

# Evaluation of Cytokine Levels and Pulmonary Function in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft

Luciano Brandão Machado, TSA<sup>1</sup>, Elnara Marcia Negri<sup>2</sup>, Wanderley Wesley Bonafé<sup>3</sup>,  
Luciana Moraes Santos, TSA<sup>4</sup>, Luís Marcelo Sá Malbouisson, TSA<sup>5</sup>, Maria José Carvalho Carmona, TSA<sup>6</sup>

**Summary:** Machado LB, Negri EM, Bonafé WW, Santos LM, Malbouisson LMS, Carmona MJC – Evaluation of Cytokine Levels and Pulmonary Function in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafts.

**Background and objectives:** Systemic inflammatory response syndrome is commonly observed in coronary artery bypass grafts (CABG) with cardiopulmonary bypass (CB). The objective of this study was to evaluate the systemic and pulmonary levels of cytokines and their correlation with lung function in patients undergoing myocardial revascularization (MR) with CB.

**Methods:** This study was approved by the Institutional Ethics Committee, and 13 patients undergoing MR with CB were evaluated. After anesthetic induction and at the end of CB, plasma and bronchoalveolar lavage levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, and TNF- $\alpha$  were determined. The duration of CB and surgery, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio, alveolar-arterial oxygen gradient (A-a gradient), shunt, and lung compliance were evaluated. Results were submitted to analysis of variance for repeated measurements (\*p < 0.05) and Spearman's correlation coefficient.

**Results:** We observed increased levels of cytokines in plasma and bronchoalveolar lavage after CB and a direct relationship between the increase in IL-1 $\beta$  and decrease in lung compliance (p = 0.0439), as well as the inverse relationship between the increase in IL-10 and a decrease in compliance (p = 0.0325). The increase in IL-6 was directly related to the duration of CB (p = 0.012), while the increase in IL-8 was directly related to the duration of surgery (p < 0.0001). Levels of interleukin-1 $\beta$ , IL-8, and TNF- $\alpha$  in bronchoalveolar lavage were higher than in plasma.

**Conclusions:** There is an increase in cytokine levels in plasma and bronchoalveolar lavage after CB, as well as a correlation between increased cytokine levels and CB duration and surgery and changes in lung compliance.

**Keywords:** Cytokines; Myocardial Revascularization; Extracorporeal Circulation; Systemic Inflammatory Response Syndrome; Respiratory Function Tests.

**Financial Support:** Fapesp, processo n<sup>o</sup> 2002/02403-0.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(3): 275-285] ©Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## INTRODUCTION

Patients undergoing surgical treatment for coronary disease by myocardial revascularization (MR) with cardiopulmonary bypass (CB) invariably develop an inflammatory process of

varying severity that may compromise postoperative evolution<sup>1</sup>. According to Kollef et al.<sup>2</sup>, the incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in MR with CB may reach 11%, and this group presents a mortality rate of about 41%.

Inflammation may be understood as a protective response to eliminate the initial cause of cellular injury (bacteria, toxins, trauma, etc.), as well as the main consequence of such injury: cellular and tissue necrosis<sup>3</sup>. The inflammatory response consists of a systemic process that develops even in the absence of infection, and is best known as systemic inflammatory response syndrome (SIRS)<sup>4</sup>. Due to its multifactorial character, some prefer to use the terminology PIRO (predisposition, insult or infection, response, organ dysfunction) instead of SIRS<sup>5</sup>. In the absence of an inflammatory process, one would expect the spread of infection, lack of wound healing, and the damaged organ would lose its function permanently; however, depending on the intensity of the inflammatory process, it is potentially harmful<sup>3</sup>.

To clinically identify the patient with SIRS, the presence of at least two of the following criteria has been used: tachycardia with HR > 90 bpm, tachypnea with RR > 20 ipm or volume > 10 L.min<sup>-1</sup>, or PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg, hypothermia or

Received from the Divisão de Anestesia do Instituto Central do Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil.

1. Anesthesiologist; TSA-SBA; PhD in Medical Sciences from FMUSP; Physician of the Serviço de Anestesiologia UNIANEST, Bauru-SP
2. Pneumologist; PhD in Sciences from USP; Physician of FMUSP
3. Graduation student at FMUSP; Scholarship of scientific initiation of Fapesp
4. Anesthesiologist; TSA-SBA; Intensive Care Physician; PhD in Sciences from USP; Assisting Physician of the Serviço de Anestesiologia of Hospital das Clínicas - Ribeirão Preto, USP
5. Anesthesiologist; TSA-SBA; Intensive Care Physician; PhD in Sciences from USP; Supervisor of the ICU of the Disciplina de Anestesiologia of Instituto Central do HCFMUSP
6. Anesthesiologist; TSA-SBA; Intensive Care Physician; Associate Professor of the Disciplina de Anestesiologia of Faculdade de Medicina da USP; Director of the Divisão de Anestesia of Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP

Submitted on July 21, 2010.  
Approved on December 7, 2010.

Correspondence to:  
Dra. Maria José Carvalho Carmona  
Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 255, 8<sup>o</sup> andar  
Cerqueira César  
05403900 – São Paulo, SP, Brazil  
E-mail: maria.carmona@incor.usp.br

hyperthermia (Temp < 35.5°C or > 38°C), and leukocytosis or leucopenia (WBC > 12,000 or < 4,000.dL<sup>-1</sup>)<sup>4,6,7</sup>.

Systemic inflammatory response syndrome may progress to organ dysfunction, especially with changes in pulmonary function, shock, renal failure, and MODS<sup>4</sup>.

Although CB is among the main risk factors for SIRS in coronary artery bypass grafts (CABG), its etiology and clinical importance after CABG are still poorly understood, and the development of a clinical and laboratorial method to quantify the intensity (diagnosis), to predict which organs will be more affected (clinical correlation), and the establishment of the correct treatment are still a challenge<sup>6</sup>. The relationship between the severity of SIRS and target organ injury is yet to be established<sup>8</sup>. In his study, Brix-Christensen found no relationship between the plasma levels of cytokines and the expression of messenger RNA corresponding to this cytokine in the lungs, kidneys, and heart<sup>9</sup>.

In the lungs during CB tissue perfusion is done only by the non-pulsatile flow from bronchial arteries, and after CB the process of ischemia-reperfusion is observed. Those changes in pulmonary physiology trigger the local production of inflammatory mediators characterizing the lung as the main organ responsible for perpetuating this process<sup>10-12</sup>, indicating the possibility of correlation between postoperative pulmonary function and MODS in CABG.

The objectives of the present study was to evaluate the changes in blood and bronchoalveolar lavage (BAL) levels of cytokines in patients undergoing myocardial revascularization with CB and the correlation with the duration of CB and changes in pulmonary function observed in the postoperative period.

## METHOD

After approval of the study by the Institutional Ethics Committee and signing of the informed consent, 13 patients who were scheduled for elective myocardial revascularization were enrolled. Patients with a recent history of smoking (abstinence period lower than six weeks), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary infection or pulmonary neoplasia, class 4 CHF (NYHA) or EF < 40%, creatinine > 1.3 mg.dL<sup>-1</sup>, liver failure, presence of radiologic pulmonary changes, and obesity (BMI ≥ 35), were excluded. Patients who took steroidal anti-inflammatories in the last 30 days prior to surgery, patients classified as ASA ≥ P4, or with moderate or higher risk for surgery, according to Higgins et al.<sup>13</sup>, were also excluded. Surgery without CB was another exclusion criterion.

Patients were fasted for at least 8 hours. Oral midazolam, 0.1 to 0.3 mg.kg<sup>-1</sup> (maximum of 15 mg), was given 30 minutes before surgery. Upon admission to the operating room patients were monitored with pulse oximeter and continuous 5-lead electrocardiogram evaluating the derivations D<sub>II</sub> and V<sub>5</sub>. After local anesthesia of the vascular puncture sites, peripheral venipuncture was performed with a 16G or 14G catheter, and percutaneous radial artery puncture was performed with

a 20G catheter for monitoring of invasive blood pressure. Patients received 1 g of intravenous methylprednisolone. All patients underwent the same anesthetic technique and after preoxygenation for 3 minutes general anesthesia was induced with midazolam 0.1 to 0.3 mg.kg<sup>-1</sup>, sufentanil 0.1 to 0.5 µg.kg<sup>-1</sup>, and etomidate 0.15 to 0.30 mg.kg<sup>-1</sup>. Atracurium 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> was used for muscle relaxation. Patients were then ventilated with a face mask with 100% O<sub>2</sub>, and after complete effect of the neuromuscular blocker, tracheal intubation was performed with an ET tube of adequate caliber. After lung auscultation and P<sub>ET</sub>-CO<sub>2</sub> monitoring by the sidestream method, controlled mechanical ventilation cycled by volume was instituted (Cicero, Drager, Germany) with a volume of 6 to 8 mL.kg<sup>-1</sup>, respiratory rate 12 bpm (later guided by P<sub>ET</sub>-CO<sub>2</sub>), limited to a pressure of 25 cmH<sub>2</sub>O, flow of 2 L.min<sup>-1</sup>, I:E = 1:2, FiO<sub>2</sub> of 50% (oxygen and compressed air), and PEPP of 5 cmH<sub>2</sub>O.

After tracheal intubation, the right internal jugular vein was punctured and the central venous catheter was introduced. After fixing the central venous catheter, the monitoring process also included diuresis and nasopharyngeal temperature. Anesthesia was maintained with fractionated doses of sufentanil, 10 µg every 30 minutes, associated with isoflurane 0.5 to 1.0 MAC (expired fraction monitored by the respirator Cicero, Drager, Germany). During CB, patients were maintained unconscious with target-controlled infusion of propofol in order to maintain a target-concentration of 1.0 to 2.5 µg.mL<sup>-1</sup>. Warmed Ringer's lactate was used for hydration.

After full anti-coagulation with heparin, patients were placed in CB with membrane oxygenator (Braile, São José do Rio Preto, Brazil) with non-pulsatile flow. The initial CB flow was obtained by calculating 2.2 times the body surface and, afterwards, titrated to maintain a blood pressure of at least 60 mmHg. Ringer's lactate 1,500 mL, mannitol 250 mL, and heparin 10,000 units were used as perfusate. The duration of CB was evaluated and, at the end of the surgery, variable doses of vasodilators and/or inotropics were introduced according to clinical indication.

Two samples of BAL were collected from each patient, all performed by the same anesthesiologist. The first one was collected immediately after tracheal intubation (Pre-CB) and the second at the end of the procedure immediately after reversion of anticoagulation with protamine (Post-CB). The device was introduced in the middle lobe or lingula of the left lung due to the higher percentage recovery of lavage in these regions<sup>14</sup>. Through the orotracheal tube, after applying 10% spray of lidocaine three times, the fiberoptic bronchoscope (Pentax- FB-15bs) with 4.8 mm diameter and 2 mm canal was introduced. During the procedure, patients were ventilated with 100% oxygen. Sixty to 100 mL of 0.9% saline warmed to 37°C and divided in 20 mL aliquots were used. After infusion of 60 mL saline solution through the canal of fiberoptic bronchoscope, it was aspirated manually using a syringe after respiratory incursions from the ventilator. If the recovered volume was enough, the remaining aliquots (40 mL) were not infused. Samples were stored in polyethylene tubes, to avoid macrophage adherence to the glass, at 5°C until the second sample collection (mean time 120 minutes). After collecting

samples, the tubes were sent for laboratorial processing.

At the time of BAL collection, blood samples were also collected through the arterial catheter to determine the plasma levels of cytokines. Samples were stored at 5°C until the end of surgery and subsequently sent to the clinical laboratory. The material was centrifuged at 3,000 rpm for 10 minutes at a temperature of 10°C. The supernatant (BAL) was pipetted. Aliquots were stored at -25°C to be analyzed later. After all materials were collected, they were thawed in room temperature. To determine the levels of cytokines, a semi-automated and immunometric system using specific antibodies and chemiluminescent enzyme (IMMULITE; DPC-Medlab, Las Angeles, CA) was used.

Blood samples for levels of hemoglobin, hematocrit, arterial and venous blood gases were collected after anesthetic induction, at the end of surgery, one hour after the end of surgery, three and six hours after surgery, and in the first postoperative day. The results were used to calculate the following parameters:

- The relationship between the partial pressure of oxygen and inspired fraction of oxygen: obtained directly by the relationship  $PaO_2/FiO_2$ , considering normal values above 200.
- Alveolar-arterial gradient of oxygen (A-aO<sub>2</sub>): calculated by the difference between the alveolar oxygen pressure and arterial oxygen pressure. The formula  $PAO_2 = [(BP - PH_2O) \times FiO_2] - PaCO_2$ , in which  $PAO_2$  = alveolar oxygen pressure,  $PaO_2$  = arterial oxygen pressure,  $BP$  = barometric pressure,  $PH_2O$  = water vapor pressure,  $FiO_2$  = inspired oxygen pressure, and  $PaCO_2$  = arterial CO<sub>2</sub> pressure was used to calculate the alveolar oxygen pressure (PAO<sub>2</sub>). As normal levels for A-aO<sub>2</sub>, we considered the values of 10 to 15 mmHg for a  $FiO_2$  of 21% and 10 to 65 mmHg for a  $FiO_2$  of 100%.
- Pulmonary shunt: Shunt was calculated using the formula  $(CcO_2 - CaO_2)/(CcO_2 - CvO_2)$ , in which  $CcO_2$  represents capillary oxygen content,  $CaO_2$  arterial oxygen content, and  $CvO_2$  venous oxygen content. The capillary oxygen content was calculated by the following formula  $[(Hb \times 1.34) + (PAO_2 \times 0.0031)]$ , in which  $Hb$  is the hemoglobin level (g.dL<sup>-1</sup>) and  $PAO_2$  is the alveolar oxygen pressure. The arterial oxygen content ( $CaO_2$ ) was calculated with the following formula:  $[(1.34 \times Hb \times SaO_2/100) + (PaO_2 \times 0.0031)]$ , in which  $SaO_2$  represents the arterial oxygen saturation and  $PaO_2$  the arterial oxygen pressure. The venous oxygen content ( $CvO_2$ ) was calculated with the following formula:  $[(1.34 \times Hb \times SvO_2/100) + (PvO_2 \times 0.0031)]$ , in which  $SvO_2$  represents the venous oxygen saturation and  $PvO_2$  the venous oxygen pressure. Pulmonary shunts of 3% to 5% were considered normal.

Dynamic lung compliance (tidal volume/peak pressure) was also investigated<sup>15</sup>. This parameter was evaluated in the beginning and at the end of surgery, and 1 hour and 3 hours after surgery.

Variations in cytokine levels (V%IL) were calculated as

$[100 \times (\text{post-CB IL} - \text{pre-CB IL})/\text{pre-CB IL}]$ , in which positive values indicate an increase in cytokine levels and negative values indicate a decrease in cytokine levels both from the initial to the final moment. To analyze the relationship between cytokine levels and pulmonary function parameters, only the plasma levels and variations between the beginning and end of surgery were considered, and the values of those variables were analyzed in modules. To evaluate the results normality, we used the Shapiro-Wilk test<sup>16</sup>, with logarithmic transformation of the variable whenever necessary. Spearman's correlation coefficient was used to measure the association between cytokine levels and the study parameters<sup>17</sup>. To compare the levels of cytokines in plasma and BAL samples and moments of collection (before and after CB), we used analysis of variance for repeated measurements<sup>18</sup>. A level of  $p < 0.05$  was considered alpha error.

## RESULTS

Among the patients enrolled in this study, five were female and eight male. Regarding the functional classification of patients, according to the New York Heart Association<sup>19</sup>, 11 were classified as class 2, while the remaining were classified as class 3; and according to the Higgins surgical risk classification<sup>13</sup>, eight were classified as minimal risk, and five as low surgical risk. Descriptive data regarding age, body mass index (BMI), and duration of CB and surgery are shown in Table I.

Regarding the analysis of bronchoalveolar lavage, the first sample was collected  $35.00 \pm 13.84$  minutes after intubation (mean  $\pm$  SD), and the mean volume infused was  $67.69 \pm 17.39$  mL with 29.77% recovery of total volume. The second sample was collected  $43.23 \pm 22.58$  minutes after the end of CB, and  $69.23 \pm 19.35$  mL were infused and 25.1% were recovered. Plasma and BAL levels of cytokines are presented in Table II. Data regarding blood oxygenation and lung compliance are presented in Table III; non-measured levels of compliance correspond to the moments patients were extubated.

Table IV shows the Spearman's correlation coefficient for variations in plasma cytokine levels and pulmonary function parameters at the beginning and end of surgery. We observed positive correlations between the variations in IL-1 $\beta$  and IL-10 and the variation in lung compliance. The increase

**Table I** – Descriptive Measurements of Age, BMI, and Duration of CB and Surgery

| Variable                  | Mean $\pm$ SD     | Median | Minimum | Maximum |
|---------------------------|-------------------|--------|---------|---------|
| Age (years)               | 55.46 $\pm$ 5.36  | 55.00  | 46.00   | 66.00   |
| BMI (kg.m <sup>-2</sup> ) | 27.33 $\pm$ 2.81  | 28.20  | 20.90   | 30.70   |
| Duration of CB (min)      | 90.46 $\pm$ 41.84 | 80     | 45      | 201     |

SD: standard deviation.

**Table II** – Levels (mean  $\pm$  SD) of Cytokines in Plasma and Bronchoalveolar Lavage (pg.mL<sup>-1</sup>)

|                  | Pre-CB           | Post-CB              |
|------------------|------------------|----------------------|
| Log IL-1 $\beta$ |                  |                      |
| Plasma           | -0.73 $\pm$ 0.84 | -0.35 $\pm$ 0.87     |
| BAL              | 0.32 $\pm$ 1.29  | 1.01 $\pm$ 1.48      |
| IL-6             |                  |                      |
| Plasma           | 0.36 $\pm$ 1.30  | 54.71 $\pm$ 67.38    |
| BAL              | 0.68 $\pm$ 1.43  | 3.22 $\pm$ 9.00      |
| LogIL-8          |                  |                      |
| Plasma           | 1.88 $\pm$ 0.35  | 3.08 $\pm$ 0.98      |
| BAL              | 2.37 $\pm$ 2.22  | 3.85 $\pm$ 1.60      |
| IL-10            |                  |                      |
| Plasma           | 2.64 $\pm$ 1.99  | 1491.25 $\pm$ 963.60 |
| BAL              | 2.58 $\pm$ 0.54  | 2.40 $\pm$ 0.62      |
| TNF- $\alpha$    |                  |                      |
| Plasma           | 5.76 $\pm$ 2.56  | 14.65 $\pm$ 13.75    |
| BAL              | 17.12 $\pm$ 1.40 | 17.10 $\pm$ 1.49     |

in IL-1 $\beta$  showed correlation with a decrease in lung compliance ( $p = 0.044$  and  $\rho = 0.589$ ), and the higher the increase in IL-10, the lower is the decrease in lung compliance ( $p = 0.032$  and  $\rho = -0.593$ ).

Table V shows the Spearman's correlation coefficient between variations in plasma levels of cytokines and duration of CB and surgery. The correlation between the duration of CB and the absolute variation in IL-6 levels, i.e., the greater the duration of CB the greater the absolute variation in IL-6 levels ( $p = 0.012$  and  $\rho = 0.671$ ), was identified as being important. It was observed an important percentage variation of IL-8, which showed a significant correlation with the duration of surgery, and the longer the surgery, the higher the variation in IL-8 ( $p < 0.0001$  and  $\rho = 0.895$ ).

**Table V** – Spearman's Correlation Coefficient between the Variation in Plasma Cytokine Levels and Duration of CB and Surgery ( $\rho/p$ )

|               | Duration of CB | Duration of surgery |
|---------------|----------------|---------------------|
| IL-1 $\beta$  | -0.140/0.665   | 0.078/0.809         |
| IL- 6         | 0.671/0.012    | 0.373/0.209         |
| IL- 8         | 0.273/0.391    | 0.895/ $< 0.0001$   |
| IL- 10        | 0.272/0.368    | -0.119/0.699        |
| TNF- $\alpha$ | 0.154/0.632    | 0.011/0.974         |

## DISCUSSION

In the present study, changes in plasma and bronchoalveolar levels of cytokines were observed in patients undergoing CABG with CB. Besides the influence of duration of CB and surgery on cytokine levels, a correlation between this inflammatory reaction and changes in lung function was also observed, and the magnitude of changes in static compliance may be an estimate of the intensity of the systemic inflammatory reactions after SIRS.

The lungs are a source of proinflammatory cytokines probably due to the relative ischemia observed during CB when pulmonary oxygenation is provided only by the non-pulsatile flow from bronchial arteries<sup>12</sup>. The myocardium is also a source of IL-6<sup>20</sup>. The role of neutrophils is also recognized; in general, they are activated at the onset of CB and, in turn, they activate cellular inflammation and the complement pathway leading to the production of cytokines<sup>21</sup>. In his study, Prondzinsky considered isolated surgical trauma a factor that leads to an increase of proinflammatory cytokines, suggesting that this effect is more intense than CB<sup>22</sup>.

**Table III** – Levels (mean  $\pm$  SD) of Blood Oxygenation and Lung Compliance

|                        | PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> | A-a O <sub>2</sub> (mmHg) | Shunt (%)        | Compliance (mL / cmH <sub>2</sub> O) |
|------------------------|-------------------------------------|---------------------------|------------------|--------------------------------------|
| Beginning of surgery   | 334.62 $\pm$ 85.05                  | 265.92 $\pm$ 82.66        | 16.69 $\pm$ 6.08 | 38.65 $\pm$ 10.04                    |
| End of surgery         | 193.77 $\pm$ 64.96                  | 398.15 $\pm$ 70.43        | 32.53 $\pm$ 7.19 | 31.85 $\pm$ 6.94                     |
| 1 hour after surgery   | 212.15 $\pm$ 67.81                  | 232.77 $\pm$ 72.66        | 21.55 $\pm$ 6.28 | 29.38 $\pm$ 5.12                     |
| 3 hours after surgery  | 240.23 $\pm$ 84.40                  | 181.15 $\pm$ 107.27       | 18.34 $\pm$ 8.74 | 30.75 $\pm$ 5.83                     |
| 6 hours after surgery  | 251.31 $\pm$ 79.68                  | 122.46 $\pm$ 45.50        | 15.37 $\pm$ 7.64 | -                                    |
| 24 hours after surgery | 212.85 $\pm$ 53.73                  | 136.38 $\pm$ 37.70        | 19.67 $\pm$ 6.69 | -                                    |
| p                      | < 0.0001                            | < 0.0001                  | < 0.0001         | 0.0003                               |

The value of p refers to the changes in means along the evaluations.

**Table IV** – Spearman's Correlation Coefficient between the Variations in Plasma Levels of Cytokines and Parameters of Lung Function at the Beginning and End of Surgery ( $\rho/p$ )

|               | PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> | A-a O <sub>2</sub> | Shunt           | Compliance      |
|---------------|-------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| IL-1 $\beta$  | 0.349 / 0.266                       | 0.508 / 0.092      | 0.399 / 0.199   | 0.589 / 0.044   |
| IL- 6         | - 0.269 / 0.374                     | 0.099 / 0.748      | 0.099 / 0.748   | 0.077 / 0.803   |
| IL- 8         | 0.070 / 0.829                       | 0.077 / 0.812      | 0.147 / 0.649   | 0.259 / 0.417   |
| IL- 10        | - 0.033 / 0.915                     | - 0.159 / 0.603    | - 0.099 / 0.748 | - 0.593 / 0.032 |
| TNF- $\alpha$ | 0.028 / 0.931                       | 0.476 / 0.118      | 0.441 / 0.152   | 0.168 / 0.602   |

The direct causal relationship between this inflammatory response to CABG and the clinical postoperative outcome is not well defined, and therapeutic interventions will not be completely justified in the absence of a clear cause-effect relationship<sup>4</sup>. On the other hand, the increase in airway resistance after CB<sup>23</sup>, similar to what was observed in this study, has been well demonstrated. The increased cellularity observed in the bronchoalveolar lavage of patients undergoing CB<sup>24</sup> may be related to the inflammatory response.

Some studies have demonstrated that the increase in cytokine levels may occur in 5 minutes to 2 hours after CB<sup>25</sup>. In the present study, the second sample collection of post-CB plasma and BAL, usually less than 2 hours after the first one, could not have detected the peak in the increase in cytokine levels in some cases.

The use of corticosteroids in patients undergoing CABG can alter expected concentrations of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines<sup>26,27</sup>. Although the indication of corticosteroids has not been established, its use can minimize postoperative changes in lung function. It has been demonstrated that methylprednisolone can reduce the production of IL-6 and increase the production of IL-10, although it does not affect the duration of mechanical ventilation or length of hospitalization after CABG<sup>28</sup>. In the present study, patients received steroid after anesthetic induction and we observed a significant increase in levels of IL-10 at the end of surgery, besides the negative correlation between the levels of this interleukin and reduction of lung compliance. Corticotherapy may have contributed to the absence of significant increase in

post-CB IL-1 and TNF levels. Those results might suggest a beneficial effect of corticotherapy on pulmonary function.

Besides corticosteroids, other immunomodulatory drugs such as endotoxins, anticytokine antibodies, and cytokine receptor agonists have been proposed to inhibit the inflammatory response<sup>29</sup>. The use of specific monoclonal antibodies to block the effects of proinflammatory cytokines, such as TNF, can also minimize the myocardial depressive action of these substances<sup>30</sup>.

The presence of genetic polymorphism that determines different levels of cytokine production after a triggering event represents a limitation of the present study<sup>31-33</sup>. The polymorphism of IL-10 gene can lead to a lower release of this interleukin after CB. In other cases, an increase in systemic inflammatory response may be observed. The size of the study population did not take into account the presence of this polymorphism, and this factor may partially explain the high variability observed in cytokine levels. In the present study, patients who required transfusion of packed-red blood cells were not excluded, and it was demonstrated that allogeneic transfusion of non-deleukocyted blood leads to an increase in cytokine levels<sup>34</sup>.

Considering the objectives of this study, we can conclude that myocardial revascularization with CB causes increased levels of cytokine in plasma and bronchoalveolar lavage and that there is a correlation between the increased cytokine levels and a decrease in lung compliance, and between the increase in cytokine levels and the duration of extracorporeal circulation and surgery.



# Avaliação dos Níveis de Citocinas e da Função Pulmonar de Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea

Luciano Brandão Machado, TSA<sup>1</sup>, Elnara Marcia Negri<sup>2</sup>, Wanderley Wesley Bonafé<sup>3</sup>,  
Luciana Moraes Santos, TSA<sup>4</sup>, Luís Marcelo Sá Malbouisson, TSA<sup>5</sup>, Maria José Carvalho Carmona, TSA<sup>6</sup>

**Resumo:** Machado LB, Negri EM, Bonafé WW, Santos LM, Malbouisson LMS, Carmona MJC – Avaliação dos Níveis de Citocinas e da Função Pulmonar de Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea.

**Justificativa e objetivos:** A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica é uma ocorrência habitual em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC). O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis sistêmicos e pulmonares de citocinas e a correlação com a função pulmonar em pacientes submetidos à revascularização miocárdica (RM) com CEC.

**Métodos:** O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética institucional, com a avaliação de 13 pacientes submetidos à RM com CEC. Após a indução anestésica, ao término da CEC, realizaram-se dosagens plasmáticas e no lavado broncoalveolar de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- $\alpha$ . Foram avaliados o tempo de CEC e de cirurgia, a relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (GA-aO<sub>2</sub>), o shunt e a complacência pulmonares. Os resultados foram submetidos à análise de variância para medidas repetidas (\*p < 0,05) e coeficiente de correlação de Spearman.

**Resultados:** Observaram-se aumento dos níveis de citocinas no plasma e no lavado broncoalveolar após a CEC e relação direta entre o aumento da IL-1 $\beta$  e a diminuição da complacência pulmonar (p = 0,0439), assim como relação inversa entre o aumento da IL-10 e a redução da complacência (p = 0,0325). O aumento da IL-6 teve relação direta com o tempo de CEC (p = 0,012), enquanto o aumento da IL-8 teve relação direta com o tempo de cirurgia (p < 0,0001). Os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-8 e TNF- $\alpha$  foram maiores no LBA em relação ao plasma.

**Conclusões:** Ocorre aumento dos níveis de citocinas no plasma e lavado broncoalveolar após a CEC e há correlação entre o aumento dos níveis de citocinas e o tempo de CEC e de cirurgia e as alterações na complacência pulmonar.

**Unitermos:** CIRURGIA, Cardíaca: revascularização do miocárdio; EQUIPAMENTOS, Oxigenador: circulação extracorpórea; FARMACOLOGIA: citocinas; FISIOPATOLOGIA: resposta inflamatória sistêmica; TÉCNICAS DE MEDIÇÃO, Testes de função pulmonar.

**Suporte Financeiro:** Fapesp, processo nº 2002/02403-0.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(3): 275-285] ©Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

## INTRODUÇÃO

O paciente submetido a tratamento cirúrgico de coronariopatia por revascularização do miocárdio (RM) com circulação

extracorpórea (CEC) invariavelmente desenvolve um processo inflamatório de intensidade variável que pode comprometer a evolução pós-operatória<sup>1</sup>. Segundo Kollef e col.<sup>2</sup>, a incidência de síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) em RM com CEC pode chegar a 11% e esse grupo apresenta taxa de mortalidade na ordem de 41%.

A inflamação pode ser entendida como uma resposta de proteção cujo objetivo central consiste em eliminar a causa inicial de lesão celular (bactérias, toxinas, trauma etc.), assim como a principal consequência de tal lesão: a necrose celular e tecidual<sup>3</sup>. A resposta inflamatória consiste em um processo sistêmico que ocorre mesmo na ausência de infecção, e é mais bem denominado de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)<sup>4</sup>. Em decorrência do pensamento em seu caráter multifatorial, alguns preferem referir-se a SIRS como PIRO (predisposição, insulto ou infecção, resposta, disfunção de órgão alvo)<sup>5</sup>. Na ausência do processo inflamatório, esperar-se-ia a disseminação da infecção, a cicatrização não ocorreria e o órgão lesado ficaria permanentemente sem função, mas, dependendo da intensidade do processo, a inflamação é potencialmente prejudicial<sup>3</sup>.

Recebido da Divisão de Anestesia do Instituto Central do Hospital das Clínicas, São Paulo, Brasil.

1. Anestesiologista; TSA-SBA; Doutor em Ciências Médicas pela FMUSP; Médico do Serviço de Anestesiologia UNIANEST, Bauru-SP

2. Pneumologista; Doutora em Ciências pela USP; Médica FMUSP

3. Aluno de graduação da FMUSP; Bolsista de iniciação científica Fapesp

4. Anestesiologista; TSA-SBA; Intensivista; Doutora em Ciências pela USP; Médica Assistente do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas - Ribeirão Preto, USP

5. Anestesiologista; TSA-SBA; Intensivista; Doutor em Ciências pela USP; Supervisor da UTI da Disciplina de Anestesiologia do Instituto Central do HCFMUSP

6. Anestesiologista; TSA-SBA; Intensivista; Professora Associada da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da USP; Diretora da Divisão de Anestesia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP

Submetido em 21 de julho de 2010.

Aprovado para publicação em 7 de dezembro de 2010.

Correspondência para:

Dra. Maria José Carvalho Carmona  
Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 255, 8º andar  
Cerqueira César  
05403900 – São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: maria.carmona@incor.usp.br

Clinicamente, para se identificar o paciente em SIRS, tem-se utilizado a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: taquicardia com FC > 90 bpm, taquipneia com FR > 20 ipm ou volume minuto > 10 L.min<sup>-1</sup> ou Pa-Co<sub>2</sub> < 32 mmHg, hipotermia ou hipertermia (t < 35,5°C ou > 38°C), leucocitose ou leucopenia (glóbulos > 1.2000 ou < 4.000.dL<sup>-1</sup>)<sup>4,6,7</sup>.

A SIRS pode evoluir para disfunção orgânica, principalmente com alterações na função pulmonar, choque, insuficiência renal e SDMO<sup>4</sup>.

Embora a CEC esteja entre os principais fatores determinantes da SIRS, em cirurgia cardíaca a etiologia e a importância clínica da SIRS após cirurgia cardíaca ainda são pouco compreendidas e o principal desafio é o desenvolvimento de um método clínico e laboratorial para quantificar sua intensidade (diagnóstico), a predição de quais serão os órgãos mais afetados (correlação clínica) e o estabelecimento de um tratamento correto<sup>6</sup>. A relação entre a intensidade da SIRS e a lesão de órgãos alvo ainda não está totalmente esclarecida<sup>8</sup>. Em seu estudo, Brix-Christensen não encontrou relação entre o nível de citocina plasmático e a expressão do RNA mensageiro correspondente a tal citocina no pulmão, rim e coração<sup>9</sup>.

Nos pulmões, durante a CEC total, a perfusão tecidual é feita apenas pelo fluxo não pulsátil proveniente das artérias brônquicas e, após a CEC, ocorre um processo de isquemia-reperfusão pulmonar. Tais alterações da fisiologia pulmonar dão início à produção local de mediadores inflamatórios, caracterizando o pulmão como um dos principais órgãos perpetuadores desse processo<sup>10-12</sup>, inferindo a possibilidade de correlação entre função pulmonar e SDMO no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Os objetivos deste estudo foram: a avaliação das alterações nos níveis de citocinas sanguíneas e no lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes submetidos à revascularização miocárdica com circulação extracorpórea e a correlação com o tempo de CEC e as alterações da função pulmonar observadas no período pós-operatório.

## MÉTODO

Após aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Ética institucional e obtenção do termo de consentimento pós-informado, foram estudados 13 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva para revascularização miocárdica. Foram excluídos do estudo pacientes com história recente de tabagismo (período de abstinência inferior a seis semanas), diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infecção pulmonar vigente ou neoplasia pulmonar, ICC classe funcional 4 (NYHA) ou FE < 40%, creatinina > 1,3 mg.dL<sup>-1</sup>, diagnóstico de insuficiência hepática, presença de alteração radiológica pulmonar e portadores de obesidade (IMC ≥ 35). Também foram excluídos os pacientes que haviam feito uso de antiinflamatório hormonal nos últimos 30 dias antes da cirurgia, os pacientes classificados como ASA ≥ P4 ou como risco moderado ou maior para a cirurgia segundo Higgins e col.<sup>13</sup>. Outro critério para a exclusão foi a realização do procedimento cirúrgico sem a utilização de circulação extracorpórea.

Determinou-se um período mínimo de jejum alimentar de 8 horas e, como medicação pré-anestésica, utilizou-se midazolam 0,1 a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> (máximo 15 mg) por via oral, 30 minutos antes da cirurgia. Ao serem admitidos na sala cirúrgica, os pacientes foram monitorados com oxímetro de pulso e eletrocardiógrafo contínuo de cinco eletrodos, avaliando-se as derivações D<sub>II</sub> e V<sub>5</sub>. Após anestesia local dos sítios de punção vascular, realizaram-se venóclise periférica com cateter 16G ou 14G e punção percutânea da artéria radial com cateter 20G para monitoração da invasiva da pressão arterial. Os pacientes receberam, após venóclise periférica, 1g de metilprednisolona por essa via. Todos os pacientes foram submetidos à mesma técnica anestésica e, após pré-oxigenação por 3 minutos, a indução da anestesia geral foi realizada com midazolam 0,1 a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup>, sufentanil 0,1 a 0,5 µg.kg<sup>-1</sup> e etomidato 0,15 a 0,30 mg.kg<sup>-1</sup>. Para o relaxamento muscular, foi utilizado atracúrio 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>. Foi, então, aplicada ventilação manual sob máscara de O<sub>2</sub> a 100% e, após a ação total do bloqueador neuromuscular, realizou-se intubação traqueal com tubo de diâmetro adequado. Após ausculta dos campos pulmonares e monitoração do P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> pelo método *side-stream*, foi instalada ventilação no modo controlado e ciclado a volume (respirador Cícero, Drager, Alemanha), com volume de 6 a 8 mL.kg<sup>-1</sup>, frequência respiratória de 12 incursões por minuto (posteriormente guiada pela P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>), limitada a pressão de 25 cmH<sub>2</sub>O, fluxo de 2 L.min<sup>-1</sup>, I:E = 1:2, FiO<sub>2</sub> de 50% (oxigênio e ar comprimido) e PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O.

Após a intubação traqueal, realizou-se a passagem de cateter venoso central através de punção da veia jugular interna direita. Após a fixação do cateter central, deu-se início também à monitoração da diurese e da temperatura nasofaríngea. A manutenção da anestesia foi realizada com doses fracionadas de sufentanil 10 µg a cada 30 minutos associado ao isoflurano 0,5 a 1,0 CAM (fração expirada monitorada pelo analisador de gases, Cícero, Drager, Alemanha). No período da CEC, a inconsciência foi mantida com infusão alvo-controlada de propofol para manutenção de concentração-alvo de 1,0 a 2,5 µg.mL<sup>-1</sup>. Para a hidratação, foi utilizada solução aquecida de Ringer com lactato.

Após anticoagulação plena com heparina, os pacientes foram submetidos à circulação extracorpórea com oxigenador de membrana (Braile, São José do Rio Preto, Brasil), com fluxo não pulsátil. O fluxo de CEC inicial foi obtido pelo cálculo 2,2 vezes a superfície corpórea e, posteriormente, adequado para a manutenção de uma pressão arterial mínima de 60 mmHg. Para o perfusato da CEC, utilizou-se solução de Ringer com lactato 1.500 mL, manitol 250 mL e heparina 10.000 unidades. Foi avaliado o tempo de CEC e, ao final da cirurgia, foram introduzidos fármacos vasodilatadores e/ou inotrópicos em doses variáveis, conforme indicação clínica.

Foram coletadas duas amostras de LBA de cada paciente, todas pelo mesmo anestesiológico, sendo a primeira imediatamente após a intubação traqueal (Pré-CEC) e a segunda ao final do procedimento, logo após a reversão da anticoagulação com a protamina (Pós-CEC). Para a impactação do aparelho, padronizou-se o lobo médio ou a línula do pulmão esquerdo, por conta da maior porcentagem de recuperação do lavado nessas regiões<sup>14</sup>. Através da cânula orotraqueal, após três instilações com lidocaína 10% *spray*, foi introduzido o aparelho de broncofibroscopia (Pentax- FB-15bs),

com 4,8 mm de diâmetro e 2 mm de canal. Durante o procedimento, o paciente foi ventilado com 100% de oxigênio. Foi utilizada uma quantidade de 60 a 100 mL de NaCl 0,9%, aquecida a 37°C e dividida em alíquotas de 20 mL. Após a infusão pelo canal do broncofibroscópio de 60 mL de salina, aspirou-se manualmente com seringa o LBA após duas incursões respiratórias do ventilador. Caso o volume recuperado fosse suficiente, não eram infundidas as alíquotas restantes (40 mL). As amostras foram armazenadas em tubos de polietileno para evitar a aderência de macrófagos no vidro, em temperatura de 5°C até a coleta da segunda amostra (tempo médio de 120 minutos). Após a coleta das amostras, os tubos foram encaminhados para processamento laboratorial.

Nos momentos da coleta do LBA, foram obtidas também amostras sanguíneas através do cateter arterial para a dosagem plasmática das citocinas. As amostras foram estocadas a 5°C até o término da cirurgia e posteriormente encaminhadas ao laboratório clínico. O material foi centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos, a uma temperatura de 10°C. Em seguida, pipetou-se o sobrenadante (LBA). As alíquotas foram armazenadas a -25°C para análise posterior. Após a coleta de toda a casuística, as alíquotas foram descongeladas em temperatura ambiente. Para a dosagem, recorreu-se ao método semiautomatizado e imunométrico, com a utilização de anticorpos específicos e enzima quimioluminescente (IMMULITE; DPC-Medlab, Los Angeles, CA).

Foram obtidas amostras sanguíneas para dosagem de hemoglobina, hematócrito, gasometria arterial e venosa nos momentos após a indução anestésica, ao final da cirurgia, uma hora após o término da cirurgia, três horas após o término da cirurgia, seis horas após o término da cirurgia e no primeiro dia de pós-operatório. Os resultados obtidos foram aplicados para os cálculos dos seguintes parâmetros:

- Relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio: obtido diretamente pela relação entre a  $PaO_2/FiO_2$ , considerando-se normais valores acima de 200.
- Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ( $GA-aO_2$ ): calculado pela diferença entre a pressão alveolar de oxigênio e a pressão arterial de oxigênio. A pressão alveolar de oxigênio ( $PAO_2$ ) foi calculada pela fórmula  $PAO_2 = [(PB - PH_2O) \times FiO_2] - PaCO_2$ , sendo  $PAO_2$  = pressão alveolar de oxigênio,  $PaO_2$  = pressão arterial de oxigênio,  $PB$  = pressão barométrica,  $PH_2O$  = pressão de vapor de água,  $FiO_2$  = fração inspirada de oxigênio e  $PaCO_2$  = pressão arterial de  $CO_2$ . Como valores normais para o  $GA-aO_2$ , considerou-se a  $FiO_2$  de 21% o valor de 10 a 15 mmHg e a  $FiO_2$  de 100% valores de 10 a 65 mmHg.
- *Shunt* pulmonar: O *shunt* foi calculado pela fórmula  $(CcO_2 - CaO_2)/(CcO_2 - CvO_2)$ , sendo  $CcO_2$  o conteúdo capilar de oxigênio,  $CaO_2$  o conteúdo arterial de oxigênio e  $CvO_2$  o conteúdo venoso de oxigênio. O conteúdo capilar de oxigênio foi calculado pela fórmula  $[(Hb \times 1,34) + (PAO_2 \times 0,0031)]$ , sendo  $Hb$  o valor hemoglobina ( $g \cdot dL^{-1}$ ) e  $PAO_2$  a pressão alveolar de oxigênio. O conteúdo arterial de oxigênio ( $CaO_2$ ) foi calculado pela fórmula  $[(1,34 \times Hb \times SaO_2/100) + (PaO_2 \times 0,0031)]$ , sendo  $SaO_2$  a saturação arterial de

oxigênio e  $PaO_2$  a pressão arterial de oxigênio. O conteúdo venoso de oxigênio ( $CvO_2$ ) é calculado pela fórmula  $[(1,34 \times Hb \times SvO_2/100) + (PvO_2 \times 0,0031)]$ , sendo  $SvO_2$  a saturação venosa de oxigênio e  $PvO_2$  a pressão venosa de oxigênio. Consideraram-se valores de 3% a 5% normais para o *shunt* pulmonar.

Também se estudou a complacência pulmonar dinâmica (volume corrente/pressão de pico)<sup>15</sup>. Esse parâmetro foi estudado no início e no final da cirurgia, 1 hora e 3 horas após o término da cirurgia.

As variações dos valores de citocinas (V%IL) foram calculadas como  $[100 \times (IL \text{ pós-CEC} - IL \text{ pré-CEC})/IL \text{ pré-CEC}]$ , sendo que valores positivos indicam aumento do momento inicial para o final e valores negativos revelam diminuição do momento inicial para o final. Para a análise da relação entre os níveis de citocinas e os parâmetros de função pulmonar, foram considerados apenas seus valores plasmáticos e a variação entre o início e o final da cirurgia, com os valores dessas variáveis analisadas em módulo. Para avaliar a normalidade dos resultados, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk<sup>16</sup>, com transformação logarítmica na variável quando necessário. A medida de associação utilizada para os níveis de citocinas e os parâmetros estudados foi o coeficiente de correlação de Spearman<sup>17</sup>. Para comparar as amostras no plasma e no LBA e os momentos da coleta (antes e após a CEC) quanto aos níveis de citocinas, utilizou-se a Análise de Variância para medidas repetidas<sup>18</sup>. O valor  $p < 0,05$  foi considerado erro alfa.

## RESULTADOS

Dentre os pacientes estudados, cinco eram do sexo feminino e oito do masculino. Em relação à classe funcional dos pacientes, segundo a classificação da *New York Heart Association*<sup>19</sup>, onze foram classificados como classe 2, enquanto os demais como classe 3 e, pela classificação do risco cirúrgico conforme Higgins<sup>13</sup>, oito foram classificados como de risco mínimo e cinco como de risco cirúrgico baixo. Os dados descritivos referentes à idade, índice de massa corpórea (IMC), tempo de CEC e de cirurgia encontram-se na Tabela I.

Em relação à análise do lavado broncoalveolar, a primeira coleta foi realizada  $35,00 \pm 13,84$  minutos após a intubação traqueal (média  $\pm$  DP), sendo o volume médio infundido de

**Tabela I** – Medidas Descritivas da Idade, IMC, Tempos de CEC e Cirurgia

| Variável                  | Média $\pm$ DP    | Mediana | Mínimo | Máximo |
|---------------------------|-------------------|---------|--------|--------|
| Idade (anos)              | 55,46 $\pm$ 5,36  | 55,00   | 46,00  | 66,00  |
| IMC ( $kg \cdot m^{-2}$ ) | 27,33 $\pm$ 2,81  | 28,20   | 20,90  | 30,70  |
| Tempo de CEC (min)        | 90,46 $\pm$ 41,84 | 80      | 45     | 201    |

DP: desvio-padrão.



**Tabela II** – Valores (média ± DP) de Citocinas no Plasma e no Lavado Broncoalveolar (pg.mL<sup>-1</sup>)

|                  | Pré-CEC      | Pós-CEC          |
|------------------|--------------|------------------|
| Log IL-1 $\beta$ |              |                  |
| Plasma           | -0,73 ± 0,84 | -0,35 ± 0,87     |
| LBA              | 0,32 ± 1,29  | 1,01 ± 1,48      |
| IL-6             |              |                  |
| Plasma           | 0,36 ± 1,30  | 54,71 ± 67,38    |
| LBA              | 0,68 ± 1,43  | 3,22 ± 9,00      |
| LogIL-8          |              |                  |
| Plasma           | 1,88 ± 0,35  | 3,08 ± 0,98      |
| LBA              | 2,37 ± 2,22  | 3,85 ± 1,60      |
| IL-10            |              |                  |
| Plasma           | 2,64 ± 1,99  | 1491,25 ± 963,60 |
| LBA              | 2,58 ± 0,54  | 2,40 ± 0,62      |
| TNF- $\alpha$    |              |                  |
| Plasma           | 5,76 ± 2,56  | 14,65 ± 13,75    |
| LBA              | 17,12 ± 1,40 | 17,10 ± 1,49     |

67,69 ± 17,39 mL, com recuperação de 29,77% do volume. A segunda coleta foi realizada 43,23 ± 22,58 min após o término da CEC, sendo infundidos 69,23 ± 19,35 mL, com recuperação de 25,1% do volume. Os resultados referentes aos níveis de citocinas no plasma e no LBA encontram-se na Tabela II. Os dados referentes à avaliação da oxigenação sanguínea e da complacência pulmonar encontram-se na Tabela III, sendo que para a complacência os valores não determinados correspondem aos momentos em que os pacientes se encontravam extubados.

A Tabela IV mostra o coeficiente de correlação de Spearman para a variação dos valores de citocinas plasmáticas e os parâmetros de função pulmonar no início e no final da cirurgia. Foram identificadas correlações significativas entre a variação da IL-1 $\beta$  e da IL-10 com a variação da complacência

**Tabela V** – Coeficiente de Correlação de Spearman Entre a Variação dos Valores de Citocinas Plasmáticas e os Tempos de CEC e de Cirurgia (rho/p)

|               | Tempo de CEC  | Tempo de cirurgia |
|---------------|---------------|-------------------|
| IL-1 $\beta$  | - 0,140/0,665 | 0,078/0,809       |
| IL-6          | 0,671/0,012   | 0,373/0,209       |
| IL-8          | 0,273/0,391   | 0,895/< 0,0001    |
| IL-10         | 0,272/0,368   | - 0,119/0,699     |
| TNF- $\alpha$ | 0,154/0,632   | 0,011/0,974       |

pulmonar. O aumento da IL-1 $\beta$  teve relação com a diminuição da complacência pulmonar ( $p = 0,044$  e  $\rho = 0,589$ ) e, quanto maior o aumento da IL-10, menor é a diminuição da complacência pulmonar ( $p = 0,032$  e  $\rho = -0,593$ ).

A Tabela V mostra o coeficiente de correlação de Spearman entre a variação dos valores de citocinas plasmáticas e os tempos de CEC e de cirurgia. Identificou-se como algo importante a correlação entre o tempo de CEC e a variação absoluta na IL-6, ou seja, quanto maior for o tempo de CEC, maior será a variação absoluta na IL-6 ( $p = 0,012$  e  $\rho = 0,671$ ). Com relação a IL-8, observou-se a variação em porcentagem correlacionada significativamente com o tempo de procedimento cirúrgico, sendo que, quanto maior o tempo de cirurgia, maior a variação da IL-8 ( $p < 0,0001$  e  $\rho = 0,895$ ).

## DISCUSSÃO

O presente estudo detectou alterações nos níveis de citocina no plasma e no lavado broncoalveolar em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas com CEC. Além da influência do tempo de circulação extracorpórea e de cirurgia sobre os

**Tabela III** – Valores (média ± DP) de Oxigenação Sanguínea e Complacência Pulmonar

|                          | PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> | GA-a O <sub>2</sub> (mmHg) | Shunt (%)    | Complacência (mL / cmH <sub>2</sub> O) |
|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------|--------------|----------------------------------------|
| Início da cirurgia       | 334,62 ± 85,05                      | 265,92 ± 82,66             | 16,69 ± 6,08 | 38,65 ± 10,04                          |
| Final da cirurgia        | 193,77 ± 64,96                      | 398,15 ± 70,43             | 32,53 ± 7,19 | 31,85 ± 6,94                           |
| 1 hora após a cirurgia   | 212,15 ± 67,81                      | 232,77 ± 72,66             | 21,55 ± 6,28 | 29,38 ± 5,12                           |
| 3 horas após a cirurgia  | 240,23 ± 84,40                      | 181,15 ± 107,27            | 18,34 ± 8,74 | 30,75 ± 5,83                           |
| 6 horas após a cirurgia  | 251,31 ± 79,68                      | 122,46 ± 45,50             | 15,37 ± 7,64 | -                                      |
| 24 horas após a cirurgia | 212,85 ± 53,73                      | 136,38 ± 37,70             | 19,67 ± 6,69 | -                                      |
| p                        | < 0,0001                            | <,0001                     | < 0,0001     | 0,0003                                 |

O valor de p refere-se às alterações nas médias do parâmetro ao longo das avaliações.

**Tabela IV** – Coeficiente de Correlação de Spearman entre a Variação dos Valores de Citocinas Plasmáticas e os Parâmetros de Função Pulmonar no Início e no Final da Cirurgia (rho/p)

|               | PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> | GA-a O <sub>2</sub> | Shunt           | Complacência    |
|---------------|-------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| IL-1 $\beta$  | 0,349 / 0,266                       | 0,508 / 0,092       | 0,399 / 0,199   | 0,589 / 0,044   |
| IL-6          | - 0,269 / 0,374                     | 0,099 / 0,748       | 0,099 / 0,748   | 0,077 / 0,803   |
| IL-8          | 0,070 / 0,829                       | 0,077 / 0,812       | 0,147 / 0,649   | 0,259 / 0,417   |
| IL-10         | - 0,033 / 0,915                     | - 0,159 / 0,603     | - 0,099 / 0,748 | - 0,593 / 0,032 |
| TNF- $\alpha$ | 0,028 / 0,931                       | 0,476 / 0,118       | 0,441 / 0,152   | 0,168 / 0,602   |

níveis de citocinas, observou-se também correlação entre essa reação inflamatória e as alterações da função pulmonar, e a magnitude das alterações na complacência estática pode ser uma estimativa da intensidade da resposta inflamatória sistêmica após a SIRS.

Os pulmões são fonte de citocinas pró-inflamatórias provavelmente devido à isquemia relativa observada no período de circulação extracorpórea, quando a oxigenação pulmonar é provida apenas pelo fluxo não pulsátil proveniente das artérias brônquicas<sup>12</sup>. O miocárdio também é fonte de produção de IL-6<sup>20</sup>. Reconhece-se o papel dos neutrófilos que, em geral, ativados no início da CEC, ativam a celularidade inflamatória e a via do complemento com a produção de citocinas<sup>21</sup>. Em seu estudo, Prondzinsky considera o trauma cirúrgico isolado fator de aumento de citocinas pró-inflamatórias, sugerindo que esse efeito é mais intenso que a CEC<sup>22</sup>.

Não está bem definida a relação causal direta entre a resposta inflamatória à cirurgia cardíaca e o desfecho clínico pós-operatório e as intervenções terapêuticas não estarão totalmente justificadas na ausência de uma clara relação causa-efeito<sup>4</sup>. Por outro lado, está bem demonstrada a ocorrência de aumento da resistência de vias aéreas após a CEC<sup>23</sup>, como observado neste estudo. O aumento de celularidade observado no lavado broncoalveolar de pacientes submetidos à circulação extracorpórea<sup>24</sup> pode estar relacionado à resposta inflamatória.

Alguns estudos mostram que o aumento de citocinas pode ocorrer de 5 minutos a 2 horas pós CEC<sup>25</sup>. Neste estudo, a coleta da segunda amostra de soro e LBA pós-CEC geralmente antes de 2 horas pode, em alguns casos, não ter detectado o pico de aumento de citocinas.

O uso de corticosteroides em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas pode alterar as concentrações esperadas de citocinas inflamatórias e antiinflamatórias<sup>26,27</sup>. Embora a indicação de corticoterapia não seja totalmente estabelecida, admite-se que seu uso pode minimizar as alterações pós-operatórias da função pulmonar. Já se demonstrou que a metilprednisolona pode diminuir a produção de IL-6 e aumentar a produção de IL-10, embora não apresente efeitos sobre a duração da ventilação mecânica ou o tempo de internação hospitalar após cirurgia cardíaca<sup>28</sup>. Neste estudo, os pacientes receberam o corticosteroide após a indução anestésica e observou-se significativo aumento dos níveis de IL-10 ao final da cirurgia, além de correlação negativa entre os níveis dessa interleucina e a redução da complacência pulmonar. A corticoterapia pode ter contribuído para a ausência de aumento significativo da IL-1 e TNF pós-CEC. Esses resultados podem sugerir um efeito benéfico da corticoterapia sobre a função pulmonar.

Além dos corticosteroides, outros fármacos imunomoduladores como endotoxinas, anticorpos anticitocinas e antagonistas de receptores de citocinas têm sido propostos para inibir a resposta inflamatória<sup>29</sup>. O bloqueio da ação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF $\alpha$  com o uso de anticorpos monoclonais específicos pode também minimizar o efeito depressor miocárdico dessas substâncias<sup>30</sup>.

Uma limitação do estudo atual é a existência do polimorfismo genético, que determina diferentes níveis de produção de diversas citocinas após um evento desencadeante<sup>31-33</sup>. O polimorfismo presente no gene da IL-10 pode condicionar menor liberação dessa interleucina após a CEC. Em outros casos, pode haver aumento da resposta inflamatória sistêmica. O tamanho da amostra do estudo atual não levou em conta a existência desse polimorfismo e tal fator pode explicar, em parte, a alta variabilidade observada nos níveis de interleucinas. Neste estudo, não foram excluídos os pacientes que necessitaram de reposição volêmica com concentrado de hemácias e demonstrou-se que a transfusão alogênica de sangue não deleucocitado leva ao aumento de citocinas<sup>34</sup>.

Considerando-se os objetivos deste estudo, pode-se concluir que a cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea provoca aumento dos níveis de citocinas no plasma e no lavado broncoalveolar, e que há correlação entre o aumento dos níveis de citocinas e a diminuição da complacência pulmonar e entre o aumento dos níveis de citocinas e o tempo de circulação extracorpórea e cirurgia.

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Hall RI, Smith MS, Rocker G – The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*, 1997;85:766-782.
- Kollef MH, Wragge T, Pasque C – Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest*, 1995;107:1395-1401.
- Cotran RS, Kumar V, Robins SL – Inflammation and Repair, em: Cotran RS, Kumar V, Robins SL - Robbins Pathologic Basis of Disease. 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994:51-94.
- Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC – The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97:215-252.
- Gerlach H, Keh D – Sepsis in 2003: are we still in the middle of nowhere? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2004;17:97-106.
- Bennett-Guerrero E – Systemic Inflammation, em: Kaplan JA - Cardiac Anesthesia. 4<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999:297-318.
- Loisa P, Rinne T, Laine S et al. – Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:319-325.
- Brix-Christensen V – The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001;45:671-679.
- Brix-Christensen V, Vestergaard C, Chew M et al. – Plasma cytokines do not reflect expression of pro- and anti-inflammatory cytokine mRNA at organ level after cardiopulmonary bypass in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:525-531.
- Crestani B, Cornillet P, Dehoux M et al. – Alveolar type II epithelial cells produce interleukin-6 in vitro and in vivo. Regulation by alveolar macrophage secretory products. *J Clin Invest*, 1994;94:731-740.
- Friedman M, Sellke FW, Wang SY et al. – Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1994;90(5-part 2):II262-268.
- Massoudy P, Zahler S, Becker BF et al. – Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest*, 2001;119:31-36.
- Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD et al. – Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *Jama*, 1992;267:2344-2348.
- Crystal RG, Reynolds HY, Kalica AR – Bronchoalveolar lavage. The report of an international conference. *Chest*, 1986;90:122-131.

15. Crespo A, Carvalho AF - Capnografia, em: Terzi RGG – Monitorização Respiratória em UTI. São Paulo, Atheneu, 1998;283-298.
16. Shapiro SS, Wilk MB – An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 1965;52:591-611.
17. Rosner B – *Fundamentals of Biostatistics*, 2<sup>nd</sup> Ed, Massachusetts, PWS Publishers, 1986;575-579
18. Winer BJ – *Statistical Principles in Experimental Design*. 2<sup>nd</sup> Ed, New York, McGraw-Hill, 1971.
19. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF et al. – Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*, 1981;64:1227-1234.
20. Wan S, DeSmet JM, Barvais L et al. – Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996;112:806-811.
21. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL – Cytokine signaling regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med*, 2000;28(4/suppl):N3-12.
22. Prondzinsky R, Knupfer A, Loppnow H et al. – Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005;129:760-766.
23. Babik B, Asztalos T, Petak F et al. – Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2003;96:1280-1287.
24. Machado LB, Santos LM, Negri EM et al. – Broncho-alveolar lavage cellularity in patients submitted to myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass: three case reports. *Rev Bras Anestesiologia*, 2006;56:263-272.
25. Landis RC – Redefining the systemic inflammatory response. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009;13:87-94.
26. Levy JH, Tanaka KA – Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2003;75:S715-720.
27. Paparella D, Yau TM, Young E – Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002;21:232-244.
28. Fillinger MP, Rassias AJ, Guyre PM et al. – Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16:163-169.
29. Webster NR, Galley HF – Immunomodulation in the critically ill. *Br J Anaesth*, 2009;103:70-81.
30. Niemann JT, Youngquist S, Rosborough JP et al. – Infliximab attenuates early myocardial dysfunction after resuscitation in a swine cardiac arrest model. *Crit Care Med*, 2010;38:1162-1167.
31. Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A et al. – Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2003;97:944-949.
32. Galley HF, Lowe PR, Carmichael RL et al. – Genotype and interleukin-10 responses after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*, 2003;91:424-426.
33. Lin MT, Albertson TE – Genomic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Med*, 2004;32:569-579.
34. Bilgin YM, van de Watering LMG, Versteegh MIM et al. – Effects of allogeneic leukocytes in blood transfusions during cardiac surgery on inflammatory mediators and postoperative complications. *Crit Care Med*, 2010;38:546-552.

---

**Resumen:** Machado LB, Negri EM, Bonafé WW, Santos LM, Malbouisson LMS, Carmona MJC – Evaluación de los Niveles de Citocinas y de la Función Pulmonar de Pacientes Sometidos a la Cirugía Cardíaca con Circulación Extracorpórea.

**Justificativa y objetivos:** El Síndrome de la Respuesta Inflamatoria Sistémica es algo habitual en las cirugías cardíacas con circulación extracorpórea (CEC). El objetivo de este estudio fue evaluar los niveles sistémicos y pulmonares de citocinas y la correlación con la función pulmonar en los pacientes sometidos a la revascularización miocárdica (RM) con CEC.

**Métodos:** El estudio fue aprobado por la Comisión de Ética Institucional, con la evaluación de 13 pacientes sometidos a la RM con CEC. Después de la inducción anestésica al término de la CEC, se realizaron dosificaciones plasmáticas y también en el lavado broncoalveolar de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- $\alpha$ . Se evaluaron el tiempo de CEC y de cirugía, la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (GA-aO<sub>2</sub>), el *shunt* y la complacencia pulmonares. Los resultados fueron sometidos al análisis de variancia para medidas repetidas (\*p < 0,05) y al coeficiente de correlación de Spearman.

**Resultados:** Se observó un aumento en los niveles de citocinas en el plasma y en el lavado broncoalveolar después de la CEC y una relación directa entre el aumento de la IL-1 $\beta$  y la disminución de la complacencia pulmonar (p = 0,0439), como también una relación inversa entre el aumento de la IL-10 y la reducción de la complacencia (p = 0,0325). El aumento de la IL-6 tuvo una relación directa con el tiempo de CEC (p = 0,012), mientras que el aumento de la IL-8 tuvo una relación directa con el tiempo de cirugía (p < 0,0001). Los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-8 y TNF- $\alpha$  fueron mayores en el LBA con relación al plasma.

**Conclusiones:** Ocurre un aumento de los niveles de citocinas en el plasma y en el lavado broncoalveolar después de la CEC, con una correlación entre el aumento de los niveles de citocinas y el tiempo de CEC y de cirugía, y las alteraciones en la complacencia pulmonar.

**Descriptor:** CIRUGIA, Cardíaca: revascularización del miocardio; EQUIPOS, Oxigenador: circulación extracorpórea; FARMACOLOGÍA: citocinas; FISIOPATOLOGÍA: respuesta inflamatoria sistémica; TÉCNICAS DE MEDICIÓN, Testes de función pulmonar.

**Soporte Financeiro:** Fapesp, processo nº 2002/02403-0.