

Cartas ao Editor

RBCCV 44205-1164

Citação de artigo da RBCCV

Estimado Dr. Braile,

Ao longo do ano ficamos felizes em ter contribuições intelectuais divulgadas na RBCCV, a qual V S^a dirige de forma exemplar. Assim, desejamos a VS^a e demais membros do Conselho de Editores muito sucesso no ano que se inicia e que o mesmo seja regrado de boas publicações.

Ademais, relatamos que o manuscrito de autoria de Tang XN, Yenari MA. Hypothermia as a cytoprotective strategy in ischemic tissue injury. Ageing Research Reviews. 2010;9(1):61-8, o qual faz uma citação de artigo de nosso grupo publicado na RBCCV (Meneghini A, Ferreira C, Abreu LC, Ferreira M, Ferreira Filho C, Valenti VE, Murad N. Cold stress effects on cardiomyocytes nuclear size in rats: light microscopic evaluation. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2008;23(4):530-3).

Esperamos que este fato se repita várias vezes ao longo do ano.

Com nossas considerações e apreço.

Prof. Dr. Luiz Carlos de Abreu - Disciplina de Fisiologia - Faculdade de Medicina do ABC, São Paulo/SP

Vitor Engrácia Valenti - Aluno de Doutorado em Cardiologia na UNIFESP/EPM, São Paulo/SP

Tendências em experimentação animal

"... A admiração consciente e o respeito pela criação, da qual o homem é, ao mesmo tempo, parte e súdito, não de inspira-lhe o respeito e a consideração que ele deve a seus semelhantes, por ser isto sua consequência lógica."

(Carlos B.G. Petcotche)

Comentários ao trabalho "Tendências em experimentação animal", de autoria da Prof. Dra. Rosângela Monteiro, publicado na edição 24.4 da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (RBCCV).[1]

A atividade da cirurgia experimental abrange o treinamento em cirurgia e o trabalho em pesquisa científica. Nestes tempos de mudanças, em que a "curva de aprendizado" do cirurgião em formação não é mais permissível, o aprendizado em laboratórios de qualidade torna-se de uma importância renovada. [2,3]

Procurei dados de publicações em cirurgia experimental na Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias nos anos de 2007 e 2008, valorizando a periodicidade da revista, sua indexação (Latindex, LILACS e SciELO, Scopus, DOAJ e "Free Medical Journals") sua tiragem (5000 exemplares) e também porque abrange trabalhos na área de cirurgia como foco principal. Naquele período avaliado, 177 foram os artigos originais e 21 abordavam trabalhos experimentais (11,86%). Observou-se que em quatro (19,04%) foram citados os registros do trabalho na comissão de ética (data e número de registro).

A experimentação animal deveria seguir recomendações dos "3 Rs", propostas por Russell e Burch (1959): redução (diminuição do número de animais em experimentação), refinamento (alívio da dor e do estresse, e, aumentando o bem-estar aos animais em experimentação) e "replacement" (substituição dos animais em pesquisa por simuladores) [4]. Em editorial, Goldenberg (2007) destaca também três importantes princípios na experimentação animal: ganhar experiência não significa provocar lesão, o exercício da arte e da ciência devem caminhar juntos e publicar o trabalho experimental, porque conhecimento não publicado é ausência de conhecimento [5].

Em relação a uma tendência editorial a ser seguida em trabalhos de cirurgias experimentais pela RBCCV, em espécies do filo "Chordata" e subfilo "Vertebrata", dever-se-ia constar as recomendações semelhantes à da Acta Cirúrgica Brasileira.

(www.sobradpec.org.br):

1. seguir os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA (www.cobea.org.br);
2. solicitar cópia do registro do protocolo do trabalho inscrito no Comitê de Ética da Instituição na qual o trabalho foi realizado, assim como apresentar estes dados anexos ao método, quando da apresentação do trabalho ao editor da RBCCV.

Nem todas as questões éticas do trabalho experimental podem ser resolvidas com as recomendações acima, mas

certamente trariam menos aborrecimentos em relação às questões filosóficas acerca do direito dos animais ou da equivalência moral entre todas as espécies animais.[6].

Hélcio Giffhorn, Curitiba/PR

REFERÊNCIAS

1. Monteiro R, Brandau R, Gomes WJ, Braile DM. Tendências em experimentação animal. Rev Bras Cir Cardiovasc 2009;24(4):506-513.
2. Hagl S. Cardiothoracic surgery: time for reappraisal! Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:759-766.
3. Lang CM and Harrell GT. Guidelines for a Quality Program of Laboratory Animal Medicine in a Medical School. Journal of Medical Education 1972;47:267-271.
4. Tanaka H, Kobayashi E. Education and research using experimental pigs in a medical school. J Artif Organs 2006;9:136-143.
5. Goldenberg S. Citizenship and experimental research. Editorial. Acta Cir Bras 2007;22(2):84.
6. Cohen C. The case for the use of animals in biomedical research. N Engl J Med 1986;315:865-870.

Resposta

Prezado dr. Hélcio Giffhorn,

Inicialmente, gostaríamos de agradecer por sua correspondência referente ao artigo “Tendências em experimentação animal”, publicado na edição 24.4 da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (RBCCV) [1]. Consideramos que essa é uma oportunidade adicional para comentar outros aspectos relacionados à experimentação animal.

Há alguns anos, nas Instruções aos Autores da RBCCV, a ética em experimentação animal já vem recebendo atenção especial. No item Pesquisa com seres humanos e animais está estabelecido que “Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*” (*Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1996*) e os Princípios éticos na experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados, em consonância com as orientações do *International Committee of Medical Journal Editors – Vancouver Group*”. Além disso, nas Instruções aos autores, está estabelecido que, no item Método do trabalho, deverá

constar que “a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua Instituição”.

Os aspectos éticos na condução dos artigos publicados na RBCCV vêm sendo contemplados, inclusive, no formulário de avaliação dos artigos submetidos à publicação na RBCCV, no qual os membros do Conselho Editorial devem verificar se esses aspectos foram atendidos, tanto em estudos envolvendo pacientes – o que inclui boas práticas clínicas, aprovação pelas Comissões Científicas e de Ética, obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –, como também em pesquisas empregando animais, com ênfase no adequado manejo destes.

Por fim, consideramos que o conhecimento da fisiologia e das necessidades de cada espécie animal é essencial para garantir não só a confiabilidade dos resultados obtidos na pesquisa, mas, sobretudo, para evitar manejo inadequado dos animais e consequentes sofrimento e estresse desnecessários.

Cordialmente,

Rosângela Monteiro, Ricardo Brandau, Walter J. Gomes, Domingo M. Braile

REFERÊNCIA

1. Monteiro R, Brandau R, Gomes WJ, Braile DM. Tendências em experimentação animal. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2009;24(4):506-13.

Estudo ROOBY: um olhar crítico

Em recente artigo publicado no *New England Journal of Medicine (NEJM)*, Shroyer et al. [1], em seu estudo ROOBY Trial, apresentam resultados bastante controversos da cirurgia coronária comparando técnicas já tão bem consagradas no presente momento, como a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com e sem circulação extracorpórea (CEC).

O Estudo ROOBY foi conduzido nos Hospitais dos Veteranos dos Estados Unidos da América, contrariando inúmeros outros estudos publicados anteriormente [2,3], que demonstraram vantagem da técnica sem CEC sobre a com CEC, em vários desfechos e em subgrupos específicos, como idosos e pacientes com morbidades graves coexistentes.

Algumas observações devem ser feitas sobre o “ROOBY TRIAL”:

1. Estudo não é duplo-cego: o cirurgião sabia qual técnica iria ser empregada. Como o critério de

revascularização completa e incompleta se baseava no número de pontes planejadas antes da operação e no número de pontes de fato confeccionadas em cada paciente, bastava que o cirurgião do grupo sem CEC superestimasse a indicação de pontes para que houvesse influência negativa no “*endpoint*” secundário do grupo CRM sem CEC. Afinal de contas, é tecnicamente mais difícil confeccionar pontes para múltiplos territórios em um mesmo procedimento com o coração batendo, em comparação com o coração parado.

2. O cirurgião, para entrar no estudo, tinha que provar ter executado anteriormente apenas 20 CRM sem CEC (a média de experiência foi de 50 casos). Dentre estes 20 casos, o cirurgião deveria apresentar como prova, apenas alguns casos que ele tivesse executado uma CRM sem CEC em qualquer território do coração. Este fato irá influenciar no “*endpoint*” que analisa revascularização miocárdica completa, vindo a desfavorecer a CRM sem CEC, na qual a dificuldade técnica é maior, exigindo uma curva de aprendizado maior principalmente nos pacientes triarteriais (que representam 66,1% da população do estudo). Portanto, 20 casos de experiência não nos parecem suficientes para que o cirurgião seja considerado alocado no platô da curva de aprendizado da CRM sem CEC. Por outro lado, 50 casos, por acaso, o são?

3. Mais da metade dos procedimentos em ambos os grupos foram realizados por médicos residentes. Obviamente que este fato não merece demais comentários quanto às suas posições na curva de aprendizado. Isto prejudicou os resultados do estudo ROOBY. Prejudicou principalmente o grupo CRM sem CEC, na qual a dificuldade técnica é maior.

4. O estudo foi composto por mais de 99% de homens, não sendo possível extrapolar os resultados para as mulheres.

5. Houve “*cross-over*” três vezes maior no grupo de CRM sem CEC, ou seja, houve maior conversão de procedimento no intra-operatório do grupo CRM sem CEC. Essa diferença inclusive representou significância estatística. Apesar do “*cross-over*”, os pacientes que foram convertidos de um procedimento para outro continuaram sendo avaliados como do procedimento planejado originalmente. Isso significa que os pacientes randomizados para o grupo CRM sem CEC que foram operados com CEC (pela conversão) tiveram todas as suas complicações e desfechos negativos computados no grupo CRM sem CEC, quando deveriam ter sido analisados como sendo do grupo CRM com CEC.

6. Na análise da permeabilidade das pontes, através de cateterismo, não foi realizado seguimento de 35,6% dos pacientes. De maneira que não sabemos como seria a comparação real dos resultados em relação ao grupo inicial. Isso implica que a análise do risco de perda de permeabilidade deveria ter sido analisada sob a luz de uma

análise das características clínicas “*pré-trial*” apenas do grupo analisado do ponto de vista de patência arterial (ou seja, aqueles que fizeram cateterismo). Com isto, deveria ter sido feita uma nova análise comparativa das características clínicas pré-intervenção (identificando possíveis diferenças entre os grupos CRM com e sem CEC apenas dos pacientes que fizeram cateterismo, fazendo análise estatística por regressão logística, com retirada da influência dos fatores de risco para perda de patência caso houvesse diferenças significativas (diabetes, hipertensão, tabagismo, etc.). Isto não foi feito no trabalho, pois os autores levaram em consideração as características clínicas do grupo inicial total (sem a perda de 35,6% para avaliação por cateterismo), na qual não havia diferenças significativas entre os grupos, o que equivocadamente levou a não observância da necessidade de nova análise de características clínicas pré-intervenção, e subsequente análise com regressão logística.

7. A população que foi avaliada com cateterismo cardíaco representou apenas 64,4% da população total da randomização. Cento e doze (8,1%) pacientes receberam enxertos de artéria radial – não especificado para quais territórios; sessenta (4,3%) utilizaram mamária esquerda para território diferente da descendente anterior. O estudo não especifica quais grupos receberam estes enxertos e em que percentual. Eventuais diferenças da concentração desses enxertos em um dos grupos influenciam os resultados. Estes percentuais interferem na patência e, com certeza, na mortalidade por causa cardíaca. E neste dado só estão contabilizados os pacientes que foram avaliados por cateterismo cardíaco. Quanto ao resto que não fez cateterismo (35,6%), não é mencionado no estudo o padrão de enxertos utilizado. Mais uma vez, este pedaço que fica de fora da avaliação certamente influencia os resultados negativamente ou positivamente para um dos grupos, ou ainda a possibilidade de influência nula. Esse é um “*gap*” que o estudo deixa passar.

8. Com relação à avaliação neurocognitiva, ocorreu fenômeno semelhante à avaliação da patência dos enxertos, sendo que menos da metade dos pacientes foi avaliada sob este ponto de vista. Ou seja, mais uma vez incorreram no erro de não avaliar os pacientes sob a luz das características clínicas pré-intervenção que interferem nos desfechos. Foram analisados como se fossem grupos homogêneos, quando na verdade não temos esta informação, pois esta comparação dos grupos de fato avaliados (apenas os que fizeram seguimento do desfecho secundário em questão – função neurocognitiva) não foi executada.

9. Foi demonstrada mortalidade maior no grupo CRM sem CEC. Isso provavelmente foi consequência de dois aspectos: a) patência dos enxertos menor no grupo CRM sem CEC e b) maior número de revascularizações

incompletas no grupo CRM sem CEC. Ambos os aspectos sofrem influência direta da habilidade do cirurgião. Fica claro que neste estudo a habilidade dos cirurgiões que operaram no grupo CRM sem CEC não se encontrava em escala digna de confiança, levando em consideração que a média de procedimentos sem CEC era de apenas 50 procedimentos realizados. O mesmo vale para o grupo CRM com CEC, entretanto, não devemos esquecer que a dificuldade técnica na confecção de um *bypass* sem CEC é maior em comparação a um com CEC, principalmente para cirurgiões que não atingiram o platô na curva de aprendizado.

10. Cirurgia de revascularização miocárdica é por si só um procedimento que demanda muita habilidade técnica. O ponto chave para sucesso dessa cirurgia é permeabilidade do enxerto. A confirmação da permeabilidade do enxerto antes e depois da administração da protamina requer uma documentação objetiva, utilizando tecnologias disponíveis, tipo “*Flowmeter*” [4]. Avaliações subjetivas, como palpação digital, eletrocardiograma normal ou estabilidade hemodinâmica, são irrealistas. O enxerto realizado pode já estar ocluído durante o fechamento do tórax. Consequentemente, a angiografia coronária realizada como “*follow-up*” demonstra oclusão do enxerto, a qual poderia ser atribuída à falha técnica durante o período de fechamento do tórax, em vez de pobre taxa de permeabilidade do enxerto relacionada a uma técnica ou outra. Neste estudo, Shroyer et al. [1] não documentaram objetivamente a necessidade de verificação da permeabilidade do enxerto ao final do procedimento. Na nossa visão, esse é o maior defeito desse estudo, o qual invalida os resultados e conclusões. Cirurgia de revascularização miocárdica sem CEC talvez seja mais difícil tecnicamente do que a cirurgia com CEC, entretanto, na comparação de resultados de permeabilidade de enxertos, o ponto inicial é sua determinação antes do fechamento do tórax, o qual deverá ser o mesmo em ambas as técnicas. Se diferente, implica que o cirurgião é inexperiente com uma ou outra técnica.

Por fim, esperamos que o estudo ROOBY, publicado em revista de grande impacto mundial (NEJM), seja lido e interpretado à luz da realidade e falhas cometidas pelos seus autores, não vindo a prejudicar a utilização de um procedimento cirúrgico tão importante como a cirurgia de revascularização sem CEC e, consequentemente, dificultar sua utilização e benefícios aos nossos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1827-37.
2. Lima R, Diniz R, Césio A, Vasconcelos F, Gesteira M, Menezes A, et al. Revascularização miocárdica em pacientes octogenários:

estudo retrospectivo e comparativo entre pacientes operados com e sem circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2005;20(1):8-13.

3. Iglésias JCR, Lourenço Jr. A, Dallan LAO, Puig LB, Oliveira SA. Revascularização do miocárdio no paciente idoso: com ou sem circulação extracorpórea? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2003;18(4):321-5.
4. Gwozdziejewicz M. Cardiomed coronary flow meter for prevention of early occlusion in aortocoronary bypass grafting. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2004;148(1):59-61.

Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá - Mestrando em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco FCM/UPE - Ex-Interno da Divisão de Cirurgia Cardiovascular do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco PROCAPE.

Tomas Antonio Salerno - Professor of Surgery University of Miami, Chief, CT Surgery (CT Surgery, Jackson Memorial Hospital).

Ricardo de Carvalho Lima - Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP (Chefe da Divisão de Cirurgia Cardiovascular do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco - PROCAPE. Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco - FCM/UPE).

Cystatin C and glomerular filtration rate

Dear Editor,

I read the recent publication by Felicio et al. (RBCCV/BJCVS 24.3) with a great interest. Felicio et al. [1] reported on the comparative usage of cystatin C and glomerular filtration rate for the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Felicio et al. [1] concluded that “The cystatin C and the Cys-GFR showed significant changes after cardiac surgery when compared with the creatinine and respective GFR calculated by the Cockcroft-Gault and MDRD formulas”. Indeed, the use of cystatin C is accepted in cardiac surgery [2,3]. However, there is a considerable concern on cost of cystatin C. Momeni et al. [3] noted that “In patients with normal preoperative renal function undergoing coronary artery bypass graft, measured creatinine concentration remains a cheap and easy way of estimating renal function.” It will be a good information if Felicio et al. could provide more data on the comparative cost effectiveness of the studied alternative approaches.

Professor Viroj Wiwanitkit – Bangkok/Tailândia

REFERENCES

1. Felicio ML, Andrade RR, Castiglia YMM, Silva MAM, Vianna PTG, Martins AS. Cystatin C and glomerular filtration rate in the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(3):305-11.
2. Zhu J, Yin R, Wu H, Yi J, Luo L, Dong G, et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Chim Acta.* 2006;374(1-2):116-21.
3. Momeni M, Baele P, Jacquet L, Mourad M, Waterloos H, Wallemacq P. Cystatin C in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2007;58(2):107-12.

Resposta

Dear Professor Viroj Wiwanitkit,

Thank you for your interest and considerations about the article "Cystatin C and glomerular filtration rate in the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass" [1]. Although creatinine measurement is a method widely used to assess renal function, it is known to be limited as serum creatinine concentration can be influenced by several factors [2]. Moreover, serum creatinine is considered to be a specific marker, but it is not very sensitive as its level does not significantly rise until glomerular filtration rate falls below 50% of normal values [3]. The never-ending search for the best (and early) marker of acute kidney injury has given rise to several studies of alternative renal function evaluation methods, cystatin C measurement among them. In our study, cystatin C was a better marker of renal function after cardiac surgery than creatinine.

Indeed, Momeni et al. [4] report that in patients undergoing coronary artery bypass graft, measured creatinina concentration is a cheap and easy way of estimating renal function. However, our results were not consistent with those obtained by Momeni et al. [4]. This probably occurred because, in Momeni's observation time was shorter, only the first 72 hours following surgery. In this period, patients are still found to be suffering the effect of considerable hemodilution, and with this the rise in serum cystatin C levels are not sufficient to be meaningful, as the cystatin C is also hemodiluted. Evidence of hemodilution after surgery was the drop in serum albumin concentration, a high molecular weight protein. In the Momeni study, plasma proteins value went from $7.1 \pm 0.33\text{g/dl}$ (before surgery) to $4.1 \pm 0.49\text{g/dl}$ (after surgery) and in our study were from $3.5 \pm 0.6\text{g/dl}$ to $2.5 \pm 0.3\text{g/dl}$ ($P=0.000$). One of the limitations of ours and Momeni's study is the number of patients observed. I believe the cystatin C method would

be even more effective if a larger sample were used.

Cystatin C measurement is a simple method that can be routinely performed. As a matter of fact, this kind of testing is already available in some clinical laboratories. Regarding costs, every new diagnostic method has a higher initial cost. Nonetheless, as the number of studies in the literature increases [4-8] and the use of the method in clinical practice spreads, costs tend to drop. I believe cystatin C is important because it is a marker that rises early and thus allows us to develop strategies to control and treat acute kidney injury.

Sincerely,

Dr. Marcello L. Felicio - Department of Cardiovascular Surgery - College of Medicine of Botucatu – São Paulo State University/Brazil

REFERENCES

1. Felicio ML, Andrade RR, Castiglia YMM, Silva MAM, Vianna PTG, Martins AS. Cystatin C and glomerular filtration rate in the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(3):305-11.
2. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 2004;114(1):5-14.
3. Mahon P, Shorten G. Perioperative acute renal failure. *Curr Opin Anesthesiol.* 2004;19(3):332-8.
4. Momeni M, Baele P, Jacquet L, Mourad M, Waterloos H, Wallemacq P. Cystatin C in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2007;58(2):107-12.
5. Zhu J, Yin R, Wu H, Yi J, Luo L, Dong G, et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Chim Acta.* 2006;374(1-2):116-21.
6. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. *Am J Nephrol.* 2007;27(2):197-205.
7. Ling Q, Xu X, Li JJ, Chen J, Shen JW, Zheng SS. Alternative definition of acute kidney injury following liver transplantation: based on serum creatinina and cystatin C levels. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3257-60.
8. Heringlake M, Wernerus M, Grünefeld J, Klaus S, Heinze H, Bechtel M, et al. The metabolic and renal effects of adrenaline and milrinone in patients with myocardial dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Crit Care.* 2007;11(2):R51.