

Managing the inflammatory response after cardiopulmonary bypass: review of the studies in animal models

Manejo da resposta inflamatória pós-circulação extracorpórea: revisão dos estudos em modelos animais

Gabriel Romero Liguori¹; Alexandre Fligelman Kanas¹; Luiz Felipe Pinho Moreira¹, MD, PhD

DOI: 10.5935/1678-9741.20140017

RBCCV 44205-1527

Abstract

Objective: To review studies performed in animal models that evaluated therapeutic interventions to inflammatory response and microcirculatory changes after cardiopulmonary bypass.

Methods: It was used the search strategy (“Cardiopulmonary Bypass” [MeSH]) and (“Microcirculation” [MeSH] or “Inflammation” [MeSH] or “Inflammation Mediators” [MeSH]). Repeated results, human studies, non-English language articles, reviews and studies without control were excluded.

Results: Blood filters, system miniaturization, specific primers regional perfusion, adequate flow and temperature and pharmacological therapies with anticoagulants, vasoactive drugs and anti-inflammatories reduced changes in microcirculation and inflammatory response.

Conclusion: Demonstrated efficacy in animal models establishes a perspective for evaluating these interventions in clinical practice.

Descriptors: Extracorporeal Circulation. Inflammation. Models, Animal. Microcirculation.

Resumo

Objetivo: Revisar estudos realizados em modelos animais avaliando intervenções terapêuticas e resposta inflamatória e alterações da microcirculação após instalação de circulação extracorpórea.

Métodos: Utilizada a estratégia de busca (“Cardiopulmonary Bypass”[MeSH]) AND (“Microcirculation”[MeSH] OR “Inflammation”[MeSH] OR “Inflammation Mediators”[MeSH]). Resultados repetidos, estudos humanos, artigos em língua não inglesa, revisões e estudos sem controle foram excluídos.

Resultados: Filtros sanguíneos, miniaturização do sistema, perfusatos específicos, perfusão regional, fluxo e temperatura adequados e terapias farmacológicas com fármacos anticoagulantes, vasoativos e anti-inflamatórios reduziram alterações em microcirculação e resposta inflamatória.

Conclusão: A eficácia demonstrada em modelos animais estabelece uma perspectiva para avaliação dessas intervenções na prática clínica.

Descritores: Circulação Extracorpórea. Inflamação. Modelos Animais. Microcirculação.

1. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

Não houve suporte financeiro.

Endereço para correspondência:

Gabriel Romero Liguori
Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 2º andar – bloco II – sala 13 – Cerqueira César – São Paulo, SP, Brasil – CEP: 05403-000
E-mail: gabriel.liguori@usp.br

Abreviaturas, acrônimos e símbolos	
BNP	Peptídeo natriurético atrial
CEC	Circulação extracorpórea
CO	Monóxido de carbono
CO ₂	Dióxido de carbono
DXS	Sulfato de dextrano
MUF	Ultrafiltração modificada
NO	Óxido nítrico
PaO ₂	Pressão arterial parcial de oxigênio
PFOB	Brometo de perfluorocetil
PGE1	Prostaglandina 1
PHC	Hidrocloreto de penheclidina
PO ₂	Pressão parcial de oxigênio

INTRODUÇÃO

A história da cirurgia cardiovascular iniciou-se de forma concreta apenas na década de 1940, com alguns procedimentos que podiam ser realizados sem o auxílio de circulação extracorpórea (CEC). Afecções cardíacas complexas, entretanto, não poderiam ser corrigidas com o coração batendo ou, mesmo com ele parado, durante o pouco tempo dado pela hipotermia. Assim, diversos cirurgiões iniciaram tentativas de colocar em funcionamento uma máquina que fosse capaz de substituir o coração e os pulmões do paciente durante o procedimento cirúrgico, permitindo o manuseio mais prolongado do coração parado [1].

Após uma série de tentativas frustradas de diversos estudiosos, Gibbon realizou com sucesso, em 1953, a primeira cirurgia cardíaca sob CEC [2]. Desde então, a CEC se tornou, talvez, o mais importante componente da cirurgia cardíaca moderna. Nesses quase 60 anos, a técnica passou por diversos aperfeiçoamentos, chegando aos modelos atuais, que, em sua essência, não muito diferem do proposto inicialmente por Gibbon. Os aparelhos de CEC utilizados atualmente consistem, basicamente, em um circuito com uma bomba, que pode ser centrífuga ou de rolete, um oxigenador, usualmente de membranas, cânulas, tubos e o circuito de cardioplegia.

Ainda assim, apesar das significativas mudanças e melhorias dos sistemas de CEC, persistem complicações relacionadas a danos teciduais que afetam a morbimortalidade pós-cirúrgica [3]. O uso de CEC expõe o organismo a uma série de situações não fisiológicas, levando a alterações complexas da fisiologia normal do sistema circulatório. O contato do sangue com a superfície artificial do circuito, o fenômeno da isquemia-reperfusão, a hipoperfusão tecidual e a hemólise podem iniciar e agravar a resposta inflamatória. A CEC induz tanto o constituinte celular quanto o humoral do sistema imune, levando a alterações que, em um primeiro momento, se manifestam por uma resposta inflamatória exacerbada, mas que, depois, levam a um quadro de imunodeficiência temporária.

O desenvolvimento de estratégias para o controle do dano causado pela CEC no organismo é, portanto, essencial na tentativa de reduzir essas complicações e tem sido foco de diversas pesquisas experimentais e estudos clínicos. As possibilidades terapêuticas que objetivam atenuar o processo inflamatório são baseadas em duas vertentes principais: intervenções não-farmacológicas no sistema de CEC e administração de fármacos no período peri ou intraoperatório.

Embora estudos clínicos possam indicar possíveis vias e aspectos gerais da agressão causada pela CEC no organismo, novas terapias não podem ser inicialmente avaliadas por meio desse tipo de estudo, uma vez que precisam ser testadas em animais para garantir sua segurança e, só então serem investigadas em estudos clínicos. Dessa maneira, modelos animais são essenciais para desenvolver estratégias contra a resposta inflamatória causada pela CEC. Além disso, o uso de modelos animais permite análises em que a única variável do estudo é a intervenção estudada, já que os animais utilizados podem ser geneticamente idênticos, diminuindo, assim, possíveis vieses do estudo.

O objetivo desta revisão bibliográfica é, assim, compreender como os modelos animais têm sido utilizados para o estudo da resposta inflamatória e das alterações na microcirculação após o uso de CEC e das possíveis estratégias de controle, apresentando seus resultados e perspectivas para a melhoria dos sistemas de CEC em seu uso clínico.

MÉTODOS

Estratégia de Busca

Para esta revisão, foi efetuada busca nas bases de dados do PubMed (MEDLINE, jornais científicos e livros *online*), sendo utilizados termos adquiridos no “*Medical Subject Headings*” (MeSH), que compreende vocábulos controlados pela “National Library of Medicine” dos Estados Unidos e é usado para indexação de artigos no PubMed.

Inicialmente, foi utilizado o termo (“Cardiopulmonary Bypass”[MeSH]), sendo selecionados dessa busca os resultados publicados nos últimos dez anos, até maio de 2012, obtendo-se 7.099 artigos. Posteriormente, além do termo supracitado, restringiu-se a busca para os resultados que também continham os termos (“Microcirculation”[MeSH]) ou (“Inflammation”[MeSH]) ou (“Inflammation Mediators”[MeSH]), sendo encontrados, respectivamente, 69, 455 e 304 resultados, totalizando 828. Destes, foram excluídos os resultados repetidos, levando a um total de 717 artigos.

Excluindo-se artigos que não fossem em língua inglesa ou não retratassem estudos experimentais em animais, foram obtidos 110 resultados. Esses artigos receberam uma análise mais detalhada, sendo excluídas as revisões bibliográficas e os estudos que não apresentavam grupo controle. Assim, ao final, foram selecionados 72 artigos da literatura para esta revisão (Figura 1).

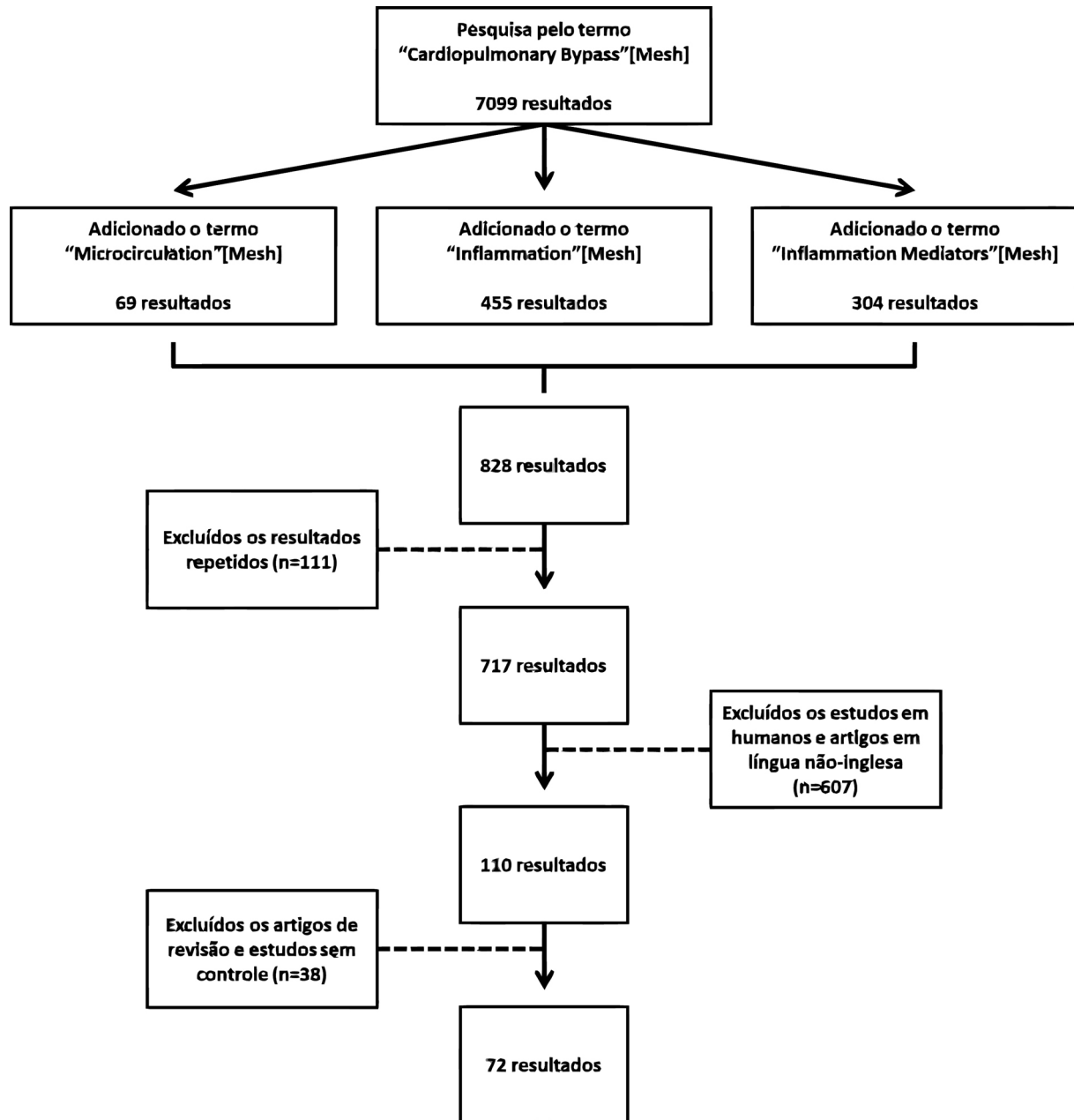


Fig. 1 – Organograma demonstrando a estratégia de busca dos artigos até se chegar ao número final

Dados Estudados

Foram levantados os objetivos específicos de cada estudo e, após análise, foram determinados os principais grupos temáticos que englobariam tais objetivos. Além disso, em cada estudo foi destacada a principal intervenção (variável

independente) e as principais consequências desta (variáveis dependentes). Desse modo, foi possível comparar, dentro de cada grupo temático, as intervenções e os resultados dos estudos selecionados.

Foi, ainda, determinado o número de vezes que cada variável

dependente apareceu, sendo selecionadas para análise as que apareceram em pelo menos três estudos. Assim, tanto para a apresentação de resultados, como para efeito de discussão, somente os parâmetros que tiveram certa frequência foram incluídos.

RESULTADOS

Os estudos analisados por esta revisão procuraram avaliar três tópicos principais: 1) os efeitos da CEC na resposta inflamatória e na microcirculação; 2) as intervenções não-farmacológicas no sistema de CEC e 3) a administração de fármacos no período peri ou intraoperatório.

Efeitos da CEC na resposta inflamatória e na microcirculação

Nove estudos procuram compreender melhor as consequências da utilização da CEC na resposta inflamatória e microcirculação, sendo que todos demonstraram indução de resposta inflamatória ou alterações da microcirculação pela CEC. A quantidade de leucócitos ativados aderidos aos tecidos e de água no espaço extracelular mostrou-se aumentada nos grupos em que foi realizada CEC, demonstrando, respectivamente, ativação da cascata inflamatória e aumento da permeabilidade vascular [4-6]. Além disso, houve significativa redução do fluxo sanguíneo e do relaxamento arteriolar endotélio-dependente [4,5,7-9]. Ademais, constatou-se aumento da expressão do NF- κ B e da atividade da caspase-3 [10,11]. Com relação às citocinas, tanto aquelas tipicamente inflamatórias, como TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-1 β , quanto as anti-inflamatórias, como IL-10, apresentaram-se aumentadas [4,7,11,12].

Intervenções não-farmacológicas no sistema da CEC Filtração

A utilização de quatro diferentes tipos de filtros no circuito de CEC foi proposta em cinco dos estudos analisados, com o objetivo de reduzir os efeitos deletérios da CEC. Darling et al. [13] utilizaram ultrafiltração de balanço zero (Z-BUF), técnica que visa à correção do balanço hídrico gerado pela CEC por meio da não infusão de solução salina simultânea à filtração, demonstrando aumento da pressão arterial parcial de oxigênio (PaO₂), diminuição do edema tecidual e redução da lesão histológica. Alaoja et al. [14] estudaram a filtração de leucócitos, demonstrando redução no número de leucócitos ativados aderidos aos tecidos.

A depleção leucocitária também foi estudada por Tao et al. [15], que demonstraram bons resultados sobre a resposta inflamatória e a microcirculação, com diminuição da contagem de neutrófilos, IL-8, elastase plasmática e mieloperoxidase, além de menor resistência vascular pulmonar. O terceiro filtro, estudado por Ohki et al. [16], foi o cartucho de hemoperfusão por polimixina B imobilizada (MPX), que atua como um filtro eliminador de endotoxinas, tendo sido demonstrado aumento da pressão parcial de oxigênio (PO₂) tecidual, redução das

lesões histológicas e da detecção de IL-8. Por fim, o uso da ultrafiltração modificada (MUF), técnica estudada por Atkins et al. [17], em que se mantém a filtração do sangue por algum tempo após o término da CEC, além de diminuir a resistência vascular pulmonar, reduziu os valores de IL-6 e IL-8, embora não tenha alterado os valores de TNF- α .

Fluxo

Uma das preocupações frequentemente levantadas pelo uso de sistemas de CEC é a tentativa de aproximá-los ao máximo do funcionamento fisiológico do organismo, sendo a caracterização do fluxo sanguíneo a grande representante dessa preocupação. Dois estudos procuraram avaliar o efeito de alterações no regime de fluxo da CEC sobre a resposta inflamatória e a microcirculação. Voss et al. [18] compararam os níveis plasmáticos de IL-6 e do receptor antagonista de IL-1 entre regimes de fluxo pulsátil e não-pulsátil, mas não encontraram diferenças significativas entre esses dois padrões. Anttila et al. [19], por sua vez, procuraram determinar o menor fluxo seguro para realização de CEC, avaliando a possibilidade de alterações prejudiciais caso fosse realizada CEC com fluxo sanguíneo abaixo do convencional, tendo demonstrado que reduções do fluxo também reduzem a PO₂ tecidual. Scheers et al. [20] demonstraram que, também na presença de um canal arterial persistente, quanto menor o fluxo, menor a PO₂ tecidual.

Miniaturização

A miniaturização dos sistemas de CEC é de grande utilidade para a cirurgia cardíaca pediátrica, em especial de neonatos e lactentes, permitindo a redução da quantidade de perfusato e, conseqüentemente, da hemodiluição. Dois estudos procuraram avaliar o uso da miniaturização do sistema de CEC como forma de reduzir a resposta inflamatória e as alterações da microcirculação. Schnoering et al. [21], utilizando a MiniHLM, uma máquina coração-pulmão miniaturizada criada pelos autores, não encontraram diferenças significativas em relação ao grupo controle. Ugaki et al. [22], por outro lado, demonstraram redução nos níveis de IL-8 e de complexo trombina-antitrombina, redução do conteúdo de água no espaço extracelular e redução na resistência vascular pulmonar, com o uso da TinyPump, uma bomba centrífuga ultraminiaturizada desenvolvida pelo grupo.

Perfusato

Uma das variáveis mais importantes da CEC é o tipo de perfusato utilizado no preenchimento dos circuitos da máquina coração-pulmão. Dois estudos procuraram investigar se modificações no perfusato levariam a alterações da resposta inflamatória e da microcirculação após o uso da CEC. Ugaki et al. [23] demonstraram que a filtração de perfusato sanguíneo antes do início da CEC diminui a formação de IL-8 e complexo trombina-antitrombina, além de elevar a PaO₂. Farstad et al. [24], por sua vez, investigaram o uso de soluções iso-oncóticas de hidroxietilamido e albumina como perfusato, demonstrando

que ambas reduzem significativamente o edema tecidual quando comparadas à solução de perfusato usualmente utilizada.

Temperatura

Os efeitos do uso da hipotermia sobre a resposta inflamatória, durante a CEC, foram analisados em três estudos. Qing et al. [25], estudando os efeitos da CEC em fígado de porcos, demonstraram diminuição da produção de TNF- α e NF- κ B e aumento de IL-10, comprovando o efeito anti-inflamatório da hipotermia. Menor contagem de leucócitos e menor lesão histológica foram descritas por Antilla et al. [26,27] ao estudarem o efeito da hipotermia sobre o território cerebral de porcos em CEC.

Perfusão Regional

A utilização de esquemas de perfusão regional, paralelamente ao circuito principal de CEC, permite priorizar a perfusão de órgãos vitais e, assim, aumentar o tempo em parada cardíaca, dando maior liberdade ao cirurgião. A utilização desses esquemas foi avaliada em quatro diferentes estudos. Em território cerebral, as técnicas utilizadas foram a perfusão cerebral seletiva, realizada pela artéria carótida direita, e a retrógrada, realizada pela veia cava superior, sendo que a primeira demonstrou aumento da oxigenação tecidual e a segunda resultou em redução da oxigenação e aumento do edema teciduais [28,29]. Em território pulmonar, foi estudada a técnica da perfusão ativa, pulsátil ou não, realizada por meio da canulação da artéria pulmonar, evidenciando menor expressão de citocinas como IL-1 β , IL-6, TNF- α e NF- κ B, bem como da atividade da caspase-3 [30]. No grupo em que a perfusão era pulsátil, essa diferença foi ainda mais significativa para IL-1 β , IL-6 e atividade da caspase-3. Por fim, DeCampli et al. [31] estudaram o efeito da perfusão regional de baixo fluxo, em que o fluxo da CEC é direcionado exclusivamente para tronco braquiocéfálico e artéria carótida esquerda, demonstrando aumento da PO₂ cerebral.

Outras Terapias

Outras variáveis foram analisadas por menor quantidade de estudos, mas também apresentaram resultados pertinentes à prática clínica. Gabriel et al. [32] procuraram investigar o uso de um circuito revestido por copolímero sintético (metacrilato), demonstrando menor agregação plaquetária, mas sem diferenças quanto ao número de leucócitos, quando comparado ao grupo controle. O uso da miniesternotomia foi estudado por Hayashi et al. [33], demonstrando não haver diferença com a técnica tradicional ao final do procedimento. Manutenção do pH sanguíneo dentro de uma faixa de equilíbrio, através da adição de dióxido de carbono (CO₂) durante a CEC, levou ao aumento do fluxo sanguíneo, e consequente aumento da PO₂ tecidual, em território cerebral [34,35].

Finalmente, Jiang et al. [36,37] estudaram o uso de ventilação líquida, parcial e total, após a CEC, demonstrando

menor contagem de neutrófilos e menor expressão de IL-6, IL-8 e mieloperoxidase, o que refletiu em um menor escore de lesão pulmonar, com resultados mais expressivos com a técnica parcial. O uso de brometo de perfluorocetil (PFOB), um composto perfluoroquímico utilizado como substituto artificial do sangue, na emulsão do perfusato foi estudado por Isaka et al. [38], mas não mostrou diferenças significativas quanto ao perfusato tradicional.

Administração de Fármacos no Período Peri ou Intraoperatório

Os fármacos analisados pelos estudos aqui revisados puderam ser divididos em 3 classes principais, de acordo com suas ações: 1) fármacos com efeitos na coagulação, 2) fármacos vasoativos e 3) fármacos com atividade anti-inflamatória.

Fármacos com Efeitos na Coagulação

A bivalirudina, um inibidor direto da trombina, foi estudada por Welsby et al. [39], sendo demonstrada redução dos complexos trombina-antitrombina, bem como de IL-6 e IL-10. Outro fármaco que demonstrou redução dos complexos trombina-antitrombina foi o sulfato de dextrano (DXS), um antitrombótico estudado por Banz et al. [40], e que também reduziu a aderência de neutrófilos, o extravasamento de líquido para o meio extracelular e a pressão arterial pulmonar. O DXS também reduziu a expressão das citosinas IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α . Por fim, os efeitos do antiplaquetário eptifibatide, um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, foram estudados em território cerebral por Ben Mime et al. [41], demonstrando redução da lesão histológica e aumento da PO₂ tecidual, efeitos possivelmente relacionados à menor formação de microêmbolos.

Fármacos Vasoativos

A sildenafil, um inibidor seletivo da fosfodiesterase 5 específica do GMPc, foi estudada por Aubin et al. [42], que demonstraram redução da pressão arterial pulmonar e do relaxamento arteriolar endotélio-dependente, tanto após aplicação de acetilcolina quanto de bradicinina. Um fármaco com efeitos semelhantes aos da sildenafil foi a prostaciclina, que atua tanto como vasodilatador como inibidor da agregação plaquetária, sendo sua única diferença para a sildenafil que o relaxamento arteriolar endotélio-dependente sob a ação específica da acetilcolina não se alterou [43]. Ainda de modo semelhante, a tetrahydrobiopterina, um cofator da síntese de óxido nítrico (NO) estudada por Stevens et al. [44], pareceu aumentar o relaxamento arteriolar endotélio-dependente apenas sob a ação específica da bradicinina, enquanto o uso de magnésio aumentou exclusivamente o relaxamento arteriolar endotélio-dependente relacionado à acetilcolina [45]. Lamarche et al. [46] demonstraram ainda que a milrinona, um inibidor seletivo da fosfodiesterase 3, se inalada, além de reduzir a frequência cardíaca e aumentar a pressão arterial média, apresenta efeito

positivo no relaxamento das artérias pulmonares em resposta à acetilcolina e à bradicinina.

El Kebir et al. [47,48] evidenciaram, em dois trabalhos, que a inalação de NO anteriormente à instalação da CEC reduz a contagem de neutrófilos e os níveis de IL-8. A aprotinina, um retardante da fibrinólise estudado por Liu et al. [49] e Veres et al. [50], também reduziu os níveis de IL-8, além de aumentar o número plaquetas, embora não tenha alterado o relaxamento arteriolar endotélio-dependente após a administração de acetilcolina ou bradicinina, como os autores esperavam.

Uma vez descritos pela literatura os efeitos positivos do NO e da aprotinina sobre a resposta inflamatória e as alterações da microcirculação, foi sugerido o uso concomitante desses dois compostos juntamente com prostaglandina 1 (PGE1), sendo esse esquema medicamentoso denominado hibernação sanguínea. Zhou et al. [51] e Du et al. [52], em dois estudos utilizando essa técnica, evidenciaram, contraditoriamente, menor contagem de leucócitos e maior contagem de neutrófilos, respectivamente, embora ambos relatem aumento do número de plaquetas. Ainda, a técnica da hibernação sanguínea diminuiu a expressão de elastase plasmática, CD11b, mieloperoxidase e IL-8, bem como a contagem de complexos trombina-antitrombina e a lesão histológica. Por sua vez, o uso do sequestrador de NO baseado em rutênio (AMD6221), estudado por Mayers et al. [53], demonstrou apenas aumento da pressão arterial média.

O efeito da bradicinina, um vasodilatador e mediador inflamatório, foi estudado por Yeh et al. [54], que demonstraram redução dos valores de IL-6, IL-8, TNF- α , NF- κ B, mieloperoxidase e da atividade da caspase-3, além de apresentar menor lesão histológica do tecido cerebral. Clark et al. [55] procuraram estabelecer o efeito do xenônio em um cenário de CEC, mas não encontraram nenhum resultado significativo em relação às variáveis consideradas nesta revisão.

Fármacos com Atividade Anti-Inflamatória

O uso de peroxinitrito foi estudado por Hayashi et al. [56], que demonstraram redução das interleucinas IL-6 e IL-8. A ação da glutamina, estudada pelos mesmos autores, apresentou os mesmos resultados, além de redução no número de neutrófilos aderidos [57]. Em outro estudo, Hamamoto et al. [58] demonstraram que o rolipram, um inibidor seletivo da fosfodiesterase 4, reduz a expressão de elastase plasmática, TNF- α e CD11b, similarmente ao uso da proteína C ativada, que ainda aumentou os valores de PaO₂ e reduziu a expressão da interleucina IL-1 β e o conteúdo de água no espaço extracelular [59].

O flurbiprofeno, um inibidor da prostaglandina sintetase, estudado por Takewa et al. [60] e Sato et al. [61], embora não tenha demonstrado efeitos significativos sobre a resposta inflamatória, melhorou do fluxo sanguíneo tecidual mesentérico. A administração de peptídeo natriurético atrial (BNP) resultou em menor atividade da mieloperoxidase e maior fluxo

sanguíneo tecidual em território renal, no estudo realizado por Ohno et al. [62]. Foi estudado por Zhu et al. [63], também em território renal, o uso da n-acetilcisteína, demonstrando menor expressão de TNF- α e NF- κ B.

Goebel et al. [64] estudaram os efeitos da inalação de monóxido de carbono (CO) antes e depois da CEC. A inalação prévia à instalação da CEC diminuiu a expressão de IL-1 β e TNF- α , além de aumentar a expressão de IL-10 e atenuar a atividade da caspase-3, reduzindo a ocorrência de apoptose pulmonar induzida pela CEC. O uso da terapia com CO após a CEC também demonstrou efeito anti-inflamatório, com redução da expressão de IL-6 e TNF- α , além de reduzir a atividade da caspase-3 [65].

O uso da curcumina, um corante natural com propriedades anti-inflamatórias, estudado por Liu K et al. [66], revelou redução nos níveis de IL-8, TNF- α , NF- κ B, bem como do escore de lesão pulmonar. O agonista de PPAR-alfa estudado por Yeh et al. [67] apresentou efeitos semelhantes aos da curcumina sobre as interleucinas IL-8, TNF- α e NF- κ B. O agonista de PPAR-alfa ainda reduziu a expressão de IL-10 e mieloperoxidase, a atividade da caspase-3 e a lesão histológica no tecido cardíaco, além de aumentar variáveis hemodinâmicas, como frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica.

Cai et al. [68] demonstraram menor lesão histológica no tecido hepático após o uso de hidrocloreto de penehyclidina (PHC), uma medicação anticolinérgica. Ainda em território hepático, An et al. [69] sugeriram que o uso de hormônio de crescimento teria efeito anti-inflamatório, demonstrado pela menor expressão de IL-1 β e TNF- α , embora os valores das interleucinas com ação anti-inflamatórias IL-6 e IL-10 não apresentaram diferença quando comparados ao grupo controle.

A sinvastatina foi estudada por Shao et al. [70] e Shen et al. [71] em territórios pulmonar e cardíaco, respectivamente. Ambos os estudos demonstraram redução da expressão de IL-6, TNF- α , NF- κ B e mieloperoxidase, que refletiu em menor escore de lesão pulmonar no estudo de Shao et al. [70]. Em estudo realizado por Kellermann et al. [72], o uso de moxifloxacina, um antibiótico de amplo espectro, também levou a menor expressão das citocinas TNF- α e NF- κ B. Ainda em território pulmonar, o sivelestat, um inibidor da elastase de neutrófilos, foi utilizado por Wakayama et al. [73] e levou à redução de IL-8, mieloperoxidase e elastase plasmática, além de aumentar a PO₂ e reduzir as lesões histológicas.

De Lange et al. [74] demonstraram maior resposta inflamatória à CEC com o uso de perfluorocarbono, tendo encontrado aumento da expressão de IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α , além de maior lesão histológica em tecido cerebral. O sulfeto de oxigênio, por sua vez, foi estudado por Osipov et al. [75] e não demonstrou efeitos significativos sobre nenhum dos principais indicadores de resposta inflamatória ou alterações da microcirculação.

CONCLUSÃO

Os estudos em modelos animais revelaram-se adequados para demonstrar os efeitos da CEC na resposta inflamatória e na microcirculação. Ainda, foi demonstrada a eficácia primária de diversas intervenções, farmacológicas ou não, contra a ativação e manutenção da resposta inflamatória e as alterações da microcirculação.

Estabelece-se, agora, uma perspectiva para a avaliação dessas intervenções na prática clínica, visando à redução da morbimortalidade da cirurgia cardiovascular sob CEC.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a Valéria de Vilhena Lombardi e demais funcionários da Biblioteca Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo auxílio prestado durante a fase de levantamento bibliográfico.

Papéis & responsabilidades dos autores

GRL	Pesquisa de artigos e revisão bibliográfica
AFK	Pesquisa de artigos e revisão bibliográfica
LFPM	Idealização e coordenação

REFERÊNCIAS

1. Braille DM, Godoy MF. History of heart surgery in the world. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(1):125-36.
2. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954;37(3):171-85.
3. Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2001;16(4):376-87.
4. Bierbach B, Meier M, Kasper-König W, Heimann A, Alessandri B, Horstick G, et al. Emboli formation rather than inflammatory mediators are responsible for increased cerebral water content after conventional and assisted beating-heart myocardial revascularization in a porcine model. *Stroke*. 2008;39(1):213-9.
5. Dong GH, Wang CT, Li Y, Xu B, Qian JJ, Wu HW, et al. Cardiopulmonary bypass induced microcirculatory injury of the small bowel in rats. *World J Gastroenterol*. 2009;15(25):3166-72.
6. Khan TA, Bianchi C, Araujo EG, Ruel M, Voisine P, Sellke FW. Activation of pulmonary mitogen-activated protein kinases during cardiopulmonary bypass. *J Surg Res*. 2003;115(1):56-62.
7. Doguet F, Litzler PY, Tamion F, Richard V, Hellot MF, Thuillez C, et al. Changes in mesenteric vascular reactivity and inflammatory response after cardiopulmonary bypass in a rat model. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(6):2130-7.
8. Khan TA, Bianchi C, Ruel M, Feng J, Sellke FW. Differential effects on the mesenteric microcirculatory response to vasopressin and phenylephrine after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(3):682-8.
9. Glavind-Kristensen M, Brix-Christensen V, Toennesen E, Ravn HB, Forman A, Sorensen K, et al. Pulmonary endothelial dysfunction after cardiopulmonary bypass in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(7):853-9.
10. Fischer UM, Klass O, Stock U, Easo J, Geissler HJ, Fischer JH, et al. Cardioplegic arrest induces apoptosis signal-pathway in myocardial endothelial cells and cardiac myocytes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(6):984-90.
11. Jungwirth B, Eckel B, Blobner M, Kellermann K, Kochs EF, Mackensen GB. The impact of cardiopulmonary bypass on systemic interleukin-6 release, cerebral nuclear factor-kappa B expression, and neurocognitive outcome in rats. *Anesth Analg*. 2010;110(2):312-20.
12. Homi HM, Jones WL, de Lange F, Mackensen GB, Grocott HP. Exacerbation of systemic inflammation and increased cerebral infarct volume with cardiopulmonary bypass after focal cerebral ischemia in the rat. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(3):660-6, 666.e1.
13. Darling E, Searles B, Nasrallah F, Robins M, You X, Gatto L, et al. High-volume, zero balanced ultrafiltration improves pulmonary function in a model of post-pump syndrome. *J Extra Corpor Technol*. 2002;34(4):254-9.
14. Alaoja H, Niemelä E, Anttila V, Dahlbacka S, Mäkelä J, Kiviluoma K, et al. Leukocyte filtration to decrease the number of adherent leukocytes in the cerebral microcirculation after a period of deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(6):1339-47.
15. Tao K, An Q, Lin K, Lui RC, Wu X, Zhou J, et al. Which is better to preserve pulmonary function: short-term or prolonged leukocyte depletion during cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(6):1385-91.
16. Ohki S, Oshima K, Takeyoshi I, Matsumoto K, Morishita Y. Endotoxin removal with a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge improves cardiopulmonary function after cardiopulmonary bypass. *J Surg Res*. 2008;145(1):74-9.
17. Atkins BZ, Danielson DS, Fitzpatrick CM, Dixon P, Petersen RP, Carpenter AJ. Modified ultrafiltration attenuates pulmonary-derived inflammatory mediators in response to cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11(5):599-603.

18. Voss B, Krane M, Jung C, Brockmann G, Braun S, Günther T, et al. Cardiopulmonary bypass with physiological flow and pressure curves: pulse is unnecessary! *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(1):223-32.
19. Anttila V, Hagino I, Zurakowski D, Iwata Y, Duebener L, Lidov HG, et al. Specific bypass conditions determine safe minimum flow rate. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(4):1460-7.
20. Schears G, Schultz SE, Creed J, Greeley WJ, Wilson DF, Pastuszko A. Effect of perfusion flow rate on tissue oxygenation in newborn piglets during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):560-5.
21. Schnoering H, Arens J, Terrada E, Sachweh JS, Runge M, Schmitz-Rode T, et al. A newly developed miniaturized heart-lung machine: expression of inflammation in a small animal model. *Artif Organs.* 2010;34(11):911-7.
22. Ugaki S, Honjo O, Nakakura M, Douguchi T, Itagaki A, Yokoyama N, et al. Transfusion-free neonatal cardiopulmonary bypass using a TinyPump. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(5):1615-21.
23. Ugaki S, Honjo O, Kotani Y, Nakakura M, Douguchi T, Oshima Y, et al. Ultrafiltration of priming blood before cardiopulmonary bypass attenuates inflammatory response and maintains cardiopulmonary function in neonatal piglets. *ASAIO J.* 2009;55(3):291-5.
24. Farstad M, Kvalheim VL, Husby P. Cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets can be counteracted by use of iso-oncotic prime. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(2):287-94.
25. Qing M, Nimmegern A, Heinrich PC, Schumacher K, Vazquez-Jimenez JF, Hess J, et al. Intrahepatic synthesis of tumor necrosis factor-alpha related to cardiac surgery is inhibited by interleukin-10 via the Janus kinase (Jak)/signal transducers and activator of transcription (STAT) pathway. *Crit Care Med.* 2003;31(12):2769-75.
26. Anttila V, Hagino I, Zurakowski D, Lidov HG, Jonas RA. Higher bypass temperature correlates with increased white cell activation in the cerebral microcirculation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(6):1781-8.
27. Anttila V, Christou H, Hagino I, Iwata Y, Mettler BA, Fernandez-Gonzalez A, et al. Cerebral endothelial nitric oxide synthase expression is reduced after very-low-flow bypass. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(6):2202-6.
28. Schears G, Zaitseva T, Schultz S, Greeley W, Antoni D, Wilson DF, et al. Brain oxygenation and metabolism during selective cerebral perfusion in neonates. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(2):168-74.
29. Duebener LF, Hagino I, Schmitt K, Sakamoto T, Stamm C, Zurakowski D, et al. Direct visualization of minimal cerebral capillary flow during retrograde cerebral perfusion: an intravital fluorescence microscopy study in pigs. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(4):1288-93.
30. Siepe M, Goebel U, Mecklenburg A, Doenst T, Benk C, Stein P, et al. Pulsatile pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass reduces the pulmonary inflammatory response. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):115-22.
31. DeCampli WM, Schears G, Myung R, Schultz S, Creed J, Pastuszko A, et al. Tissue oxygen tension during regional low-flow perfusion in neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(3):472-80.
32. Gabriel EA, Montevilla FM, Chida VV, Dias FN, Montoya CV, Otsubo H, et al. Experimental research with synthetic copolymer-coated cardiopulmonary bypass circuits: inflammatory and thrombogenicity analysis. *Artif Organs.* 2012;36(1):110-4.
33. Hayashi Y, Sawa Y, Nishimura M, Satoh H, Ohtake S, Matsuda H. Avoidance of full-sternotomy: effect on inflammatory cytokine production during cardiopulmonary bypass in rats. *J Card Surg.* 2003;18(5):390-5.
34. Duebener LF, Hagino I, Sakamoto T, Mime LB, Stamm C, Zurakowski D, et al. Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral microcirculation: alpha-stat versus pH-stat. *Circulation.* 2002;106(12 Suppl 1):I103-8.
35. Ye J, Li Z, Yang Y, Yang L, Turner A, Jackson M, et al. Use of a pH-stat strategy during retrograde cerebral perfusion improves cerebral perfusion and tissue oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(5):1664-70.
36. Jiang L, Wang Q, Liu Y, Du M, Shen X, Guo X, et al. Total liquid ventilation reduces lung injury in piglets after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(1):124-30.
37. Jiang L, Wang Q, Liu Y, Du M, Shen X, Xie N, et al. Effect of different ventilation modes with FC-77 on pulmonary inflammatory reaction in piglets after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(2):150-8.
38. Isaka M, Sakuma I, Imamura M, Makino Y, Fukushima S, Nakai K, et al. Experimental studies on artificial blood usage for hemodilution during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;11(4):238-44.
39. Welsby IJ, Jones WL, Arepally G, De Lange F, Yoshitani K, Phillips-Bute B, et al. Effect of combined anticoagulation using heparin and bivalirudin on the hemostatic and inflammatory responses to cardiopulmonary bypass in the rat. *Anesthesiology.* 2007;106(2):295-301.
40. Banz Y, Rieben R, Zobrist C, Meier P, Shaw S, Lanz J, et al. Addition of dextran sulfate to blood cardioplegia attenuates reperfusion injury in a porcine model of cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(3):653-60.
41. Ben Mime L, Arnhold S, Fischer JH, Addicks K, Rainer de Vivie

- E, Bennink G, et al. Pharmacologic cerebral capillary blood flow improvement after deep hypothermic circulatory arrest: an intravital fluorescence microscopy study in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(3):670-6.
42. Aubin MC, Laurendeau S, Mommerot A, Lamarche Y, Denault A, Carrier M, et al. Differential effects of inhaled and intravenous sildenafil in the prevention of the pulmonary endothelial dysfunction due to cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51(1):11-7.
43. Fortier S, DeMaria RG, Lamarche Y, Malo O, Denault A, Desjardins F, et al. Inhaled prostacyclin reduces cardiopulmonary bypass-induced pulmonary endothelial dysfunction via increased cyclic adenosine monophosphate levels. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(1):109-16.
44. Stevens LM, Fortier S, Aubin MC, El-Hamamsy I, Maltais S, Carrier M, et al. Effect of tetrahydrobiopterin on selective endothelial dysfunction of epicardial porcine coronary arteries induced by cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(3):464-71.
45. Volpe MA, Carneiro JJ, Magna LA, Viaro F, Origuela EA, Evora PR. The role of magnesium in the endothelial dysfunction caused by global ischemia followed by reperfusion: in vitro study of canine coronary arteries. *Scand Cardiovasc J.* 2003;37(5):288-96.
46. Lamarche Y, Malo O, Thorin E, Denault A, Carrier M, Roy J, et al. Inhaled but not intravenous milrinone prevents pulmonary endothelial dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(1):83-92.
47. El Kebir D, Hubert B, Taha R, Troncy E, Wang T, Gauvin D, et al. Effects of inhaled nitric oxide on inflammation and apoptosis after cardiopulmonary bypass. *Chest.* 2005;128(4):2910-7.
48. El Kebir D, Taha R, Hubert B, Gauvin D, Gangal M, Blaise G. The anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide on pulmonary inflammation in a swine model. *Can J Physiol Pharmacol.* 2005;83(3):252-8.
49. Liu JL, Stammers AH, Zheng H, Mills NJ, Nichols JD, Kmiecik SA, et al. The effect of controlled aprotinin administration through cardiotomy suction during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2002;34(3):203-8.
50. Veres G, Radovits T, Schultz H, Lin LN, Hütter J, Weigang E, et al. Effect of recombinant aprotinin on postoperative blood loss and coronary vascular function in a canine model of cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(2):340-5.
51. Zhou J, Wu XD, Lin K, Lui RC, An Q, Tao KY, et al. Blood hibernation: a novel strategy to inhibit systemic inflammation and coagulation induced by cardiopulmonary bypass. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(13):1741-7.
52. Du L, Zhou J, Tang J, An Q, Lin K, Wu X, et al. Aprotinin combined with nitric oxide and prostaglandin E1 protects the canine kidney from cardiopulmonary bypass-induced injury. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(1):98-103.
53. Mayers I, Hurst T, Radomski A, Johnson D, Fricker S, Bridger G, et al. Increased matrix metalloproteinase activity after canine cardiopulmonary bypass is suppressed by a nitric oxide scavenger. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(3):661-8.
54. Yeh CH, Chen TP, Wang YC, Lin YM, Fang SW. Cardiomyocytic apoptosis limited by bradykinin via restoration of nitric oxide after cardioplegic arrest. *J Surg Res.* 2010;163(1):e1-9.
55. Clark JA, Ma D, Homi HM, Maze M, Grocott HP. Xenon and the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in the rat. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19(4):488-93.
56. Hayashi Y, Sawa Y, Nishimura M, Fukuyama N, Ichikawa H, Ohtake S, et al. Peroxynitrite, a product between nitric oxide and superoxide anion, plays a cytotoxic role in the development of post-bypass systemic inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(2):276-80.
57. Hayashi Y, Sawa Y, Fukuyama N, Nakazawa H, Matsuda H. Preoperative glutamine administration induces heat-shock protein 70 expression and attenuates cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response by regulating nitric oxide synthase activity. *Circulation.* 2002;106(20):2601-7.
58. Hamamoto M, Suga M, Takahashi Y, Sato Y, Inamori S, Yagihara T, et al. Suppressive effect of phosphodiesterase type 4 inhibition on systemic inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. *J Artif Organs.* 2006;9(3):144-8.
59. Yamazaki S, Inamori S, Nakatani T, Suga M. Activated protein C attenuates cardiopulmonary bypass-induced acute lung injury through the regulation of neutrophil activation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(5):1246-52.
60. Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Sato K, Ohnishi H, Oshikawa M, et al. Prostaglandin synthesis inhibitor affects humoral conditions and oxygen metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass. *Artif Organs.* 2002;26(8):676-81.
61. Sato K, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Nishinaka T, Shioya K, et al. Prostaglandin synthesis inhibitor prevents hypotension without impairing gut perfusion during normothermic cardiopulmonary bypass. *ASAIO J.* 2002;48(5):503-7.
62. Ohno M, Omoto T, Fukuzumi M, Oi M, Ishikawa N, Tedoriya T. Hypothermic circulatory arrest: renal protection by atrial natriuretic peptide. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2009;17(4):401-7.
63. Zhu J, Yin R, Shao H, Dong G, Luo L, Jing H. N-acetylcysteine to ameliorate acute renal injury in a rat cardiopulmonary bypass model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(3):696-703.
64. Goebel U, Siepe M, Mecklenburg A, Stein P, Roesslein M,

- Schwer CI, et al. Carbon monoxide inhalation reduces pulmonary inflammatory response during cardiopulmonary bypass in pigs. *Anesthesiology*. 2008;108(6):1025-36.
65. Goebel U, Siepe M, Schwer CI, Schibilsky D, Brehm K, Priebe HJ, et al. Postconditioning of the lungs with inhaled carbon monoxide after cardiopulmonary bypass in pigs. *Anesth Analg*. 2011;112(2):282-91.
66. Liu K, Shen L, Wang J, Dong G, Wu H, Shao H, et al. The preventative role of curcumin on the lung inflammatory response induced by cardiopulmonary bypass in rats. *J Surg Res*. 2012;174(1):73-82.
67. Yeh CH, Chen TP, Lee CH, Wu YC, Lin YM, Lin PJ. Cardiomyocytic apoptosis following global cardiac ischemia and reperfusion can be attenuated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha but not gamma activators. *Shock*. 2006;26(3):262-70.
68. Cai DS, Jin BB, Pei L, Jin Z. Protective effects of penhexylidene hydrochloride on liver injury in a rat cardiopulmonary bypass model. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(9):824-8.
69. An Y, Xiao YB. Growth hormone prevents acute liver injury induced by cardiopulmonary bypass in a rat model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(2):342-50.
70. Shao H, Shen Y, Liu H, Dong G, Qiang J, Jing H. Simvastatin suppresses lung inflammatory response in a rat cardiopulmonary bypass model. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(6):2011-8.
71. Shen Y, Wu H, Wang C, Shao H, Huang H, Jing H, et al. Simvastatin attenuates cardiopulmonary bypass-induced myocardial inflammatory injury in rats by activating peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Eur J Pharmacol*. 2010;649(1-3):255-62.
72. Kellermann K, Dertinger N, Blobner M, Kees F, Kochs EF, Jungwirth B. Perioperative moxifloxacin treatment in rats subjected to deep hypothermic circulatory arrest: reduction in cerebral inflammation but without improvement in cognitive performance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):796-802.
73. Wakayama F, Fukuda I, Suzuki Y, Kondo N. Neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, attenuates acute lung injury after cardiopulmonary bypass in the rabbit endotoxemia model. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(1):153-60.
74. de Lange F, Yoshitani K, Proia AD, Mackensen GB, Grocott HP. Perfluorocarbon administration during cardiopulmonary bypass in rats: an inflammatory link to adverse outcome? *Anesth Analg*. 2008;106(1):24-31.
75. Osipov RM, Robich MP, Feng J, Chan V, Clements RT, Deyo RJ, et al. Effect of hydrogen sulfide on myocardial protection in the setting of cardioplegia and cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(4):506-12.