO, pNO, VNO e Q	VNO em uma exalação prolongada	[NO] coletado em 20 mL
Valores	[NO] = 11,3 ppb	pNO = 3,2 ppb Débito = 12,2 (ppb.min ⁻¹)	mNO = 5, 7 ppb pNO = 15,4 ppb e VNO=29,16 ppb.min ⁻¹	VNO = 2,58 ppb.s ⁻¹	[NO] = 7,0 ppb

VC = volume corrente; FR = frequência respiratória; [NO] = concentração de NO; pNO = pico de concentração; mNO = concentração média; VNO = taxa de liberação de NO; Q = taxa de fluxo ventilatório

DISCUSSÃO

Os resultados do estudo mostraram que o ar comprimido utilizado continha concentração variável de NO, além de redução estatística significativa do NO exalado, quando comparado pré e pós-CEC ($p < 0,05$). Ao incluir na análise o NO encontrado no sistema de alimentação de gases para o aparelho de anestesia, algumas medidas do NO exalado, pré ou pós-CEC, apresentaram resultados variados. Esta observação gerou médias negativas e desvios-padrão elevados. Embora o cálculo final do NO não seja o simples resultado desta subtração, ambas as análises (com e sem a subtração do NO do ar comprimido) demonstraram tendência à diminuição nos valores do NO exalado após a CEC ($p < 0,05$). Por outro lado, é possível que a diferença encontrada, em relação aos valores da rede de fornecimento de gases, possa não ter sido adequadamente avaliada, uma vez que as condições de fluxo e tempo de coleta não foram as mesmas, não sendo objetivo deste estudo. Estas considerações mostram perspectivas para novos estudos.

A molécula de NO tem sido bastante pesquisada, por ser um importante elemento relacionado à fisiologia e fisiopatologia dos mecanismos microcirculatórios do sistema respiratório^{7,10,15-17}. Níveis elevados de NO exalado em pacientes asmáticos e outras doenças pulmonares levam muitos estudos a considerá-lo como um marcador inflamatório das vias aéreas^{2,18}. Em asmáticos, parece permitir identificar tanto a exacerbação da doença, quanto a relação dose-resposta do tratamento com corticosteroides, sobretudo por via inalatória^{2,18,19}. Quando a dose de manutenção é inadequada, quando o paciente se torna resistente ao tratamento, ou ainda, quando há rápida redução da dose de manutenção em pacientes com estabilidade durante o tratamento, ocorrem alterações substanciais de sua mensuração no ar exalado, indicando assim sua interferência no tônus endotelial¹⁹. O NO parece também estar aumentado em pacientes com qua-

dro de bronquiectasia ou de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada²⁰⁻²². Entretanto, em relação à revascularização cirúrgica do miocárdio, a literatura parece ainda divergir sobre o seu comportamento observado após a CEC, ou sobre quais seriam os mecanismos definitivos implicados nestas alterações^{10,11,16,23-25}.

Sabe-se que o padrão de ventilação, em pacientes ventilados mecanicamente, relaciona-se com os resultados obtidos de NO exalado¹⁶. Mudanças no volume minuto (V_m), por alteração da frequência respiratória (FR) ou do volume corrente (VC), ocasionam mudanças não lineares do NO exalado. Tonberg e col.¹⁰ observaram diminuição no NO exalado após a CEC, tanto no que consideraram como débito de NO (concentração de NO \times fluxo de ar exalado \times 60), quanto no considerado como média dos picos de NO (mNO), extraídos da curva de leitura durante o fluxo expiratório. Diferente do estudo atual, que utilizou medidas *off-line*, aqueles autores efetuaram medidas *on-line*, obtendo um mNO de 3,2 ppb.L⁻¹ e um débito de 12,2 ppb.min⁻¹, conforme apresentado na tabela III, comparativa dos métodos de coleta entre este e outros estudos.

Utilizando-se a mesma proposta do estudo de Tonberg e col.¹⁰, se o valor aqui obtido pré-CEC (11,3 ppb) fosse considerado como o equivalente ao débito, o correspondente ao valor médio do estudo seria 9,4 ppb.L⁻¹ (*versus* 3,2 ppb.L⁻¹). É possível que esta diferença se deva ao fluxo de exalação, que no presente caso foi de 0,020 L.s⁻¹, enquanto o deles foi de 0,063 L.s⁻¹, valores também obtidos através da equação utilizada anteriormente, na qual, em se mantendo o débito, o valor médio de NO seria inversamente proporcional ao fluxo. Adicionalmente, na comparação dos dados de ventilação, observa-se que o volume corrente (VC) deste estudo foi maior que o daqueles autores (Tabela III). Por outro lado, eles adotaram maior frequência respiratória (FR). Assim, maior VC justifica, segundo o grupo de Harefield¹⁶, menor valor do NO exalado, no caso, o débito, corroborando esta linha de pensamento. Do mesmo modo, a maior FR adotada por aqueles autores

também deveria mostrar menor valor do NO exalado, quando comparada a este estudo, o que não foi observado. Mesmo adotando maior FR e este estudo maior VC, neste caso, a equação produziu maior débito (12,2 ppb.min⁻¹ versus os hipotéticos 11,3 ppb), também uma provável razão do fluxo. Certamente, a variabilidade dos métodos de coleta utilizados, conforme descrito na tabela III, traduz-se em resultados variáveis. Sob este ponto de vista e utilizando-se o mesmo raciocínio aplicado na comparação com o estudo de Tonberg e col.¹⁰, considerando o valor médio de 5,7 ppb (mppb) obtido por Ishibe e col.¹¹, o fluxo neste caso então seria de 0,085 L.s⁻¹. Analisando estes resultados, observa-se que o maior débito de NO (V_{NO} corrigido para um minuto) - 29,16 ppb.min⁻¹ - poderia também estar relacionado ao fluxo expiratório utilizado para leitura, o qual foi maior que o do corrente estudo, assim como também foi maior que o de Tonberg e col.¹⁰. Já as diferenças relativas aos valores médios, possivelmente, deveram-se ao quociente V_{NO} / fluxo , sendo que, desta forma, Ishibe e col.¹¹ obtiveram um valor entre o que foi obtido por Tonberg e col.¹⁰ e o estudo atual, algo que também se encaixa nesta linha de pensamento. Sheppard e col.¹², embora não deixem claro sobre os parâmetros de ventilação utilizados, mencionam a utilização ventilação pressão controlada (VPC), através da qual realizaram sua coleta baseando-se em uma pausa ventilatória de 30 segundos, seguida por uma expiração prolongada (Tabela III). O procedimento de interrupção da ventilação, seguida de exalação prolongada, não só eleva a curva de exalação do NO, como também a mantém alta durante quase toda a observação, de modo que os picos de NO poderiam chegar a níveis tão altos quanto 35 a 40 ppb, não refletindo a verdadeira concentração de NO, como ocorre durante uma exalação normal^{16,26}. Parece haver aumento na concentração de NO nas vias aéreas quando há redução da FR, do VC, ou, ainda, quando se aumenta a relação I:E. Quando há inspiração ou exalação prolongadas, é possível mensurar a média e o pico de concentração, além da área sob a curva de liberação de NO. Além disso, o platô da curva de NO parece ocorrer cerca de 20 a 30 segundos, durante a pausa ventilatória, inclusive indicando maiores valores durante a sustentação da expiração, quando comparados aos da inspiração¹⁶. E esta detecção durante a inspiração parece sugerir sua contínua produção/liberação também observada no epitélio brônquico⁸. Estudos têm enfatizado a importância do mecanismo de fluxo-dependência para a coleta e análise das concentrações de NO do ar exalado. A *European Respiratory Society (ERS)* e a *American Thoracic Society (ATS)* preconizam um fluxo expiratório constante e a descontaminação de NO das vias aéreas superiores, no paciente em ventilação espontânea²⁶. No paciente em ventilação controlada mecânica, devem ser considerados os parâmetros ventilatórios (tipo de ventilação, relação I:E, PEEP, volume corrente e contaminação com o ar inspirado)^{16,26}. Por outro lado, a avaliação do comportamento do NO em pacientes submetidos à CEC, sobretudo em diabéticos ou em pacientes usando os chamados doadores de NO (nitroglicerina, nitroprussiato e nitratos), deve considerar estes aspectos

como relevantes. Nos diabéticos, o nível basal de estresse microcirculatório, produtor de mediadores de lesão que se combinam com ânions superóxidos para formação de peroxinitrito leva ao consumo de NO^{27,28}. Tanto a nitroglicerina como o nitroprussiato, utilizados rotineiramente, são doadores exógenos de NO, atuando como substâncias antioxidantes de radicais produzidos durante a CEC, o que gera inibição da produção endógena de NO^{27,28}. Tonberg e col.¹⁰ observaram diminuição na resposta do NO exalado à infusão de nitroglicerina, atribuindo esta resposta ou à menor conversão de nitroglicerina em NO, ou ao maior consumo de NO por radicais livres, produzidos durante a CEC. Autores também consideram que o tipo de fluxo produzido pela máquina de CEC pode interferir na liberação basal de NO^{29,30}. Durante o fluxo não pulsátil há tendência a fechamento capilar terminal, como resultado de menor estresse de contato da parede dos vasos^{29,30}. A liberação de NO pelo endotélio, considerada fisiológica e produzida pela estimulação da eNOS (Óxido Nítrico Sintase endotelial), parece ser função da frequência e da amplitude do fluxo pulsátil^{29,30}.

Os graus variados de atelectasia pós-CEC relacionam-se a diferentes condições pulmonares com consequentes alterações das trocas gasosas³¹⁻³³, tornando-se também relevantes nesta avaliação do NO. Pode ocorrer queda na relação PaO_2 / FiO_2 associada à diminuição do NO exalado pós-CEC, além de aumento do gradiente alvéolo-arterial de O_2 ($P_{(A-a)}O_2$)¹⁰. Alterações da complacência pulmonar também já foram relacionadas a esta diminuição pós-CEC¹¹. Porém, não há na literatura inferências sobre os graus de atelectasia pós-CEC considerando as variações do fluxo de exalação com as alterações nos valores do NO exalado. Estas considerações necessitam de melhor compreensão. Se mudanças no padrão de ventilação relacionam-se à curva de NO exalado, a partir daí, poderiam então se tornar relevantes não só durante sua observação na fase pós-CEC, mas, sim, em qualquer operação de grande porte, na qual é fundamental a monitorização ventilatória o mais precisamente possível, colocando o NO como relevante na detecção de mudanças súbitas, sejam epiteliais, endoteliais ou puramente mecânicas.

Diante do exposto, indubitavelmente, há uma relação entre a produção e liberação basal de NO com a ruptura dos mecanismos fisiológicos das trocas gasosas, causada pela CEC. Uma vez estabelecida, esta ligação mostrará a sua relevância como um marcador *on-line* da função pulmonar perioperatória. Porém, por não haver dados mais conclusivos, é cedo para tal inferência e, com certeza, o NO continuará sendo foco de extensas pesquisas.

As limitações do presente estudo estão relacionadas à ausência de distinção entre grupos de diabéticos e não diabéticos, a uma investigação mais criteriosa quanto aos parâmetros de função pulmonar ou de resposta inflamatória, e também a não quantificação da utilização dos fármacos que apresentam potencial para interferirem na liberação basal de NO. Embora a amostra estudada tenha sido considerada normal sob o ponto de vista estatístico,

quando foi submetida ao teste pareado com 8 graus de liberdade, encontrou-se um baixo poder ($\alpha < 0.800$), denotando a impossibilidade de se detectar diferenças realmente existentes, devido ao tamanho da mesma.

Em conclusão, a alteração do NO exalado após a circulação extracorpórea é multifatorial, devendo-se considerar as condições pré-operatórias dos pacientes, os efeitos da CEC propriamente dita sobre a atividade inflamatória, os variados graus de colapso do parênquima pulmonar e o método utilizado na coleta de dados.

REFERÊNCIAS

- Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC - The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97:215-252.
- Barnes PJ, Liew FY - Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunol Today* 1995;16:128-130.
- Engelman DT, Watanabe M, Maulik N et al. - L-arginine reduces endothelial inflammation and myocardial stunning during ischemia/reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1275-1281.
- Tsao PS, Lewis NP, Alpert S et al. - Exposure to shear stress alters endothelial adhesiveness. Role of nitric oxide. *Circulation* 1995;92:3513-3519.
- Moncada S, Higgs A - The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-2012.
- Negri MLS, Camargo EA - Óxido nítrico: uma alternativa no tratamento da hipertensão pulmonar. *J Bras Med* 2003;85:15-23.
- Rubanyi GM, Ho EH, Cantor EH et al. - Cytoprotective function of nitric oxide: inactivation of superoxide radicals produced by human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181:1392-1397.
- Sartori C, Lepori M, Busch T et al. - Exhaled nitric oxide does not provide a marker of vascular endothelial function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:879-882.
- Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG et al. - Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181:852-857.
- Tornberg DC, Angdin M, Settergen G et al. - Exhaled nitric oxide before and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: response to acetylcholine and nitroglycerin. *Br J Anaesth* 2005;94:174-180.
- Ishibe Y, Liu R, Hirose J et al. - Exhaled nitric oxide level decreases after cardiopulmonary bypass in adult patients. *Crit Care Med* 2000;28:3823-3827.
- Sheppard SV, Gibbs RV, Smith DC - Does the use of leucocyte depletion during cardiopulmonary bypass affect exhaled nitric oxide production? *Perfusion* 2004;19:7-10.
- Beghetti M, Black SM, Fineman JR - Endothelin-1 in congenital heart disease. *Pediatr Res*, 2005;57:16R-20R.
- Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD et al. - Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA* 1992;267:2344-2348.
- Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M et al. - Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *Ann Thorac Surg* 1998;66:532-534.
- Marczin N, Kovesi T, Royston D - Exhaled nitric oxide as a marker of lung injury in coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth* 2003;90:101-105.
- Wilkins MR, Zhao L, al-Tubuly R - The regulation of pulmonary vascular tone. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:127-131.
- Kharitonov SA, Barnes PJ - Effects of corticosteroids on noninvasive biomarkers of inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thoracic Soc* 2004;1:191-199.
- Kharitonov SA, Barnes PJ - Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 2000;16:781-792.
- Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA et al. - Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:6-14.
- Horvath I, Donnelly LE, Kiss A et al. - Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide concentrations in asthmatic smokers. *Respiration* 2004;71:463-468.
- Brindicci C, Ito K, Resta O et al. - Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:52-59.
- Zegdi R, Fabre O, Cambillau M et al. - Exhaled nitric oxide and acute lung injury in a rat model of extracorporeal circulation. *Shock* 2003;20:569-574.
- Zegdi R, Fabre O, Cambillau M et al. - Exhaled nitric oxide does not reflect the severity of acute lung injury: an experimental study in a rat model of extracorporeal circulation. *Crit Care Med* 2002;30:2096-2102.
- Beghetti M, Adatia I - Inhaled nitric oxide and congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2001;11:142-152.
- American Thoracic Society. European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the on-line and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-930.
- Matata BM, Galinanes M - Effect of diabetes on nitric oxide metabolism during cardiac surgery. *Diabetes* 2001;50:2603-2610.
- Matata BM, Galinanes M - Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:1-11.
- Hutcheson IR, Griffith TM - Release of endothelium-derived relaxing factor is modulated both by frequency and amplitude of pulsatile flow. *Am J Physiol* 1991;261:H257-262.
- Macha M, Yamazaki K, Gordon LM et al. - The vasoregulatory role of endothelium derived nitric oxide during pulsatile cardiopulmonary bypass. *Asaio J* 1996;42:M800-804.
- Hachenberg T, Tenling A, Nystrom SO et al. - Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994;80:509-519.
- Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S et al. - Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology* 1997;87:1153-1163.
- Tenling A, Hachenberg T, Tyden H et al. - Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;89:371-378.

RESUMEN

Amorim CG, Malbouisson LMS, Saraiva BM, Pedro FMS, Martins MA, Carmona MJC - Evaluación del Óxido Nítrico Exhalado en Pacientes Sometidos a la Revascularización del Miocardio con Circulación Extracorpórea.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La circulación extracorpórea (CEC), puede causar una disfunción pulmonar. Las alteraciones inflamatorias pueden afectar la liberación de óxido nítrico (NO). Se buscó evaluar el NO exhalado en pacientes sometidos a la revascularización del miocardio (RM) con CEC.

MÉTODO: Se estudiaron prospectivamente nueve pacientes adultos sometidos a la RM con CEC. Inicialmente fue recolectada una muestra de aire para el análisis de NO en el sistema que alimenta el aparato de anestesia. A continuación, se inició la anestesia por vía venosa con etomidato (0,3 mg.kg⁻¹), sufentanil (0,3 µg.kg⁻¹), pancuronio (0,08 mg.kg⁻¹) y se mantiene con isoflurano (0,5 a 1,0 CAM) y sufentanil (0,5 µg.kg⁻¹.h⁻¹). El volumen corriente fijado fue 8 mL.kg⁻¹, con FiO₂ de 0,6 excepto durante la CEC. Treinta minutos después de la inducción y treinta minutos después de la CEC, tres muestras secuenciales de aire exhalado fueron recogidas para análisis de NO, por quimioluminiscencia. Los datos fueron analizados por medio del test t Student.

RESULTADOS: El valor del NO del aire ambiente fue de $5,05 \pm 3,37$ ppm. El NO exhalado se redujo después de la CEC, variando de $11,25 \pm 5,65$ ppm para $8,37 \pm 3,17$ ppm ($p = 0,031$).

CONCLUSIONES: La reducción del NO exhalado pos-CEC, observada en este estudio, no permite confirmar el papel de esta molé-

cula como marcador de lesión pulmonar. Sin embargo, los variados grados de colapso del parénquima pulmonar, el método de obtención de los datos, y los fármacos utilizados, entre otros, pueden haber contribuido para esa reducción.