

# Cirurgia de Revascularização Miocárdica sem Circulação Extracorpórea: uma Técnica em Busca de Evidências

Celso Blacher, Jorge Pinto Ribeiro

Porto Alegre, RS

O grande impulso da cirurgia de revascularização miocárdica se deu com a publicação da experiência de Favalaro<sup>1</sup> com o uso de pontes de safena, em 1968, tendo, a partir de então, se tornado rapidamente uma das cirurgias mais realizadas em todo o mundo. A morbidade e mortalidade desta cirurgia são, em grande parte, atribuídas ao uso da circulação extracorpórea, à parada cardíaca total e à hipotermia. Existe preocupação com a liberação de microêmbolos, com a resposta inflamatória sistêmica, a hemodiluição, a heparinização, a depressão miocárdica pós-reperusão e problemas cicatríciais motivados pela hipotermia<sup>2</sup>. Já no início da década de 70, alguns autores apresentavam sua experiência com a técnica da cirurgia de revascularização miocárdica sem a utilização da circulação extracorpórea, tentando evitar os problemas a ela relacionados, principalmente para revascularização da artéria descendente anterior e da coronária direita<sup>3,4</sup>. Em 1984, Akins e cols.<sup>5</sup> apresentaram um trabalho onde avaliaram a movimentação do septo ventricular pós cirurgia de revascularização miocárdica com e sem circulação extracorpórea. Todos os 11 pacientes operados com circulação extracorpórea apresentavam alteração da motilidade do septo, enquanto no grupo operado sem circulação extracorpórea, apenas 1 de 11 pacientes teve o mesmo comportamento. Apesar do otimismo desses pioneiros, quanto ao futuro da cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea, havia já a preocupação com a necessidade de obtenção de dados sobre resultados, especialmente a longo prazo, que comprovassem ser essa técnica comparável à cirurgia realizada sob circulação extracorpórea<sup>4</sup>.

Com o aprimoramento e melhor domínio da circulação extracorpórea e preservação miocárdica, a cirurgia sem circulação extracorpórea ficou praticamente abandonada, ten-

do a quase totalidade dos cirurgiões optado pela cirurgia convencional, que lhes proporciona condições técnicas muito mais favoráveis e cujos resultados estão completamente estabelecidos<sup>2</sup>. A cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea é realizada sem parada cardíaca, o que cria duas dificuldades para o cirurgião: o movimento constante da coronária dificulta as anastomoses e, nas intervenções sobre a parede posterior do coração, há necessidade de deslocá-lo, o que provoca queda importante da pressão arterial<sup>2</sup>.

No início da década de 90, dentro de um amplo movimento ocorrido na cirurgia cardíaca, direcionado a simplificar os procedimentos, tornando-os mais efetivos e, ao mesmo tempo, diminuindo custos, retornou o interesse para a realização de cirurgias sem circulação extracorpórea. Para isto favoreceram o surgimento de novas drogas, de dispositivos que auxiliam a resolver os problemas da técnica cirúrgica e a motivação da experiência de mais de uma década apresentada por dois serviços da América Latina, abrangendo mais de 1000 pacientes selecionados em cada uma das instituições<sup>6-8</sup>. Neste artigo, revisamos as evidências atualmente disponíveis de estudos clínicos e mecanísticos que avaliaram o desempenho da cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea.

## Estudos clínicos

Na experiência de inicial de Benetti e cols.<sup>6</sup>, em Buenos Aires, 700 pacientes foram operados sem circulação extracorpórea, entre 1978 e 1990, com mortalidade operatória de 1% e sobrevivência em 7 anos de 90%. Houve menor uso de sangue e menor custo do que nas cirurgias usuais. A cirurgia foi então proposta principalmente para pacientes de alto risco, acima de 70 anos, com doenças associadas, ou com infarto agudo do miocárdio prévio. No Brasil, Bufollo e cols.<sup>8</sup> relataram 1274 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea no período de 1981 a 1994, com mortalidade de 2,5%. Um subgrupo de 378 pacientes foi comparado com 689 pacientes operados com circulação extracorpórea e houve menor inci-

Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Correspondência: Prof. Celso Blacher- Serviço de Cardiologia Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos 2350 - cep: 90 035-007 - Porto Alegre, RS. E-mail: blacher@via-rs.net  
Recebido para publicação em 25/2/02  
Aceito em 7/10/02

dência de arritmias, complicações pulmonares e neurológicas no grupo operado sem circulação extracorpórea. Os autores consideraram a cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea justificada, segura e, principalmente, economicamente vantajosa. Sugeriram que essa técnica favorecia principalmente pacientes com risco elevado, déficit de função renal, problemas respiratórios, idade avançada, acidentes cerebrovasculares e outras doenças sistêmicas. O mesmo grupo ainda publicou sua experiência com a cirurgia sem circulação extracorpórea no subgrupo etário acima dos 70 anos<sup>9</sup> e voltou sua atenção especificamente para as complicações neurológicas da cirurgia de revascularização miocárdica, sempre demonstrando uma convicção muito grande nos resultados favoráveis da cirurgia sem circulação extracorpórea<sup>10,11</sup>.

Vários outros serviços relataram experiência com a cirurgia sem circulação extracorpórea, reafirmando os resultados favoráveis em relação a complicações respiratórias, hematológicas, neurológicas e renais<sup>12-15</sup>. Há relato de diminuição de fibrilação atrial, tempo de ventilação mecânica, reoperação por sangramento, infarto perioperatório<sup>15</sup>, além de vantagens econômicas no período hospitalar<sup>14</sup>. Os pacientes de mais alto risco mostraram menor mortalidade<sup>15</sup>. Uma análise do banco de dados da *Society of Thoracic Surgeons*, que revisou 118.140 cirurgias de revascularização miocárdica, sendo 9,9% das cirurgias realizadas sem circulação extracorpórea, é atualmente o maior estudo observacional já publicado<sup>16</sup>. Os autores relataram uma mortalidade de 2,9% com circulação extracorpórea e 2,3% sem circulação extracorpórea (razão de chances [RC] de 0,81, intervalo de confiança de 95% [IC] 0,70-0,91;  $p < 0,001$ ). Além disso, pacientes operados sem circulação extracorpórea apresentaram 10,6% de complicações maiores, enquanto aqueles operados com circulação extracorpórea tiveram complicações maiores em 14% dos procedimentos (RC = 0,77, IC 95% = 0,72-0,82;  $p < 0,0001$ ), e concluíram que a cirurgia sem circulação extracorpórea associou-se uma redução do risco ajustado de mortalidade, de acidentes vasculares encefálicos, de insuficiência respiratória, reoperação por sangramento e insuficiência renal, além de associar-se com redução do tempo de permanência hospitalar pós-operatório<sup>16</sup>. Os resultados encontrados, apesar de estatisticamente significativos, devem ser melhor avaliados, quanto à sua validade clínica, pois, eles determinam que necessitaríamos utilizar a técnica sem extracorpórea em 167 pacientes para evitarmos uma morte e em 28 pacientes para diminuirmos um evento considerado complicação maior. Essa publicação, mesmo sendo de extrema importância, ainda não tem respostas definitivas, principalmente por se tratar de um estudo retrospectivo observacional, com todas as limitações inerentes a essa metodologia, além de não poder responder às questões referentes ao risco de reoclusão tardia dos vasos e necessidade de reintervenção. Outra avaliação anterior, que utilizou um número menor de pacientes, com critérios semelhantes ao dos utilizados para a formação do banco de dados da *Society of Thoracic Surgeons*, também encontrou risco imediato menor nos pacientes operados sem

circulação extracorpórea, principalmente para os classificados como de risco mais elevado. O acompanhamento posterior, porém, registrou tendência de índices mais elevados de recorrência de angina e procedimentos de reintervenção<sup>15</sup>.

Gundry também reforça a necessidade de serem obtidos resultados de acompanhamento a longo prazo, apoiados em experiência pessoal com 47 pacientes operados sem circulação extracorpórea e que, após um aparente bom resultado inicial, tiveram uma evolução posterior com número elevado de óbitos e retornos precoces por angina<sup>17</sup>. Nos pacientes desse grupo, estudados com cinecoronariografia, houve um número elevado de estenoses nos locais das anastomoses ou relacionadas aos procedimentos destinados à estabilização dos vasos durante a cirurgia<sup>17</sup>.

Cirurgiões brasileiros, além dos já citados, também têm se dedicado à cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea e relatado aspectos de sua experiência com a técnica<sup>18-21</sup>. Neste contexto, a cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea vem se mostrando cada vez mais um procedimento capaz de trazer muitos benefícios aos pacientes que necessitam do implante cirúrgico de enxertos coronarianos. Entretanto, o entendimento completo sobre a segurança e efetividade desta proposta ainda carece de ensaios clínicos randomizados, de grande porte e com desfechos clínicos relevantes, como mortalidade e necessidade de reoperação, que abrangam um longo período de acompanhamento pós-operatório.

Recentemente, foi publicada a análise combinada dos ensaios clínicos ingleses BHACAS 1 e 2<sup>22</sup>, que randomizaram pacientes para cirurgia com e sem circulação extracorpórea. No BHACAS 1, foram excluídos pacientes com infarto do miocárdio no mês anterior e aqueles para os quais estava indicada revascularização do terço distal da artéria circunflexa, enquanto no BHACAS 2 esses pacientes foram incluídos. No 1º ensaio, os critérios de entrada limitaram o recrutamento a 37% dos pacientes triados, enquanto no 2º ensaio o recrutamento aumentou para 63% dos pacientes triados. Na análise conjunta dos ensaios, que incluiu 401 pacientes, a revascularização sem circulação extracorpórea resultou em menor incidência de fibrilação atrial e de infecção torácica, redução do uso de inotrópicos e transfusão sanguínea e menor tempo de internação. Em um acompanhamento médio de 25 meses no 1º ensaio e 14 meses no 2º ensaio, não houve diferença significativa no desfecho combinado de mortalidade ou novo evento cardíaco, porém as tendências favoreceram a cirurgia sem circulação extracorpórea. Os resultados combinados desses dois ensaios representam a informação científica de maior impacto clínico, atualmente disponível na literatura, entretanto o tamanho da amostra total dessa análise não tem poder estatístico definitivo para estabelecer superioridade ou mesmo não inferioridade entre as duas estratégias cirúrgicas.

Dados preliminares do ensaio clínico PRAGUE-4, (Widiminsky e cols. Congresso da Sociedade Européia de Cardiologia. Berlin, 2002), que randomizou 400 pacientes consecutivos para cirurgia de revascularização com e sem circulação extracorpórea, apresentaram resultados seme-

lhantes. Dos 208 pacientes randomizados para revascularização sem circulação extracorpórea, 84% foram submetidos ao procedimento, tendo os demais cruzado para cirurgia com circulação extracorpórea. A cirurgia sem circulação extracorpórea associou-se com menor perda sanguínea, menor tempo de intubação e de internação na unidade de terapia intensiva e menor custo. Além disso, houve tendência a menor incidência de eventos clínicos, porém sem significância estatística. Finalmente, dados preliminares de outro ensaio clínico inglês sugerem menor patência de enxertos em 3 meses nos pacientes operados sem circulação extracorpórea, quando comparados aqueles submetidos à cirurgia com circulação extracorpórea<sup>23</sup>. Portanto, até o momento a cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea ainda não é uma proposta totalmente estabelecida e muitas questões continuam pendentes, tanto em relação a aspectos puramente técnicos quanto aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Uma das maiores preocupações relacionadas à circulação extracorpórea é o processo inflamatório por ela desencadeado. O trauma cirúrgico e a circulação extracorpórea ativam a resposta inflamatória sistêmica, caracterizada por alterações clínicas na função ventricular, pulmonar e renal, distúrbios da coagulação, suscetibilidade a infecções, alteração da permeabilidade vascular e acúmulo de líquidos no interstício, leucocitose, vasoconstricção e hemólise<sup>24,30</sup>. Morbidade grave é rara nessa situação (1-2%), mas a maioria dos pacientes submetidos à circulação extracorpórea apresenta algum grau de disfunção<sup>24-31</sup>. Poderia se supor que a cirurgia de revascularização miocárdica realizada sem circulação extracorpórea evitaria todos esses transtornos fisiopatológicos.

## Resposta inflamatória sistêmica

A resposta inflamatória sistêmica, durante a cirurgia cardíaca, pode ser iniciada pelo contato do sangue com superfícies não endoteliais, por desenvolvimento de isquemia e lesão de reperusão e pela presença de endotoxemia. Os três mecanismos estão presentes simultaneamente e contribuem para o desenvolvimento dos processos humorais e teciduais que levam à resposta inflamatória sistêmica<sup>24</sup>.

A inflamação é uma resposta protetora do organismo, que normalmente se desenvolve após lesão tecidual, como mecanismo de defesa que visa destruir o agente agressor e o tecido lesado e pode, muitas vezes, desencadear respostas exageradas, com o recrutamento do sistema de ampliação humoral do sistema imune<sup>25,27,32</sup>. O sistema de ampliação humoral é composto por proteínas plasmáticas que respondem a estímulos inflamatórios com auto-perpetuação e amplificação das reações orgânicas e é constituído por quatro vias principais: a cascata da coagulação, a cascata fibrinolítica, o sistema calicreína e o sistema complemento<sup>25</sup>.

As cascatas da coagulação e fibrinolítica e o sistema da calicreína são ativadas pelo contato do sangue com as superfícies não endoteliais da circulação extracorpórea e apresentam uma íntima relação entre as ativações dos seus

sistemas<sup>25,26</sup>. O sistema complemento é ativado por lesões traumáticas, infecções ou exposições a corpos estranhos<sup>25</sup>. Sua ativação ocorre em procedimentos com ou sem circulação extracorpórea, porém esta última está associada a uma elevação mais expressiva dos de alguns dos seus componentes<sup>23,26,27,30,33</sup>.

As citocinas são proteínas solúveis que cumprem um papel de estabelecer comunicação entre os vários elementos do processo inflamatório e são produzidas por linfócitos, monócitos, macrófagos, fibroblastos e outras células e, pelo seu papel de ligação, são conhecidas também como interleucinas (IL)<sup>25,28</sup>. A liberação de C5a pelo sistema complemento estimula a produção de citocinas e a ativação dos leucócitos<sup>26,27,32,33</sup>.

As principais citocinas envolvidas na resposta inflamatória pós-circulação extracorpórea são a IL-8, IL-6, IL-1 e IL-10<sup>23,27,32-38</sup>. As alterações da concentração de fator de necrose tumoral (FNT) ainda são controversas<sup>25-27</sup>. A IL-1 e o fator de necrose tumoral promovem importantes respostas biológicas às endotoxinas das bactérias gram negativas<sup>26,27,32,34</sup>. Sua ação provoca febre, liberação de neuropeptídeos, ativação da célula endotelial, hipotensão, depressão miocárdica e estado catabólico, manifestações tipicamente associadas aos quadros de sepse<sup>25,26,39-41</sup>. A endotoxina tem sido identificada em pacientes submetidos à circulação extracorpórea<sup>39-41</sup> e acredita-se que sua presença esteja associada ao aumento da permeabilidade da barreira intestinal por hipoperfusão durante o procedimento, permitindo translocação bacteriana para a circulação porta, liberação de endotoxinas na circulação sistêmica e ativação das citocinas<sup>25-27,32,40-42</sup>.

A IL-6 é um mediador da reação inflamatória e sofre controle pela IL-1. Esta IL tem sido utilizada para avaliação quantitativa do processo inflamatório em pacientes submetidos à circulação extracorpórea por sua característica de se alterar agudamente em resposta aos estímulos<sup>25-27</sup>. Pela sua reposta aguda à lesão tecidual, a elevação sérica da IL-6 foi associada à morbi-mortalidade após trauma, queimaduras e cirurgias eletivas<sup>25</sup>. A IL-8 estimula a migração transendotelial dos leucócitos e sua degranulação, podendo alterar a permeabilidade vascular pós-circulação extracorpórea<sup>25,27</sup>. Sua origem não está bem definida mas parece ser dos eritrócitos, importantes depósitos desta citocina<sup>27</sup>.

A dosagem de elementos relacionados à resposta inflamatória sistêmica pode nos dar informações sobre diferenças eventualmente existentes na atividade inflamatória de pacientes operados com ou sem a utilização de circulação extracorpórea. A tabela I apresenta os resultados de diversos estudos que avaliaram a resposta de citocinas durante cirurgia de revascularização miocárdica. Fransen e cols.<sup>43</sup> estudaram 8 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea e 8 pacientes operados com circulação extracorpórea. Foram medidas a proteína de permeabilidade bactericida, como indicador de ativação dos neutrófilos, a interleucina 6, como indicador de fase aguda de resposta inflamatória, a proteína de ligação de lipopolissacarídeos e proteína C reativa, como

Tabela I - Citocinas em cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea

Autor	n	Delineamento	Marcadores Estudados	Resposta Inflamatória
Fransen et al.1988 <sup>43</sup>	16	não randomizado	IL-6	s/ diferença
Brasil et al.1998 <sup>45</sup>	20	não randomizado	FNT	menor s/ CEC
Wan et al.1999 <sup>46</sup>	44	não randomizado	IL-6, IL-8, FNT, complemento	menor s/ CEC
Strüber et al.1999 <sup>47</sup>	24	não randomizado	IL-6, IL8, FNT, complemento	menor s/ CEC
Matata et al.2000 <sup>48</sup>	20	randomizado	IL-8, FNT, complemento	menor s/ CEC
Ascione et al.2000 <sup>49</sup>	60	randomizado	IL-8, complemento	menor s/ CEC
Schulze et al.2000 <sup>51</sup>	26	randomizado	IL-2, IL-6	
Czerny et al.2000 <sup>52</sup>	30	randomizado	IL-6, IL-10, ICAM-1	s/ diferença

n: número de pacientes, IL: interleucina; FNT: fator de necrose tumoral; CEC: circulação extracorpórea

parâmetros de resposta inflamatória aguda. Os autores encontraram que a liberação de proteína de permeabilidade bactericida pelos grânulos leucocitários aumentou marcadamente nos pacientes que utilizaram circulação extracorpórea, mas não no grupo operado sem circulação extracorpórea. O aumento dos fatores de fase aguda foi semelhante em ambos os grupos. Os autores concluíram que a resposta inflamatória aguda é, em verdade, causada predominantemente pelo próprio procedimento cirúrgico, enquanto a ativação leucocitária só ocorre quando há utilização da circulação extracorpórea<sup>43</sup>. Em nosso meio, já houve a preocupação de estudar a relação entre os achados de ativação inflamatória avaliados pela liberação de fator de necrose tumoral alfa (FNT- $\gamma$ ) e as alterações da função ventricular na cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea. Savaris e cols. não demonstraram um papel importante da atividade inflamatória sobre as alterações funcionais do coração relacionadas à cirurgia<sup>44</sup>. Por outro lado, Brasil e cols., encontraram menor elevação de FNT- $\gamma$  em pacientes submetidos à cirurgia sem circulação extracorpórea<sup>45</sup>.

Em outro estudo, um grupo de 44 pacientes submetidos à cirurgia com e sem circulação extracorpórea foi avaliado com dosagem seriadas de níveis plasmáticos de fator de necrose tumoral, IL-6, IL-8, IL-10, CK-MB e troponina I. Os níveis plasmáticos de IL-8 e IL-10 foram menores no grupo operado sem circulação extracorpórea, e os valores de troponina I se elevaram mais nesse grupo, sugerindo que a cirurgia sem circulação extracorpórea está associada a uma menor resposta das citocinas e menor dano miocárdico do que a cirurgia convencional<sup>46</sup>. Resultados semelhantes foram relatados por Strüber e cols., que estudaram em seus pacientes IL-6, IL-8, FNT- $\gamma$  e complemento sérico<sup>47</sup>. Também o estudo de Matata e cols., utilizando complemento sérico C3a, IL-8, FNT- $\gamma$ , e sE-selectina, concluiu que a cirurgia sem circulação extracorpórea reduz o estresse oxidativo e a reação inflamatória associada ao procedimento de circulação extracorpórea<sup>48</sup>. Ascione e cols. encontraram redução da atividade inflamatória avaliada por liberação de citocinas, complemento sérico e ativação dos neutrófilos<sup>49,50</sup> e do comprometimento miocárdico, avaliado pela liberação de troponina I, nos pacientes sem circulação extracorpórea, comparados com pacientes operados com circulação extracorpórea. Schulze e cols.<sup>51</sup> avaliaram a resposta inflamatória

em 26 pacientes através de TNF, IL-2 e IL6 tendo como resultado uma ativação menor nos pacientes operados sem circulação extracorpórea. Outro estudo, que avaliou IL-6, IL-10, ICAM-1, P-selectina e as enzimas cardíacas mioglobina, CK-M8, e troponina I em um grupo de pacientes de baixo risco, não mostrou diferença entre os grupos em relação aos marcadores inflamatórios, mas registrou elevação enzimática mais acentuada no grupo usando circulação extracorpórea. Os autores concluem que, em pacientes de baixo risco, o processo inflamatório não é diferente nos dois grupos e que o menor dano miocárdico registrado nas curvas enzimáticas seria decorrente das diferenças no processo de isquemia miocárdica durante o implante dos enxertos<sup>52</sup>.

Em resumo, não tem sido encontrada diferença de níveis de IL-6 nos trabalhos que comparam cirurgia sem e com circulação extracorpórea<sup>52,53</sup>, o que se justifica por ser a IL-6 mais do que um indutor, um marcador do dano tecidual. A liberação da IL-8 é menor na cirurgia sem circulação extracorpórea e se correlaciona com os níveis mais baixos de troponina no pós-operatório<sup>53</sup>. A cirurgia sem circulação extracorpórea também está associada à maior liberação de IL-10<sup>52,53</sup>, que possui efeito antiinflamatório e ação protetora do miocárdio reperfundido<sup>54</sup>.

Embora existam evidências crescentes de que a cirurgia sem circulação extracorpórea esteja associada com níveis circulantes de mediadores inflamatórios inferiores ao da cirurgia com circulação extracorpórea, a falta de estudos randomizados, criteriosamente controlados, faz com que não se tenha ainda conclusões firmes em relação à extensão com que essas alterações se traduzem em vantagens clínicas significativas<sup>54</sup>. Alguns estudos não conseguiram confirmar esses dados e apresentam resultados conflitantes. Também os mecanismos fisiopatológicos envolvidos são complexos e não totalmente esclarecidos.

### Ativação de linfócitos

Outra forma de avaliar o processo inflamatório é pelo estudo dos linfócitos. Estas células assumem um papel importante desde que se iniciam os mecanismos inflamatórios. Os linfócitos existem na corrente sanguínea e nos tecidos sob formas inativas e, quando em contato com substâncias estranhas, sofrem um processo de multiplicação e diferenciação

que os transformam de células ativas, com capacidade de executarem funções específicas. Os linfócitos se dividem em células B, cuja função principal é a produção de imunoglobulinas (anticorpos) e linfócitos T, que, por sua vez, são de dois tipos. Os linfócitos T auxiliares, que atuam sobre outros tipos de células, promovem sua proliferação, maturação e outras funções imunológicas. Por exemplo, linfocinas específicas secretadas por essas células são muito importantes para controlar a atividade das células B, macrófagos e linfócitos T citotóxicos. Os linfócitos T citotóxicos têm a habilidade de matar células que possuem macromoléculas estranhas em sua superfície. Os linfócitos dos vários tipos são muito semelhantes e de difícil diferenciação pelas técnicas histoquímicas usuais mas são facilmente individualizados por técnicas surgidas mais recentemente, que permitem a identificação das proteínas de sua superfície<sup>55</sup>.

As proteínas de superfície dos linfócitos determinam o tipo e função das células. Por exemplo, os linfócitos T, caracteristicamente, expressam a proteína CD3, os linfócitos T auxiliares, a proteína CD4, e os linfócitos T citotóxicos, a proteína CD8. Algumas das proteínas de superfície são expressas apenas quando os linfócitos são ativados, não sendo possível a sua identificação em células que estão em estado de repouso, inativas. Esta propriedade nos assegura uma ferramenta capaz de avaliar o início da atividade imunoinflamatória pelo surgimento, na corrente sanguínea, de linfócitos que expressem as "proteínas de ativação"<sup>55</sup>.

A preocupação com a atividade imunológica na cirurgia cardíaca com e sem circulação extracorpórea vem de longa data. Já no início dos anos 80, Petri e cols.<sup>56</sup> avaliaram a atividade dos linfócitos em 8 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Na época, era comum a cirurgia valvular fechada e alguns pacientes realizaram esse tipo de procedimento, portanto sem a utilização de circulação extracorpórea. Dentro da metodologia então disponível, os autores relataram uma diminuição da atividade linfocitária, que era mais acentuada nos primeiros três dias após a cirurgia, retornando, após, a valores normais. O retorno à normalidade se processava de maneira mais lenta nos pacientes submetidos a procedimentos com coração aberto do que nos submetidos a cirurgia com coração fechado, sugerindo que a circulação extracorpórea pudesse ser responsável por uma acentuação do fenômeno relatado<sup>56</sup>.

O estudo *in vitro* da atividade linfocitária pela resposta mitogênica, em 47 pacientes levados à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea, também mostrou diminuição da atividade celular após a cirurgia. Os autores relataram que a atividade alterada dos linfócitos no seu estudo parecia estar relacionada à circulação extracorpórea e se acentuava nos pacientes que recebiam transfusões sanguíneas. Manifestaram ainda sua preocupação por ser a ativação dos linfócitos uma capacidade essencial no processo inflamatório e na defesa contra organismos estranhos. Apesar disso, não foi encontrada relação entre a diminuição da atividade linfocitária e achados clínicos indicativos de infecção<sup>57</sup>.

De Angeli e cols. também manifestaram sua preocupa-

ção com as alterações induzidas pela circulação extracorpórea sobre o sistema imune e o risco de infecção<sup>58</sup>. Estudaram os efeitos da cirurgia cardíaca sobre a imunidade mediada por células em dois grupos de pacientes, um grupo que foi submetido a circulação extracorpórea com duração de até 100min e outro com circulação extracorpórea de duração maior que 100min. Houve redução do número percentual de linfócitos que foi mais acentuada no 1º dia após a cirurgia. Os linfócitos T diminuíram após o procedimento, normalizando até o 7º dia pós-operatório. A diminuição se deu predominantemente às custas de linfócitos auxiliares. As alterações da atividade dos leucócitos se prolongaram por mais tempo no grupo de pacientes que teve tempo de circulação extracorpórea prolongado<sup>58</sup>.

Misoph e cols. estudaram a ativação dos leucócitos por citometria de fluxo em 27 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica sob circulação extracorpórea<sup>59</sup>. Houve um aumento dos leucócitos durante a circulação extracorpórea com marcada leucocitose no período pós-operatório. Os linfócitos se elevaram no início da circulação extracorpórea, a que se seguiu uma significativa queda, predominantemente às custas de linfócitos B e linfócitos T citotóxicos. Em contraste, a linfopenia encontrada 8h após a inativação da heparina era predominantemente relacionada à diminuição dos linfócitos T auxiliares, sugerindo uma resposta imune especificamente relacionada a este tipo de célula. Como os linfócitos começam a cair apenas após iniciada a circulação extracorpórea, os autores consideraram que a destruição dos linfócitos pelo circuito do sistema seria uma das principais causas de linfopenia. Linfopenia que, por ser transitória, provavelmente não traria necessariamente conseqüências negativas para o paciente e poderia, até mesmo, representar uma reação fisiológica apropriada<sup>59</sup>.

Uma publicação bem recente avaliou, por citometria de fluxo, a expressão de antígenos de ativação precoce em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea (6 pacientes) e pacientes submetidos a cirurgia de carcinoma de esôfago (8 pacientes). Houve aumento da ativação linfocitária no período pós-operatório, mais evidente nos linfócitos T auxiliares do que nos linfócitos T citotóxicos. Os autores concluíram que a cirurgia de revascularização miocárdica aumenta a ativação dos linfócitos e propõem que a linfopenia encontrada após a cirurgia possa ser decorrente de apoptose desencadeada pela ativação celular<sup>60</sup>.

A ativação dos linfócitos está intimamente relacionada com a liberação das citocinas. A IL-1 beta, IL-6, IL-8 e FNT atuam no sistema imune inato, não específico. A IL-2 e IL-12, importantes para a ativação dos linfócitos T auxiliares do tipo 1, estão diminuídas após a cirurgia cardíaca. Em contraste, IL-10 e o fator de crescimento beta, essenciais para a resposta imune anti-inflamatória ou humoral, mediada pelos linfócitos T auxiliares do tipo 2, estão aumentados<sup>61</sup>.

Recentemente, conduzimos um ensaio clínico para comparar as respostas imunológicas de 28 pacientes randomizados para cirurgia de revascularização miocárdica com e sem circulação extracorpórea<sup>62</sup>. Os procedimentos

sem circulação extracorpórea apresentaram uma duração significativamente maior, porém a expressão de CD23, CD25, CD26, CD69 e DR nos linfócitos T (CD3+) e B (CD19+) do sangue periférico, avaliados por citometria de fluxo, apresentaram um comportamento similar no período perioperatório. Os achados, obtidos em um ensaio clínico de delineamento apropriado, indicam que a ativação dos linfócitos durante a cirurgia de revascularização miocárdica independe do uso de circulação extracorpórea.

## Conclusão

Até o momento, a cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea, apesar da racionalização teórica de prováveis grandes benefícios aos pacientes, não

conseguiu evidências definitivas de vantagens sobre a cirurgia com circulação extracorpórea. Além disso, nos trabalhos clínicos realizados ainda são controversos os resultados nas primeiras tentativas de estudar a resposta inflamatória sistêmica. A cirurgia sem circulação extracorpórea passa por um momento de grande euforia, junto com outros procedimentos cirúrgicos, ditos minimamente invasivos<sup>63</sup>. Há necessidade de que as conseqüências destas novas técnicas sejam testadas por ensaios clínicos randomizados, com poder estatístico para detectar diferenças em desfechos, clinicamente relevantes, assim como obter informações mecanísticas definitivas. Baseado no pioneirismo de nosso país nesta área, fica o desafio para os cirurgiões cardiovasculares brasileiros e seus grupos fazerem mais esta contribuição fundamental.

## Referências

1. Favaloro RG. Saphenous vein autograph replacement of severe segmental coronary artery occlusion. *Ann Thorac Surg* 1968;33:5-11
2. Borst C, Jansen EW, Gründeman PF. Less invasive coronary artery bypass grafting: without cardiopulmonary bypass and reduced surgical access. *Heart* 1997;77:302-3.
3. Trapp NS, Bisrya R. Placement of coronary artery bypass graft without pump oxygenator. *Ann Thorac Surg* 1975;19:1-5
4. Ankeney JL. To use or not to use the pump oxygenator in coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1975;19:109-9.
5. Akins CW, Boucher CA, Pohost GM. Preservation of interventricular septal function in patients having coronary artery bypass grafts without cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 1984;107:304-9.
6. Benetti FJ, Naselli G, Wood M, Geffner L. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. *Chest* 1991;100:312-15.
7. Benetti FJ, Mariani MA, Ballester C. Direct coronary surgery without cardiopulmonary bypass in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Surg* 1996;37:391-5.
8. Buffolo E, Andrade JCS, Branco JNR, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1966;61:63-6.
9. Buffolo E, Summo H, Aguiar LF, Teles CA, Branco JN. Myocardial revascularization in patients 70 years of age and older without the use of extracorporeal circulation. *Am J Geriatr Cardiol* 1997;61:7-15.
10. Malheiros SM, Brucki SM, Buffolo E, et al. Neurological outcome in coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Acta Neurol Scand* 1995;92:256-60.
11. Malheiros SM, Massaro AR, Buffolo E. Neurologic complications in coronary surgery without coronary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1498-501.
12. Supramanian VA, McCabe JC, Geller CM. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: two-year clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1648-55.
13. Spooner TH, Dyrud PE, Monson BK, Dixon GE, Robinson LD. Coronary artery bypass on the beating heart with the Octopus: a North American experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1032-5.
14. Ascione R, Lloyd CT, Gomes WJ, Caputo M, Bryan AJ, Angelini GD. Beating versus arrested heart revascularization: evaluation of myocardial function in a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:685-90.
15. Arom KW, Flavin TF, Emery RW, Kshetry VR, Janey PA, Petersen RJ. Safety and efficacy of off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;69:704-10.
16. Cleveland JC, Shroyer LW, Chen AY, Peterson E, Grover, FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1282-9.
17. Grundy SR. Discussion. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1092.
18. Lobo Filho JG, Albuquerque JM, Gomes CB et al. Surgical revascularization of posterior coronary arteries without cardiopulmonary bypass. *Arq Bras Cardiol* 1999;72:593-600.
19. Lima RC, Escobar MAS, Salerno T et al. Avaliação hemodinâmica intra-operatória na cirurgia de revascularização miocárdica sem auxílio de circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2000; 15:201-11.
20. Brasil A, Mariano JB, Santos FM, et al. Revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea: experiência e resultados iniciais. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2000;15:6-15.
21. Soltowski PR, D'Ancona G, Salerno TA, et al. Enzimas miocárdicas na cirurgia de revascularização sem circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2000;15:105-8.
22. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002;359:1194-9.
23. Khan NE, Mister R, Pepper JR, et al. Randomized trial of on-pump versus off-pump coronary artery surgery comparing clinical outcomes, graft patency and neuropsychological function. *Eur Heart J* 2002;23 (suppl abstr):248.
24. Hall RI, Smith MS, Rucker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997;85:766-82.
25. Savaris N. Resposta imunoinflamatória à circulação extracorpórea: estado atual. *Rev Bras Anestesiol* 1998;48:126-36.
26. Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552-9.
27. Menaché P. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact postoperative myocardial function. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:597-604.
28. Elefteriades JA. Mini-CABG: A step forward or backward: The "Pro" point of view. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:661-8.
29. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:341-54.
30. HSU LC. Biocompatibility in cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:376-82.
31. Newmann MF, Kirchner JL, Phillips-Bute, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.
32. Miller BE, Levy JH. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:355-66.
33. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:10-15.
34. Hill GE, Whitten CW. The role of the vascular endothelium in inflammatory syndromes, atherogenesis and propagation of disease. *J Cardiothorac Anesth* 1997;11:316-21.
35. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin-8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anesth* 1993;40:1016-21.
36. Menaché P, Haydar S, Peynet J et al. A potential mechanism of vasodilatation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:293-9.
37. Haeflner-Cavillon N, Rousselier N, Ponzio O, et al. Induction of interleukin-1

- production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:100-6.
38. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rodland C, Langlois JM, Desmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:636-41.
  39. Kharazami A, Andersen LW, Back L, Valerius NH, Laub M, Rasmussen JP. Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:381-5.
  40. Nilson L, Kulander L, Nystrom SO, Eriksson. Endotoxin in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;770-80.
  41. Roche DA, Gaffin SL, Wells MT, Koen Y, Brock-Utine JG. Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93: 832-7.
  42. Ohri SK, Becket J, Brannan J, Keogh BE, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilization, and intramucosal pH. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1193-9.
  43. Franses E, Maessen J, Dentemer M, Senden N, Gesken G, Buurman W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest* 1998;113:1290-95.
  44. Savaris N, Polanczyk C, Clauseil N. Cytokines and troponin-I in cardiac dysfunction after coronary artery grafting with cardiopulmonary bypass. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:107-19.
  45. Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-9.
  46. Wan S, Izzat B, Lee TW, Wan IYP, Tang NLS, Yim APC. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-7.
  47. Strüber M, Cremer JT, Gohrbandt B, et al. Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1330-5.
  48. Matata BM, Sosnowski AW, Galiñanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:785-91.
  49. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1198-204.
  50. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angulini GD. Economic outcome of off-pump coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2237-42.
  51. Schulze C, Conrad N, Schutz A, et al. Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:364-9.
  52. Czerny M, Baumer H, Kilo J et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:737-42.
  53. Wan S, Izzat B, Lee TW, Tang NLS, Yim APC. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-7.
  54. Menasche P. The systemic factor: the comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S2260-5.
  55. Parslow TG. Lymphocytes and lymphoid tissues. In Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. *Medical Immunology*. 10<sup>th</sup> ed New York, Lange Medical Books, McGraw-Hill 2001:40-60.
  56. Petri I, Kaiser G, Gaál T, Kovács G, Petri G. Cellular immune functions after heart operations. *Acta Chirur Acad Sci Hung* 1981;22:29-36.
  57. Velzen-Blad H, Dijkstra YJ, Heijnen CJ, Schurinck GA, Zegers BJM, Ballieux RE. Cardiopulmonary bypass and host defense functions in human beings: lymphocyte function. *Ann Thorac Surg* 1985;39:212-7.
  58. De Angeli S, Paccagnella A, Mordacchini M, et al. The effects of prolonged cardiopulmonary bypass on cell-mediated immunity. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1944;42:14-20.
  59. Misoph M, Babin Ebell J, Schwender S, Grossmann R, Keller F, Elert O. Response of the cellular immune system to cardiopulmonary bypass in vivo. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1997;45:217-223.
  60. Shimaoka M, Hosotsubo K, Sugimoto M et al. The influence of surgical stress on T cells: enhancement of early phase lymphocyte activation. *Anesth Analg* 1998;87:1431-5.
  61. Markewitz A, Lante W, Franke A, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C. Alterations of cell-mediated immunity following cardiac operations: clinical implications and open questions. *Shock* 2001;16(suppl 1):10-5.
  62. Blacher C, Neumann J, Fernandes B, et al. Off-pump coronary artery bypass does not reduce lymphocyte activation (abstract). *Eur J Cardiol* 2002;23 (suppl):559.
  63. Diegeler A, Thiele H, Falk V, et al. Comparison of stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 2002;347:561-6.