

# Injúria Pulmonar Pós Circulação Extracorpórea.

Stephen C. Clark

Cardiothoracic Centre, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, UK.

Publicação original: *Perfusion* 21: 225-228,2006

Tradução: Maria Helena L. Souza & Decio O. Elias, Rio de Janeiro, Brasil.

## ABSTRACT

Pulmonary injury during cardiopulmonary bypass is common as patient factors (smoking, pain, pneumonia) and the effects of cardiopulmonary bypass combine to compromise lung function after cardiac surgery. Lung injury follows the propagation of an inflammatory response involving cytokines, complement, neutrophils, monocytes, activated endothelial cells and platelets. Neutrophils sequester in the lung in response to chemotactic agents release injurious oxygen free radicals and specific enzymes resulting in widespread pulmonary injury.

To alleviate this lung injury a number of possible interventions exist. Off pump surgery may reduce the degree of systemic inflammation but respiratory impairment still occurs and the clinical advantage is uncertain. The use of leukocyte filtration can attenuate the acute inflammatory response with encouraging results. Aprotinin, Pentoxifylline, Nitric oxide, Aspirin and other agents have shown benefits in lung function after cardiopulmonary bypass induced lung injury.

Given the magnitude and diversity of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass many possible interventions exist to attenuate lung injury resulting from extracorporeal circulation. Immediate clinical benefits are likely to result from successful amelioration of the processes involved.

## RESUMO

A injúria pulmonar durante a perfusão é bastante comum, em consequência de ação de fatores ligados aos pacientes (fumo, dor, pneumonia) e dos efeitos da circulação extracorpórea combinados que comprometem as funções pulmonares após a cirurgia cardíaca. A injúria pulmonar surge em seguida à propagação de uma resposta inflamatória envolvendo citocinas, complemento, neutrófilos, monocitos, células endoteliais ativadas e plaquetas.

O sequestro de neutrófilos no pulmão em resposta aos agentes quimiotáticos, a liberação de radicais livres de oxigênio lesivos e enzimas específicas resultam em injúria pulmonar difusa.

Para minimizar essa injúria pulmonar existem várias intervenções possíveis. A cirurgia sem circulação extracorpórea pode reduzir o grau de inflamação sistêmica mas a deterioração respiratória ainda ocorre e os benefícios clínicos ainda são incertos.

O uso da filtração de leucócitos pode atenuar o quadro da resposta inflamatória aguda, com resultados encorajadores, mas ainda variáveis. A Aprotinina, a pentoxifilina, o óxido nítrico, a aspirina e outros agentes mostraram benefícios na função pulmonar, após a injúria induzida pela circulação extracorpórea.

Tendo em vista a magnitude e a diversidade da resposta inflamatória à circulação extracorpórea, há várias intervenções possíveis, para atenuar a injúria pulmonar resultante da circulação extracorpórea. Os benefícios clínicos imediatos, possivelmente resultam da melhora com sucesso, dos processos envolvidos.

*Rev Latinoamer Tecnol Extracorp XIV,1,2007*

## INTRODUÇÃO

A disfunção pulmonar é muito comum, após as cirurgias realizadas com o emprego da circulação extracorpórea (CEC). Aquela, pode se apresentar como um espectro de manifestações, desde a dispnéia pós-operatória leve até a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) em 2% dos casos que, por seu turno, aumenta a taxa de mortalidade em 50%. Até cerca de 20% dos pacientes precisaram de ventilação mecânica por mais de 48 horas após a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea [1].

É importante aceitar que a causa da falência pulmonar após as operações envolvendo o emprego da CEC é multifatorial e os fatores relacionados aos pacientes se associ-

am aos efeitos da CEC, para comprometer a função pulmonar nas primeiras fases do pós-operatório.

Indubitavelmente, pacientes que se apresentam para a cirurgia cardíaca, frequentemente são fumantes ou ex-fumantes e a prevalência da doença pulmonar obstrutiva crônica é elevada. No período pós-operatório imediato, a dor, os baixos volumes respiratórios espontâneos, a pobre expectoração e a complacência pulmonar reduzida, aumentam a injúria pulmonar causada pelos efeitos da CEC.

A injúria pulmonar causada pela CEC tem sido extensamente investigada e se manifesta por muitas características fisiológicas. É difícil separar a disfunção pulmonar causada pela CEC dos problemas inerentes aos pacientes e das consequências das grandes cirurgias e da anestesia.

Realmente, alguma deterioração da função pulmonar ocorre após qualquer modalidade de grande cirurgia, habitualmente devido às atelectasias, mas há poucas dúvidas de que a CEC produz injúria adicional [2]. O desenvolvimento das técnicas da cirurgia cardíaca sem CEC para a revascularização do miocárdio forneceu uma excelente oportunidade para o estudo do impacto da CEC sobre a função pulmonar nesse contexto.

Em pacientes operados sem o auxílio da CEC, a cascata inflamatória é, certamente, atenuada, em comparação com aqueles pacientes operados com circulação extracorpórea e, então, podemos esperar uma melhora da injúria pulmonar naqueles indivíduos. O nível de elastase neutrofílica é indubitavelmente reduzido, com hidroperóxidos lipídicos e nitrotirosinas, sugerindo níveis mais baixos de “stress” oxidativo em pacientes que são operados sem circulação extracorpórea [3].

Entretanto, ambos os grupos parecem ter níveis semelhantes de deterioração respiratória e nenhuma diferença pode ser encontrada nas pressões de oxigênio arterial-alveolar ou na fração do shunt intrapulmonar [4,5] na prática clínica, quando são diretamente comparados os pacientes com operações semelhantes, com e sem CEC.

Não parece haver nenhuma diferença no tempo de ventilação pós-operatória em pacientes com cirurgia de revascularização do miocárdio primárias, quando elas são realizadas com ou sem circulação extracorpórea [5,6]. Um número de estudos demonstrou que o benefício clínico é pequeno em relação à injúria pulmonar pós-operatória [7,8]. Apesar desta aparente semelhança em termos fisiológicos, foi demonstrado que os pacientes de alto risco submetidos à re-operações sem circulação extracorpórea são extubados mais precocemente [9].

### **Mecanismo da injúria pulmonar pós CEC**

O contato dos elementos de sangue com as superfícies artificiais das máquinas de CEC e do perfusato, ativa os neutrófilos (polimorfonucleócitos). Essa ativação é acentuada por mediadores proinflamatórios como por exemplo as IL-1, -2, -6, -8 e TNF $\alpha$  (fator alfa de necrose tumoral). O complemento (especialmente C3 e C5a), o fator de ativação plaquetária (FAP) e o LTB4 também são mediadores importantes neste processo. A participação de vários mediadores inter-relacionados é muito complexa e suas influências podem variar em diferentes circunstâncias.

As moléculas de adesão de superfícies, CD18 e CD11b nas superfícies das células dos neutrófilos, aumentadas depois da ativação e adesão dos neutrófilos por receptores específicos (ICAM-1) no endotélio pulmonar, são automaticamente reguladas pela CEC. Os neutrófilos aderem e migram para se isolar dentro do parênquima pulmonar, sob a influência da IL-8.

Os neutrófilos ativados liberam enzimas proteolíticas específicas (elastase, colagenase) e radicais livres de oxigênio, para que penetrem na circulação sistêmica e no parên-

quima pulmonar danificado localmente, através da injúria celular e tissular.

Os níveis sistêmicos de elastase neutrofílica, alcançam seu ponto mais elevado ao fim da CEC e, como tal, constitui um marcador útil de injúria pulmonar e de ativação dos neutrófilos.

A injúria pulmonar resultante detroi a ultraestrutura pulmonar, aumentando a permeabilidade endotelial dos alvéolos e levando à seqüelas funcionais.

Além do papel de mediadores inflamatórios da injúria pulmonar, existem indicações indiretas de que a isquemia pode contribuir para a injúria pulmonar após a CEC. Durante a circulação extracorpórea, o fluxo sanguíneo pulmonar limita-se ao fluxo através das artérias bronquiais e alguns estudos indicam que esse fluxo é significativamente reduzido durante a CEC [10]. Isto responde pelas características metabólicas e patológicas da isquemia pulmonar. De fato, a perfusão intermitente dos pulmões durante a CEC melhora a função pulmonar após a cirurgia [11]. Em estudos experimentais em suínos na idade neonatal, a perfusão do pulmão pela artéria pulmonar melhora o nível dos mediadores inflamatórios, sugerindo que uma resposta sistêmica aos materiais do circuito não é a única responsável pela injúria pulmonar observada.

### **Seqüelas**

A CEC causa uma redução da complacência pulmonar (estática e dinâmica) e um aumento na diferença da pressão de oxigênio alveolar e arterial. A fração Intrapulmonar de shunt e a resistência vascular pulmonar também são elevadas e existe um aumento da permeabilidade pulmonar com edema intersticial. O fator de transferência cai e o surfactante pulmonar também é afetado após a CEC [12]. O óxido nítrico exalado (NO) tem sido detectado após a CEC e parece ser o resultado da disfunção epitelial na árvore respiratória, ao invés de indicar injúria do endotélio pulmonar.

A injúria pulmonar pode ser claramente vista histologicamente como edema alveolar com extravasamento de neutrófilos. Pneumócitos e células endoteliais mostram-se necróticas e edemaciadas.

### **Métodos para a melhora da injúria**

Conforme referido anteriormente, a pergunta óbvia é, com o advento das técnicas de revascularização do miocárdio sem bomba, quanto da injúria pulmonar está diretamente relacionada à CEC? A injúria pulmonar pode ser evitada pela realização da cirurgia sem bomba?

Certamente, a resposta reduzida das citocinas na reação inflamatória foi bem demonstrada nas cirurgias sem bomba, comparada com os pacientes operados com CEC. Menos neutrófilos sequestrados nos pulmões e atenuação do stress oxidativo também foram demonstrados nesses casos, contudo, isto pode ser traduzido em alguma vantagem

clínica?

Diversos estudos clínicos foram realizados visando estudar especificamente a hemodinâmica pulmonar e as trocas de gases nas técnicas de revascularização do miocárdio sem bomba. Embora alguns resultados tenham sido contraditórios, parece que as diferenças na PaO<sub>2</sub> e na C(a-v)O<sub>2</sub>/dL de sangue não mostram nenhuma diferença significativa entre os casos realizados com e sem circulação extracorpórea, nas primeiras 24 horas depois da cirurgia. Similarmente, os índices funcionais, como o FEV<sub>1</sub> e FVC não mostram alterações estatisticamente significativas, independente das técnicas usadas para as cirurgias, nos 6 primeiros dias de pós-operatória [13]. Poderia parecer, então, que aquelas reduções significativas e clinicamente relevantes da injúria pulmonar não são necessariamente de esperar, evitando-se completamente a CEC.

A continuação de ventilação durante a CEC é outra medida simples e que se admite seja eficaz na prevenção da injúria isquêmica do pulmão. A prevenção de microateletasias parece mostrar efeitos vantajosos, mas a maioria de estudos têm concluídos que os benefícios são inconsistentes e sem melhora na resistência vascular pulmonar, na permeabilidade e na oxigenação endotelial. A adição da perfusão da artéria pulmonar pode, contudo, ter efeitos vantajosos.

A modificação do circuito extracorpóreo com o revestimento por heparina pode reduzir a ativação dos neutrófilos e baixar a liberação das citoquinas. Alguns estudos mostraram que pode haver melhoras passageiras na função do pulmão e nos shunts intrapulmonares com o revestimento dos circuitos com a heparina, mas isso parece ter pouco significado clínico, na prática.

Considerando a fisiopatologia da injúria pulmonar após a CEC, uma intervenção óbvia, capaz de melhorar a injúria seria a remoção completa dos neutrófilos do perfusato.

Os filtros depletos de leucócitos podem ser incorporados na linha arterial do circuito extracorpóreo, com as modernas telas de poliéster de 40 microns, fluxos acima de 6 L/min podem ser alcançados com 95-99% de eficiência na remoção de neutrófilos e de microagregados. Muitos estudos contraditórios, entretanto, discutem a efetividade clínica da depleção dos leucócitos para melhorar a injúria pulmonar.

Karaiskos e colaboradores compararam casos com e sem a filtração e mostrou a reduções no índice respiratório e no tempo de intubação, naqueles pacientes que usaram a filtração, mas o tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva não foi significativamente diferente [14]. Alexiou, em um estudo randomizado, mostrou uma elevação no óxido nítrico (ON) exalado, que foi melhor nos pacientes que usaram o filtro. O índice respiratório estava significativamente mais baixo no grupo de tratamento. Entretanto, o tempo de intubação e a frequência das complicações respiratórias foram semelhantes entre os grupos [15].

Outros estudos variavelmente demonstraram pequeno

Impacto [16] ou melhora modesta na função respiratória pós-operatória, pela inclusão de um filtro de leucócito no circuito extracorpóreo, de modo que o impacto dessa intervenção é menos impressionante do que poderia ser esperado, em face do conhecimento da fisiopatologia.

As intervenções farmacológicas para melhorar a injúria pulmonar tem um grande potencial e, de acordo com a nossa compreensão dos mecanismos envolvidos, existe uma quantidade de drogas que podem ser usadas, variando dos agentes que atuam em vários níveis da cascata inflamatória, até alguns agentes muito específicos que objetivam alcançar as moléculas de adesão dos neutrófilos ou a ativação seletiva dos inibidores das células endoteliais.

Está além do âmbito deste artigo cobrir todas as intervenções potenciais que tem sido objeto de investigações clínicas; entretanto, algumas são dignas de registro.

A aprotinina, bem conhecida pelo seu efeito antifibrinolítico, tem outras ações como um inibidor de proteases. Além da inibição da plasmina e da calicreína e da preservação do GPIIb, GPIIb e dos receptores de IIIa das plaquetas, a aprotinina reduz o TNF $\alpha$ , IL-6, -8 e os níveis da elastase. A regulação da adesão molecular na fase inicial da adesão dos neutrófilos no endotélio pulmonar, antes da transmigração no pulmão, é também inibida pela aprotinina. A ativação do complemento também é reduzida. É, então, razoável acreditar-se que este agente pode ter um efeito benéfico na injúria pulmonar no pós-operatório da cirurgia com CEC. Rahman e colegas, estudaram um grupo de pacientes que receberam 2 milhões de unidades de aprotinina no perfusato e examinaram os efeitos na função pulmonar, no pós-operatório imediato [17]. Os níveis de malondialdeído (MDA), os níveis de atividade da peroxidase glutathione e o número de neutrófilos nos pulmões foram examinados antes da CEC e 5 minutos após a remoção do clamp aórtico. Além disso, a diferença de oxigênio arterial e alveolar (AaDO<sub>2</sub>) também foi calculada. Houve um efeito significativo e favorável naqueles parâmetros do grupo em que foi administrada a aprotinina. No exame histopatológico foi observado, em ambos os grupos, elevação de numerosos neutrófilos no parênquima pulmonar, após a retirada do clamp aórtico. Porém, o grupo que não recebeu aprotinina teve um aumento maior. A injúria causada aos pulmões após a CEC, em relação à pentoxifilina também foi investigada.

A pentoxifilina é um derivado da metilxantene, que inibe os neutrófilos ativados pelas citoquinas e previne a degranulação e a ativação endotelial. A deformabilidade celular é acentuada, a TNF $\alpha$  e IL-1 são inibidas e a cAMP aumenta. Foi demonstrado que esses mecanismos são eficazes para melhorar a injúria da reperfusão do pulmão transplantado.

Butler e colegas investigaram um grupo de pacientes com este agente, administrando 1 mg/kg/h durante a cirurgia e não acharam diferenças na elastase neutrofilica, IL-1 ou -6. Nenhuma diferença também foi encontrada no PO<sub>2</sub>, na fase de pós operatório [18]. Contudo, um estudo de E-

ge e colaboradores, comparando os efeitos da pentoxifilina, aprotinina e placebo, mostrou diferenças 12 horas após a cirurgia, em que a pentoxifilina e a aprotinina eram igualmente eficazes [19]. Agentes mais simples como aspirina, foram examinados e os resultados obtidos foram promissores. Gerrah e colaboradores investigaram os efeitos da aspirina nos pulmões no pós-operatório imediato. O tempo de intubação foi significativamente reduzido e a PO2 do grupo foi melhor. No grupo que recebeu aspirina, o tromboxano A2 foi mais baixa. Contudo, a perda de sangue pós-operatória foi significativamente maior. Claramente, o tromboxano A2 liberado pelas plaquetas causa uma importante injúria aos pulmões, mas após a CEC, a administração de aspirina pode reduzir a injúria pulmonar, mas uma seqüela inevitável pode ser um aumento das perdas sanguíneas no pós-operatório [20].

## REFERÊNCIAS

1. Hammermeister KE, Burchfiel C, Johnson R et al. Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation*, 82(5 suppl):IV380-89,1990.
2. Taggart DP. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass [see comment]. *Ann Thorac Surg*, 56(5):1123-28,1993.
3. Matata BM, Galinanes M. Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 120(1):1-11,2000.
4. Taggart DP. Respiratory dysfunction after cardiac surgery: effects of avoiding cardiopulmonary bypass and the use of bilateral internal mammary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*, 18(1):31-37,2000.
5. Cox CM. Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg*,69(1):140-45,2000.
6. Yokoyama T. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups. *Ann Thorac Surg*,70(5):1546-50,2000.
7. Ng CS. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest*,121(4):1269-77,2002.
8. Montes FR. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative pulmonary dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*,18(6):698-703,2004.
9. Stamou SC. Beating heart versus conventional single-vessel reoperative coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg*,69(5):1383-87,2000.
10. Schlensak C. Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: a potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. *J Thorac Cardiovasc Surg*,123(6):1199-205.
11. Sievers HH. Lung protection during total cardiopulmonary bypass by isolated lung perfusion: preliminary results of a novel perfusion strategy. *Ann Thorac Surg*;74(4):1167-72;discussion 1172,2002.
12. Griese M. Cardiopulmonary bypass reduces pulmonary surfactant activity in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118(2):237-44,1999.
13. Cimen S. Daily comparison of respiratory functions between on-pump and off-pump. *Eur J Cardiothorac Surg*;23(40):589-94,2003.
14. Karaiskos TE, Palatianos GM, Triantafyllou CD et al. Clinical effectiveness of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg*;78(40):1339-44,2004.
15. Alexiou C, Tang AA, Sheppard SV et al. The effect of leucodepletion on leucocyte activation, pulmonary inflammation and respiratory index in surgery for coronary revascularization: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg*;26(20):294-300,2004.
16. Johnson D, Thomson D, Hurst T et al. Neutrophil-mediated acute lung injury after extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*;107(50):1193-202,1994.
17. Rahman A, Ustumda B, Burma O, Ozercan IH, Cekerdekci A, Bayar MK. Does aprotinin reduce lung reperfusion damage after cardiopulmonary bypass? *Eur J Cardiothorac Surg*;18(5):583-88,2000.
18. Butler J, Baigrie RJ, Canbaz S et al. Systemic inflammatory responses to cardiopulmonary bypass: a pilot study of the effects of pentoxifyline. *Respir Med*; 87(4):285-88,1993.
19. Ege T, Arar C, Canbaz S et al. The importance of aprotinin and pentoxifylline in preventing leukocyte sequestration and lung injury caused by protamina at the end of cardiopulmonary bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*;52(1):10-15, 2004.
20. Gerrah R, Elaini A, Stamler A, Smirnov A, Stoeger Z. Preoperative aspirin administration improves oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Chest*;127(5):1622-26, 2005.







