

Nilzo Augusto Mendes Ribeiro

Variáveis hemodinâmicas, gasométricas e imunomoleculares em pacientes submetidos a revascularização miocárdica com uso de azul de metileno: estudo clínico e prospectivo

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências.**

Área de Concentração: Cirurgia Torácica e
Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Noedir Antônio Groppo Stolf

**São Paulo
2004**

Nilzo Augusto Mendes Ribeiro

Variáveis hemodinâmicas, gasométricas e imunomoleculares em pacientes submetidos a revascularização miocárdica com uso de azul de metileno: estudo clínico e prospectivo

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências.**

Área de concentração: Cirurgia Torácica e
Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Noedir Antônio Groppo Stolf

São Paulo
2004

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Nilzo Augusto Mendes

Variáveis hemodinâmicas, gasométricas e imunomoleculares em pacientes submetidos a revascularização miocárdica com uso de azul de metileno : estudo clínico e prospectivo / Nilzo Augusto Mendes Ribeiro. -- São Paulo, 2004.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

Orientador: Noedir Antônio Groppo Stolf.

Descritores: 1.INFLAMAÇÃO 2.REAÇÃO DA FASE AGUDA
3.REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA 4.CITOCINAS 5.AZUL DE
METILENO 6.ESTUDOS PROSPECTIVOS

USP/FM/SBD-008/04

DEDICATÓRIAS

Ao meu Pai, Adelino Carvalho Ribeiro, facho de luz a iluminar o meu caminho.

À minha Mãe, Ana Alzira Mendes Ribeiro, ninho da minha infância.

À Ângela, minha mulher, e aos meus filhos Victor, Daniel e Christiana, companheiros de caminhada.

À Esmeralda Cruz Dias, a Mãe que a Bahia me deu.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Noedir Antonio Groppo Stolf, meu orientador, por toda a ajuda, sugestões e amizade estreitada.

Ao Prof. Dr. Luis Felipe Pinho Moreira pela disposição de sempre ajudar.

Aos Profs. Drs. Luiz Boro Puig, Fabio Biscegli Jatene e Maria José Carvalho Carmona componentes da banca julgadora do Exame de Qualificação pelas sugestões fornecidas e o carinho do trato.

Ao Prof. Dr. Alberto José da Silva Duarte, Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Responsável pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital do Coração pela ajuda na interpretação dos dados imunológicos.

Ao Prof. Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos do Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela colaboração na interpretação dos dados imunológicos.

Ao Laboratório de Patologia e Biologia Molecular da Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Bahia nas pessoas dos seus membros:

- Mitermayer Galvão Reis, Prof. Titular e Coordenador;
- Eliana Almeida G. Reis, Doutoranda da FIOCRUZ.
- Marilda Gonçalves, Pesquisadora Associada da FIOCRUZ;
- Fabio David Couto, José Pereira M. Neto e Elizangela Vitória, Doutorandos da FIOCRUZ.

À Prof. Dr^a Rita de Cássia Ribeiro Silva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, responsável pela análise estatística.

Ao Laboratório de Inflamação e Dor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo nas pessoas dos Drs. Fernando de Queiroz Cunha e Giuliana Bertozzi Francisco, responsáveis pelas dosagens de NO.

Aos Membros da nossa equipe de Cirurgia Cardiovascular no Hospital Santa Isabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia – Drs. Augusto Ferreira da Silva Jr. e Valcellos José da Cruz Vianna, Técnicos Fábio Sales Ferreira, Cleia Pereira de Jesus Santana e Daize Silva Santa Rosa e ao Doutorando Fernando Neiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Ao Corpo de Anestesiologia do Hospital Santa Isabel.

Aos médicos plantonistas e enfermagem da UTI-Cardiovascular do Hospital Santa Isabel.

À Santa Casa da Bahia nas gestões dos provedores Álvaro Lemos Conde Filho e Eduardo Meireles Valente.

Ao Hospital Santa Isabel na pessoa da Dr^a Lícia Maria Cavalcanti, Diretora Médica.

A Rodrigo Athanázio, Acadêmico de Medicina da Universidade Federal da Bahia, responsável pela computação de todos os dados deste trabalho e co-responsável pela análise estatística.

À minha secretária Syomara Marcela Conceição Chaves e Jaciara Maria de Figueredo pelas inúmeras revisões do texto e paciência.

Finalmente ao Prof. Dr. Adib Domingos Jatene, mestre e amigo, pelos ensinamentos da Cirurgia Cardíaca e amizade paternal. Pela “régua e compasso” que me forneceu para desenvolver a cirurgia cardíaca na Bahia.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIAS	I
AGRADECIMENTOS.....	II
SUMÁRIO	IV
LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS	V
LISTA DE ABREVIATURAS	VI
RESUMO	IX
ABSTRACT	XI
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
3. REVISÃO DA LITERATURA	4
4. CASUÍSTICA E METÓDOS.....	24
4.1 CASUÍSTICA.....	24
4.2 ANESTESIA.....	25
4.3 CIRCUITO DE CIRCULAÇÃO EXTRA CIROPÓREA	27
4.4 PROTEÇÃO MIOCÁRDICA.....	28
4.5 ATO CIRÚRGICO	29
4.6 COLETA DAS AMOSTRAS	30
4.7 DOSAGEM DE CITOCINAS	31
4.8 OUTRAS DETERMINAÇÕES LABORATORIAIS.....	32
4.9 DOSAGEM DE NITRATO E NITRITO	33
4.10 AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA.....	34
4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
5. RESULTADOS.....	36
6. DISCUSSÃO.....	55
7. CONCLUSÕES.....	63
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

GRÁFICO 1	42
GRÁFICO 2	42
GRÁFICO 3	45
GRÁFICO 4	45
GRÁFICO 5	48
GRÁFICO 6	48
GRÁFICO 7	49
GRÁFICO 8	49
GRÁFICO 9	50
GRÁFICO 10	51
GRÁFICO 11	51
GRÁFICO 12	52
TABELA 1	37
TABELA 2	39
TABELA 3	41
TABELA 4	43
TABELA 5	46
TABELA 6	53
TABELA 7	54

LISTA DE ABREVIATURAS

Basof – Basófilos

C3a – Fração C3 ativada do complemento

C4a – Fração C4 ativada do complemento

C5a – Fração C5 ativada do complemento

C5b9 – Fração C5 convertase

CEC – Circulação extra-corporea

cGMP – Guanosina monofosfato ciclase

DB – Diferenças de bases

DC – Débito cardíaco

DNA – Ácido desoxiribonucleico

eNOS – Óxido nítrico sintase endotelial

Eosinof – Eosinófilos

FC – Frequência cardíaca

Hb – Hemoglobina

HCO₃⁻ – Bicarbonato

Ht – Hematócrito

IFN-g – Interferon gama

IL-1 β – Interleucina 1 β

IL-2 – Interleucina 2

IL-4 – Interleucina 4

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

IL-10 - Interleucina 10

iNOS – Óxido nítrico sintase induzida

K⁺ - Potássio sérico

LPS – Lipopolisacáride

Na⁺ - Sódio sérico

nNOS – Óxido nítrico sintase neuronal

NO – Óxido nítrico

NOS – Óxido nítrico sintase

PaCO₂ – Pressão parcial arterial de CO₂

PAE – Pressão no átrio esquerdo

PAPM – Pressão arterial pulmonar média

PASD – Pressão arterial sistêmica diastólica

PASM – Pressão arterial sistêmica média

PASS – Pressão arterial sistêmica sistólica

pH – Potencial hidrogenionte

PaO₂ – Pressão parcial arterial de oxigênio

PVC – Pressão venosa central

RM – Revascularização miocárdica

RVP – Resistência vascular pulmonar

RVS – Resistência vascular sistêmica

Segment – Neutrófilos segmentados

SIRS – Síndrome da reação inflamatória sistêmica

SO₂ – Saturação de oxigênio

sTNFIIR – Receptor solúvel do fator de necrose tumoral II

TNF ∞ – Fator de necrose tumoral ∞

UTI – Unidade de terapia intensiva

RESUMO

O objetivo do presente estudo, prospectivo e randomizado, é avaliar comparativamente as respostas hemodinâmicas, laboratoriais, imunomoleculares e clínicas, em dois grupos de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica com extracorpórea utilizando-se, em um deles infusão de azul de metileno durante o período intra-operatório. As variáveis hemodinâmicas estudadas foram: FC, PAE, PVC, DC, RVS, RVP, PAPM, PASS, PASD e PASM. Os dados laboratoriais avaliados foram: gasometria arterial, creatinina, leucócitos, bastões, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos, Ht, Hb, paquetas, Na^+ e K^+ . Os marcadores imunomoleculares estudados foram: IL - 1β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 p40, $\text{TNF}\alpha$ e NO. Os dados clínicos avaliados foram: idade, sexo, raça, tabagismo, hipertensão, diabetes, angina estável, angina instável, infarto prévio, tempo de CEC, tempo de pinçamento aórtico, número de pontes realizadas, urina azulada, fezes azuladas, diarreia, náuseas, cefaléia, tontura, disúria, astenia e dispnéia. As variáveis citadas foram obtidas em todos ou em parte dos períodos seguintes: antes da indução, terceira hora, sexta hora, 24^a hora e 48^a hora

após o término da CEC. Ocorreram diferenças estatisticamente significativas na resistência vascular sistêmica, na pressão arterial sistêmica diastólica, em parte das citocinas estudadas e no óxido nítrico. A análise dos resultados mostra que no grupo que utilizou azul de metileno houve resistência vascular sistêmica mais alta no período da sexta hora de pós-operatório, menor concentração de TNF_{∞} no período da terceira e 48^a hora e menores níveis de óxido nítrico no período da sexta hora. As medidas laboratoriais foram semelhantes em ambos os grupos exceto maior número de leucócitos e neutrófilos na 48^a hora após CEC no grupo controle. Verifica-se que o azul de metileno levou a melhores condições hemodinâmicas e menores valores e alguns marcadores de resposta inflamatória sistêmica após cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extra-corpórea e não apresentou efeitos adversos importantes.

ABSTRACT

The objective of the present study, prospective and randomized, is to evaluate the hemodynamic, gasometric, immunomolecular and clinical response in two groups of patients submitted to coronary artery surgery under cardiopulmonary bypass with the use, in one of them, of methylene blue infusion during the intraoperative period. The hemodynamic variable data evaluated were: heart rate, left atrial pressure, central venous pressure, cardiac output, systemic vascular resistance, pulmonary vascular resistance, mean pulmonary artery pressure, systolic systemic arterial pressure, diastolic systemic arterial pressure and mean systemic arterial pressure. Laboratory data were: arterial gasometry, urea, creatinine, leucocytes, neutrophils, eosinophils, basophils, lymphocytes, hematocrit, hemoglobin, platelets, sodium and potassium. The immunomolecular data were: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40, TNF α and NO. The clinical data evaluated were: age, gender, race, smoking, hypertension, diabetes, stable angina, unstable angina, previous

infarction, cardiopulmonary bypass duration, aortic cross-clamp time, graft number, bluish urine, bluish feces, diarrhea, nausea, headache, dizziness, dysuria, tiredness and dyspnea. All the data were obtained, in all or part of the following periods: before the anesthesia and at the third, sixth, 24th and 48th hour after the end of the cardiopulmonary bypass. Statistically significant differences occurred in the systemic vascular resistance, diastolic systemic arterial pressure and in part of the evaluated cytokines, as well as with the nitric oxide. The analysis of the results show that, in the methylene blue patients group, the systemic vascular resistance was higher at the sixth hour, lower concentrations of TNF α at the third and at the 48th hour and lower levels of NO at the 6th hour. The laboratorial data were similar in the two groups, except for the number of leucocytes and neutrophils were higher in the control group at the 48th hour after the end of the cardiopulmonary bypass. The gasometric data showed no difference between the groups. It was verified that the methylene blue has induced better hemodynamic conditions and lower levels of part of markers of SIRS after coronary artery surgery under cardiopulmonary bypass and no significant deleterious side effects.

1. INTRODUÇÃO

A utilização de circulação extra-córporea em cirurgia cardíaca induz alterações inflamatórias conhecidas desde o início dos anos 70 conforme relato de PARKER et al. (1972).

Diminuição na resistência vascular sistêmica e hipotensão arterial foi denominada por GOMES et al. (1994) como síndrome vasoplégica mantendo correlação com a SIRS.

Trabalhos recentes – ANDRADE et al. (1996), YIU et al. (1999), PAGNI et al. (2000), KOFIDIS et al. (2001), KOELZOW et al. (2002) e GRAYLING et al. (2003) tem mostrado que a infusão de azul de metileno melhora as condições da resistência vascular sistêmica e pressão arterial diminuindo e até abolindo as necessidades do uso de catecolaminas.

SALARIS et al. (1991) relatam a eficácia do azul de metileno na prevenção do dano dos radicais livres aos tecidos do fígado e rins num modelo in vitro de isquemia / reoxigenação.

Existindo, conforme FINKEL et al. (1992), uma correlação moduladora entre citocinas e óxido nítrico e sendo o azul de metileno um bloqueador da produção de óxido nítrico, conforme MAYER et al.

(1993), levanta-se a possibilidade de utilização dessa substância para prevenir a SIRS em cirurgia com CEC.

2. OBJETIVOS

Estudar em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com CEC, separados em dois grupos, um que recebeu AM e outro que não:

1. A resposta inflamatória sistêmica através a determinação de interleucinas e óxido nítrico;
2. As condições hemodinâmicas e laboratoriais.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Vários efeitos deletérios tem sido atribuídos à circulação extra corpórea em cirurgia cardiovascular. Desde os trabalhos de PARKER et al. (1972), no início dos anos 70, são conhecidas e valorizadas as alterações inflamatórias

A síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) foi denominada pelo American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine em 1992 como o quadro clínico com a presença de duas ou mais das seguintes condições conforme BONE et al. (1992).

- Temperatura maior que 38°C;
- Frequência cardíaca maior que 90bpm;
- Frequência respiratória maior que 20 incursões por minuto ou PaCO₂ < que 32mmHg;
- Leucometria maior que 12.000/mm³ ou menor que 4.000/mm³ ou bastões em porcentagem maior que 10% dos neutrófilos.

TAYLOR (1996) relata que esta resposta inflamatória estaria presente em todos os pacientes submetidos a CEC com severidade variável.

Assim é que nos últimos 30 anos, trabalhos têm mostrado a correlação estreita entre CEC e SIRS.

CHENOWETH et al. (1981) após observarem a ativação do complemento em adultos submetidos à circulação extra-corpórea concluíam que os mediadores inflamatórios derivados do complemento C3a e C5a produzidos durante a circulação extra-copórea podem contribuir para a patogênese da chamada “ Síndrome pós-bomba” ou “Síndrome pós-perfusão”. Esta denominação foi utilizada por KIRKLIN (1980) para relacionar:

- Aumento da permeabilidade capilar
- Acúmulo de líquido intersticial
- Leucocitose
- Febre
- Disfunção de vários órgãos principalmente pulmões, rins e SNC.

CREMER et al. (1996) relatam a associação de instabilidade hiperdinâmica pós-operatória em cirurgia cardíaca com o aumento significativo dos níveis de IL-6.

EDMUNDS (1998) relata as alterações das substâncias vasoativas e inflamatórias durante a CEC entre as quais são citados as citocinas e o óxido nítrico. Estas substâncias produzem edema, hipocontratilidade miocárdica e mudança da resistência vascular sistêmica. Sugere que a inibição da resposta inflamatória terá provavelmente mais sucesso que o revestimento dos circuitos artificiais.

No entanto, BRETT et al. (1998) relatam que em um grupo de 11 pacientes submetidos a revascularização miocárdica, as mieloperoxidases aumentaram significativamente. Não ocorreu aumento das concentrações plasmáticas de nitratos/nitritos bem como do NO concluindo que a cirurgia cardíaca com CEC induz uma SIRS demonstrável mas, que esta resposta não foi associada com o aumento da produção de NO.

Nos últimos 10 anos vários trabalhos têm mostrado a relação entre citocinas, NO e SIRS. FINKEL et al.(1992) relatam a mediação pelo NO dos efeitos inotrópicos negativos das citocinas enquanto que DOWNING

et al. (1992) relatam não existirem evidências diretas de que a CEC altera a produção de NO.

STEINBERG et al. (1993) mediram os níveis de IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6 e TNF α em pacientes operados com circuitos de CEC revestidos com heparina contra circuitos clássicos não revestidos e concluíram não existir correlação estatisticamente significativa entre as variáveis hemodinâmicas e função pulmonar bem como nos níveis de complemento, interleucinas e TNF α .

HENNEIN et al. (1994) fizeram determinações de IL-6, IL-8 e TNF α em 22 pacientes submetidos à RM com CEC concluindo que estes marcadores estavam significativamente mais elevados ao término da CEC se comparados aos controles pré - CEC. Sugerem que entre as opções de tratamento da SIRS a regulação da óxido nítrico sintase poderia atuar no seu controle. Na análise multivariada, o tempo de pinçamento de aorta foi preditor independente dos níveis de citocinas pós-operatórias.

CREMER et al. (1996) comparam as dosagens de IL-6, IL-8, TNF α , elastase, endotoxina, E-selectina solúvel e molécula solúvel de adesão intercelular, neopterina, leucócitos, lactato e dosagem

microbiológica em dois grupos de dez pacientes. O grupo I apresentava alteração circulatória hiperdinâmica e o grupo II apresentava condições hemodinâmicas estáveis.

Aumentos significativos ocorriam nas dosagens de IL-6 do grupo I. No grupo II, embora também ocorressem aumentos dos outros marcadores, estes aumentos não mostraram diferenças significativas.

HAYASHI et al. (2000) estudam o efeito do bloqueio da P-selectina por anticorpo monoclonal em ratos submetidos a CEC e observaram que no grupo tratado a P-selectina, NO, IL-6 e IL-8 melhoram de modo significativo 3 horas após a CEC. Sugerem que a P-selectina pode contribuir para o aumento da SIRS pós-CEC em associação com a produção do NO. Consideram que anticorpos monoclonais anti P-selectina podem ser promissores no tratamento da SIRS.

HAYASHI et al. (2001) compararam os níveis da IL-6, IL-8 e índice respiratório em dois grupos de dez ratos num dos quais bloqueia o iNOS com aminoguanidina e conclui que neste grupo 3 horas após o término da CEC estes parâmetros estavam significativamente maiores.

Sugerem que a produção de NO a partir do iNOS possa ser uma resposta adaptativa para atenuar a SIRS induzida pela CEC.

A Síndrome Vasoplégica caracterizada por hipotensão arterial, diminuição importante da resistência vascular sistêmica, pré-carga normal e débito cardíaco normal ou elevado descrita por Gomes et al. (1994) tem sido relacionada a SIRS. Graus variáveis de gravidade desta entidade clínica necessitam de maiores quantidades de vasopressores até o seu controle de acordo com GOMES et al. (1996).

ANDRADE et al. (1996) relatam a experiência em seis pacientes tratados com azul de metileno na síndrome vasoplégica após cirurgia cardíaca mostrando a diminuição significativa da necessidade do uso de catecolaminas. Como a vasoplegia ocorreu em um paciente operado sem CEC levantam a possibilidade de que o aumento do NO não seja unicamente relacionado à utilização da CEC.

HOLMES (2002) estudou o comportamento do $TNF\alpha$, IL-6, IL-8, elastase, histamina, C5a, C3a antes, durante e após cirurgia cardíaca mostra que os níveis de IL-6, IL-8 e C3a elevados tem correlação com mau prognóstico enquanto que os níveis de $TNF\alpha$, histamina e C5a não o

foram. Conclui que a magnitude da resposta inflamatória influencia negativamente a evolução clínica.

Várias têm sido as alternativas terapêuticas para tratar a SIRS e/ou preveni-la.

O uso de corticóides tem sido relatado na literatura como a droga de escolha em relação à SIRS. Relato de BRASIL (1999) estudando 30 pacientes em 15 dos quais foi utilizado metilprednisolona e 15 como controle conclui que:

- A metilprednisolona inibiu significativamente a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF α e IL-6);
- Os efeitos sistêmicos adversos decorrentes da SIRS induzida pela CEC foram atenuados com o uso de corticóides;
- Como TNF α e IL-6 desempenham papel importante na fisiopatologia da SIRS induzida pela CEC, sugere que a diminuição dessas citocinas contribui para minimizar esta resposta.

BRASIL et al. (1998) relatam a resposta inflamatória após revascularização miocárdica com e sem circulação extracorpórea com vantagem para a não utilização da CEC pois a resposta inflamatória é

menor. Outros relatos da literatura, no entanto, não encontraram diferenças significativas entre os dois tipos de procedimentos.

DIEGELER et al (2000) compararam três grupos de pacientes – esternotomia com CEC, esternotomia sem CEC e toracotomia esquerda sem CEC dosando os níveis de $TNF\alpha$, IL-6, IL-8 e IL-10 em nove momentos diferentes – antes, durante e após a cirurgia concluindo que não ocorreram diferenças significativas em quaisquer dos parâmetros avaliados com relação à técnica utilizada.

A ultrafiltração venosa como tentativa de diminuição dos marcadores de SIRS, em trabalho de tese recente de OLIVEIRA (2001) permitiu concluir que:

- Não houve redução da concentração plasmática de IL-6, IL-8, $TNF\alpha$, C3a e C5a no grupo submetido a ultrafiltração quando comparada ao grupo em que não foi utilizada.
- As concentrações de IL-6, IL-8, C3a e C5a encontradas no líquido ultrafiltrado não demonstravam filtração significativa, enquanto que o valor da concentração de $TNF\alpha$ no líquido filtrado foi semelhante ao da concentração plasmática.

Os resultados com o revestimento dos circuitos artificiais com heparina tem mostrado resultados conflitantes.

Assim é que ALDEA et al. (2002) mostram que os melhores resultados em termos de dosagens dos marcadores de inflamação ocorrem quando o sangue aspirado para a cardiotoria é desprezado e se utiliza circuito revestido. No entanto frisam que pesquisas futuras são necessárias para elucidar tal mecanismo.

Outra área de estudo para tratamento da SIRS tem sido o uso de agentes farmacológicos. Entre estes a aprotinina, tem sido utilizada e ENGLBERGER et al. (2002) com baixa dose dessa droga em um grupo de 15 pacientes quando comparado a outro grupo de 14 pacientes controle inferem que os marcadores IL-6, sTNF-IIR, SC5b-9 e lactoferrina não diferiram significativamente assim como as medidas de coagulação e fibrinopeptídeoA. Concluíram que aprotinina em baixas doses não inibe a SIRS, mas melhora a hemostasia. A influência de altas doses de aprotinina necessita ser melhor investigada.

A pentoxifilina, um derivado da metilxantina com propriedades reológicas e imunomoduladoras, foi utilizada por BOLDT et al. (2001), em pacientes com idade maior que 80 anos. Foram dois grupos de 15

pacientes num dos quais foi utilizada a pentoxifilina - após a indução anestésica um bolo de 300mg seguido de infusão contínua de $1.5\text{mg/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ até o 2º dia de pós-operatório. As dosagens de elastase, IL-6, proteínaC, IL-8 e IL-10 e número de leucócitos foram significativamente menores no grupo tratado.

Outra terapêutica farmacológica tentada experimentalmente em modelo simulado da CEC é relatada por FUNG et al. (2001), com a utilização de anticorpo antifator D monoclonal concluíram que o anticorpo monoclonal é efetivo na inibição da ativação do complemento, neutrófilos e plaquetas. Sugerem que o bloqueio do fator D pode ser útil na redução da SIRS.

Desde o início da década passada, o azul de metileno tem sido mencionado em trabalhos de lesão induzida pelo fenômeno da isquemia / reperfusão e vasodilatação sistêmica com hipotensão significativa não responsiva às catecolaminas, com resultados animadores.

SALARIS et al. (1991) relatam que o AM é efetivo na dosagem de 2 a 5mg/kg na prevenção do dano dos radicais livres ao fígado e rins num modelo in vitro de isquemia e reperfusão.

SCHNEIDER et al. (1992) relatam o tratamento de dois pacientes com quadro de choque séptico hiperdinâmico com AM intravenoso, conseguindo reverter o quadro hemodinâmico e mencionando a possível correlação entre vasodilatação, choque, óxido nítrico e azul de metileno.

MAYER et al. (1993) relatam que o AM age como inibidor direto da NO sintase sendo inibidor menos específico e potente da guanilato ciclase.

PAYA et al. (1993) mostraram que administração de AM é capaz de restaurar não só o nível vascular de GMP cíclico como resposta pressórica à noradrenalina quando comparados aos níveis de controle em ratos tratados com LPS.

KEANEY et al. (1994) estudando a resposta ao AM em coelhos em choque induzido por LPS, concluíram que o AM produz aumento dose dependente da pressão arterial média e normalização do NO plasmático.

DAEMEN-GUBBELS et al. (1995) relatam o tratamento de nove pacientes em choque séptico com a infusão de AM ocorrendo aumento da pressão arterial e oxigenação associado à diminuição da complacência arterial e aumento da função miocárdica.

PREISER et al. (1995) trataram 14 pacientes em choque séptico utilizando AM na dose de 2mg/kg obtendo melhora significativa da pressão arterial sistêmica. Pressão arterial pulmonar, pressão de enchimento, débito cardíaco, oferta de oxigênio e consumo de oxigênio não foram significativamente afetadas. Efeitos colaterais adversos não foram observados. Sugere que infusões mais prolongadas, como alternativa ao uso de vasopressores, merecem ser investigadas.

EVORA et al. (1997) propõem o AM como alternativa terapêutica no choque anafilático ao tratar três pacientes nos quais epinefrina e corticóide não tinham conseguido reverter o colapso cardíaco, urticária e angioedema.

WEINGARTNER et al. (1999) estudaram os efeitos agudos da infusão de AM na dose de 4mg/kg durante uma hora em 10 pacientes em choque séptico severo. Ocorreu aumento significativo da pressão arterial média, do índice de resistência vascular sistêmica, e do índice de trabalho ventricular esquerdo. No entanto, o aumento significativo no tonus vascular pulmonar e a deterioração nas trocas gasosas, tornam necessários estudos em relação à função pulmonar.

YIU et al. (1999) relatam o uso de AM na dose de 2mg/kg durante 20min para reverter o quadro de resistência vascular sistêmica baixa com débito cardíaco elevado apesar da utilização de epinefrina e nor-epinefrina. A nor-epinefrina foi suspensa após uma hora do uso do AM. Não houve necessidade de nova dose de AM. Levantam a possibilidade da ativação da produção de óxido nítrico como resultante de insulto pró-inflamatório.

PAGNI et al. (2000) relatam o caso de paciente que após 11 horas de CEC com disfunção biventricular e resposta inflamatória, no qual a infusão de AM na dose de 2mg/kg em 30min permitiu a suspensão de nor-epinefrina e a substancial diminuição das necessidades de epinefrina.

KOFIDIS et al. (2001) relatam a reversão de severa vasoplegia com dose única de AM após transplante cardíaco. Acreditam que o AM merece maiores estudos pois evita os efeitos das catecolaminas prevenindo possível má-perfusão.

EVORA (2002) sugere que o AM deveria ser a droga de escolha para o tratamento da vasoplegia decorrente da utilização da CEC e do choque anafilático.

KOELZOW et al. (2002) relatam o efeito do AM nas alterações hemodinâmicas durante a lesão de isquemia e reperfusão no transplante ortotópico de fígado. Um grupo de 36 pacientes submetidos a transplante de fígado foi randomizado para receber 1,5mg/kg em dose única pré-reperfusão do enxerto e solução salina. Amostras de sangue foram analisadas para lactato arterial, 3', 5' monofosfato cíclico e nitrito/nitrato plasmático. O grupo de AM mostrou pressão arterial média mais elevada ($p=0,035$), maior índice cardíaco ($p=0,04$) e menor necessidade de epinefrina ($p=0,02$). Não ocorreram diferenças na resistência vascular sistêmica e pressão venosa central. Na presença de AM ocorreu uma redução no 3', 5'-monofosfato cíclico ($p<0,001$) mas não nos nitritos plasmáticos. Concluem que os resultados são promissores embora estudos com maior número de casos sejam necessários para que o AM seja recomendado para uso de rotina.

WEINBROUM et al. (2002) em trabalho com ratos submetidos a pinçamento/despinçamento da artéria mesentérica superior com infusão peritoneal e traqueal de diferentes doses de AM 10min antes da retirada da pinça, mostram que a ação estabilizadora hemodinâmica é dose dependente com melhores resultados na dosagem de 6 e 20mg/kg.

GRAYLING et al. (2003) relatam o uso de AM na dose de 2mg/kg adicionado ao perfusato da CEC em paciente de 72 anos com endocardite da valva aórtica pressão arterial de 100/22 mmHg, DC de 6L/min e RVS de 550 dynas. s/cm^{-5} e que submetido a cirurgia de dupla troca valvar mostrava no pós operatório imediato pressão arterial de 118/54mmHg, FC de 103bpm em ritmo sinusal, DC de 3,3L/min e RVS de 1600 dynas. s/cm^{-5} utilizando-se dopamina 4,2 μ g/kg/min e AM 0,5mg/kg/hora sendo que o AM foi descontinuado aos 30min após o término da CEC. Efeitos colaterais como isquemia ou arritmias não foram detectados.

As citocinas são moléculas polipeptídicas ou glicopeptídicas com peso molecular entre 8 e 40 Kdaltons. Elas agem em baixas concentrações como mediadores essenciais da infecção e reações imunoinflamatórias. A maioria das citocinas age localmente, mas algumas delas agem de forma sistêmica como hormônios. Por exemplo, TNF α e IL-1 β exercem papel importante na função endotelial, na estabilidade do trombo sanguíneo afetando pequenas artérias pela indução e síntese de óxido nítrico (NO) e óxido nítrico síntase induzida (iNOS), com seu efeito vasodilatador. Além disso, as citocinas têm um papel importante na diferenciação e regulação da resposta imune.

O NO é um radical livre, sintetizado a partir do grupo guanidino da L-arginina por enzimas denominadas óxido nítrico sintases (NOS). Estas existem em três isoformas: duas constitutivas (endotelial e neuronal, eNOS e nNOS, respectivamente) e uma induzida (iNOS). Esta última se expressa em células, tecido e sistemas. No entanto, quando NO é produzido em pequenas concentrações as moléculas apresentam ações fisiológicas múltiplas, dentre estas as de neurotransmissão e vasodilatação através do cGMP (guanosina monofosfato ciclase). O NO tem influência no processo inflamatório com alguns efeitos característicos, incluindo microbiostase, inibição da agregação plaquetária e adesão dos leucócitos entre outros.

DAVIES et al. (1995) mostraram que a maior toxicidade do NO deve-se a reação com os íons superóxido (O_2^-), formando um agente altamente tóxico e oxidante o peroxinitrito ($ONOO^-$), que pode ser protonado a ácido peroxinitroso ($ONOOH$) dissociando-se homoliticamente ou heteroliticamente, em dióxido de nitrogênio (NO_2) e radical hidroxila (OH ou OH^-) e íon NO_2^+ , respectivamente. COOKE et al. (1997) demonstraram que o aumento na produção destes radicais oxidam lipoproteínas e membranas lipídicas, alteram o estado redox do

endotélio aumentando a adesão celular, colaborando deste modo, na patogenia de diversas enfermidades (arteriosclerose, hipertensão, vasoespasmo, sepsis, complicações vasculares da diabetes, síndrome de isquemia-reperfusão e inflamações). No tecido pulmonar o NO pode levar à formação de peroxinitrito que também é produzido a partir de mediadores da inflamação e podendo ter efeito nocivo neste tecido conforme relato de SUNDARAM et al. (1996). ROYALL et al. (1995) relatam que no intestino a liberação do NO em excesso acarreta uma hiperemia da mucosa e quebra da barreira, propiciando a translocação bacteriana que pode induzir a um processo séptico. O uso de inibidores da iNOS melhora a disfunção da barreira e a permeabilidade anormal do intestino de acordo com relatos de ROYALL et al. (1995) e BRADY et al. (1992). SUNDARAM et al. (1996) e BRADY et al. (1992) demonstraram que a produção de óxido nítrico tem sido implicada na depressão miocárdica induzida por endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias.

Ainda que o NO seja um importante modulador da resposta imune, sua exata função na defesa contra infecções não específicas ainda é desconhecida. FIELD et al. (2000) postulam que o NO bloqueia reações metabólicas adversas, através da inibição da síntese de DNA, ou pela

combinação com espécies reativas de oxigênio. Células do sangue periférico (monócitos, macrófagos, neutrófilos e células de Kupffer) são capazes de sintetizar grandes quantidades de NO (com funções citotóxicas mediadas por citocinas específicas IFN- γ , IL-1 β , TNF α) ou endotoxinas lipossacarídeos conforme relato de FARRELL (1996) e WITTE et al. (2002). Também a atividade imunobiológica do NO contra infecções parasitárias tais como a *Leishmania* sp, *Trypanosoma Cruzi* e replicação de vírus in vitro é possível de acordo com ZIDEK et al. (1998). ZHANG et al. (2000) relatam que durante a inflamação, a liberação controlada desses moduladores inflamatórios é benéfica. No entanto, uma produção excessiva de tais mediadores pode ser deletéria.

A ativação exacerbada dos macrófagos é inibida pela espermina que desta forma limita a extensão da inflamação conforme ZHANG et al (2000). Estudos realizados por THIMERMANN et al (1990), KILBOURN et al. (1990), PREISER et al. (1994), MEYER et al. (1992) em animais sépticos mostram que a inibição da síntese de NO foi benéfica, uma vez que preveniu, corrigiu a hipotensão, ou restaurou um estado de pré-choque. Tentativas relatadas por ANDRESEN et al. (1998) e NAVA et al. (1991) tem sido realizadas no intuito de melhorar a

recuperação dos pacientes com quadro séptico através do bloqueio da liberação de NO. Neste sentido KLABUNDE et al. (1991), WRIGHT et al. (1992) e NAVA et al. (1991) tem mencionado, dentre outros inibidores, o azul de metileno que bloqueia a guanilato ciclase, impedindo a formação de NO e portanto, inibindo os efeitos hemodinâmicos sem complicações ou efeitos colaterais. Além disso, a administração do azul de metileno não tem mostrado reações adversas como relatam PREISER et al. (1995) e MONCADA et al. (1991), embora ainda não estejam totalmente elucidados os mecanismos moleculares e imunológicos.

STEINBERG et al. (1993) demonstraram que os níveis de secreção de IL-6 e IL-8 aumentam após o término da (CEC) com um pico de elevação destas na 3^a hora bem como aumento de C3a, C4a, e C5b-9. O aumento de IL-6, IL-8 e C3a relaciona-se com o aumento da morbidade e mortalidade. O NO é uma das muitas substâncias vasoativas alteradas durante a CEC e está elevado nos estados de inflamação, infecção e vasoplegia. ANDRESEN et al. (1998), BOOK et al. (1995) e DE BELDER et al. (1995) relatam que, no miocárdio, o NO provoca hipocontratibilidade que é revertida quando se inibe a iNOS. O azul de

metileno tem sido utilizado em diversos procedimentos cirúrgicos conforme relato de ANDRESEN et al. (1998), BARBER et al (1995), PAGNI et al (2000) e KOELZOW et al. (2002), e clínicos conforme relatados por CANTO et al. (1996) e MARTINEZ-PORTILLO et al. (2001), uma vez que possui ação anti-séptica e propriedade oxiredutora dose-dependente. A administração do azul de metileno em concentrações elevadas pode ser utilizado no tratamento da cianose causada pela metamoglobinemia, anormalidades cardiovasculares, tais como, hipotensão e/ou disritimia. Pode ser administrado tanto por via oral como intravenosa. Administrado por via oral é absorvido no intestino e reduzido à azul de leucometileno, sendo excretado na urina. Como o azul de metileno bloqueia o cGMP, reduzindo a produção de NO, poderia diminuir a produção de citocinas pro-inflamatórias, diminuindo a SIRS .

Níveis elevados de citocinas tanto pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL8 e TNF α) como anti-inflamatórias (IL-10, IL-12p40) tem sido demonstradas na SIRS provocada pela CEC conforme HAEFFNER-CAVAILLON et al. (1989), FRERING et al. (1994), BRASIL et al. (1996).

4. CASUÍSTICA e MÉTODOS

4.1. Casuística

Foram estudados prospectivamente 60 pacientes adultos portadores de doença obstrutiva coronária isolada com critérios para cirurgia de revascularização miocárdica e operados em caráter eletivo no Hospital Santa Isabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia. Os pacientes foram separados em dois grupos de 30, através randomização, sendo que em um deles se utilizou azul de metileno (grupo experimento) e no outro não (grupo controle).

4.1.1. Critério de Exclusão

Níveis anormais da enzima glicose-6 fosfato desidrogenase(G6PD) determinada através método de triagem de BREWER e cuja deficiência pode ser agravada pela utilização do azul de metileno segundo Mansouri et al. (1993) e Caudill et al. (1990), foi critério de exclusão.

4.1.2. Termo de Consentimento

O protocolo da investigação era apresentado ao paciente juntamente com um familiar solicitando o consentimento para sua inclusão no estudo. Documentalmente o paciente assinava termo de consentimento previamente aprovado pelo Conselho de Ética do Hospital Santa Isabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo de Pesquisa nº 362/01).

4.2. Anestesia

Quando da chegada ao Centro Cirúrgico, sem o uso de drogas pré-anestésicas, todos os pacientes eram monitorados com ECG com equipamento DX2010Dixtal, punção de veia subclávia sob anestesia local, introdução de cateter de Swan Ganz de termodiluição VIP Plus da Edwards Lifesciences e conexão a sistema de monitorização DX 2010 Dixtal devidamente calibrados e introdução de cateter na artéria radial para monitorização pressórica e coleta de amostra de sangue.

Após medida dos parâmetros hemodinâmicos, iniciava-se a infusão de azul de metileno conforme randomização, na dosagem de 2mg/kg de

peso diluído em solução de glicose a 5% durante 6 horas (ampolas de 5ml a 1% - Farmácia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

A indução anestésica foi realizada com midazolam 0,2mg/kg, sufentanil 1µg/kg e brometo de pancurônio 0,1mg/kg por via venosa. Após intubação traqueal e conexão a ventilador Takaoka, a veia subclávia contralateral ao Swan Ganz era cateterizada para infusão de líquidos. A manutenção da anestesia era feita com sevoflurano a 1% por via inalatória durante a CEC.

Antibioticoterapia foi realizada conforme normas da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Santa Isabel com cefalotina 2g EV logo após indução e 1g EV a cada 2 horas de cirurgia. Metilprednisolona 30mg/kg era infundida em bolo como rotina até o limite de 2g.

4.3. Circuito de Circulação Extracorpórea

Foram utilizados circuitos de circulação extracorpórea com oxigenadores de membrana de procedência Baxter-Macchi e Medtronic lavados com 1500ml de soro fisiológico com 10ml de AM à 1%.

A anticoagulação sistêmica era feita com heparina na dose de 3mg/kg. Canulação da aorta ascendente para o retorno arterial e da aurícula direita com cânula única cavoatrial para drenagem venosa.

Iniciada a CEC procurava-se manter as condições hemodinâmicas com a utilização de catecolaminas, se necessário, para manter pressão arterial média superior a 60mmHg.

A composição do perfusato dependia do limite de hemodiluição possível não se permitindo hematócrito abaixo de 30%, utilizando-se Adrenoplasma (1000ml de amido hidroxietílico composto expensor plasmático com peso molecular de 450.000), 100ml de albumina a 20% e sangue para se obter hematócrito final $\geq 30\%$.

A temperatura era monitorada com termistor no orofaringe baixando-se a temperatura à 32°C.

4.4. Proteção miocárdica

Em todos os pacientes foi utilizada cardioplegia sanguínea anterógrada, intermitente e normotérmica na proporção de três partes de sangue para uma de solução cardioplégica.

A composição da solução indutora de cardioplegia era composta de:

- Ringer lactato ----- 300ml
- Cloreto de potássio 10% ----- 36ml
- Bicarbonato de sódio 10% ----- 90ml
- Mononitrato de isosorbida -----10mg

Imediatamente antes da liberação da pinça da aorta uma solução de reperfusão era injetada na raiz da aorta com a seguinte composição:

- Ringer lactato ----- 300ml
- Cloreto de potássio 10% ----- 9ml
- Bicarbonato de sódio 10%----- 90ml

Esta perfusão era mantida até início dos batimentos ou fibrilação ventricular revertida com cardioversão caso não ocorresse reversão espontânea.

Após normalização dos parâmetros eletrocardiográficos, hemodinâmicos e de temperatura, a CEC era interrompida neutralizando-

se a heparina com infusão lenta de protamina, na proporção de 1:1, na raiz da aorta.

4.5. Ato Cirúrgico

Todos os pacientes foram operados por dois dos cirurgiões da equipe mantendo-se toda a sequência de técnica cirúrgica de rotina.

A sequência utilizada foi:

- Canulação da aorta ascendente;
- Canulação única em átrio direito;
- Pinçamento da aorta;
- Infusão da solução cardioplégica indutora
- Arteriotomia coronária;
- Interrupção da solução cardioplégica;
- Confeção da anastomose safeno-coronária com fio 7-0 único iniciando-se pelo ângulo proximal;
- Medição e posicionamento do enxerto na aorta utilizando-se a solução cardioplégica injetada no enxerto venoso;
- Anastomose da safena na aorta com fio único 6-0 ou 7-0;

- Realização da anastomose da artéria mamária na artéria coronária;
- Terminadas todas as anastomoses inicia-se a infusão da solução de reperfusão;
- Liberação da pinça da aorta.

4.6. Coleta das amostras de sangue e determinações laboratórias

Foram feitas coletas em cinco momentos diferentes:

Tempo 0 – prévio à indução anestésica

Tempo 3 – na 3ª hora após término da CEC

Tempo 6 – na 6ª hora após término da CEC

Tempo 24- na 24ª hora após término da CEC

Tempo 48 – na 48ª hora após término da CEC

Após retirada de seis ml de sangue através do cateter previamente instalado, as amostras eram colocadas em tubos Venoject Terumo com EDTA (K3) e BD Vacutainer Z, preanalytical solutions. Os tubos eram acondicionados em caixa de isopor com gelo e transportados ao Laboratório de Patologia e Biologia Molecular da Fundação Osvaldo Cruz - Bahia e Laboratório de Inflamação e Dor da Faculdade de

Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo onde foram feitas as dosagens de NO.

Todos as outras dosagens foram realizadas nos equipamentos do Laboratório do Hospital Santa Isabel – Hitachi 912, Roche, AVL – Omni, Roche e Radiometer ABL 700, Radiometer.

4.7. Dosagem de citocinas

Foram realizadas pelo método de ELISA no soro dos pacientes as dosagens das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40 e TNF α de acordo com as instruções do KIT (DUOSET/R&d). Para IL-10, foram utilizados anticorpos da PharMingen. 100 μ L/poço do anticorpo de captura (2 μ g/ml) em tampão carbonato pH 9.5 foi incubado com as amostras em placas de 96 poços de fundo chato a 4°C durante a noite. Após a incubação as placas foram lavadas quatro vezes com PBS contendo Tween-20 (PBS-T) a 0.05%, bloqueadas com 200 μ l de PBS-10% de soro fetal bovino para a retirada do excesso de anticorpos e incubadas por uma hora a temperatura ambiente. Posteriormente foram lavadas três vezes com PBS-t e em seguida adicionadas as amostras de soro e o recombinante de citocina (para a curva padrão em diluição

seriada de concentrações previamente definidas, em duplicatas) em cada poço e incubadas por duas horas à temperatura ambiente. As placas foram novamente lavadas cinco vezes com PBS-T e adicionados 100µl/poço de anticorpos anti-citocinas marcados com biotina e streptavidina conjugada com peroxidase. As placas foram incubadas por uma hora à temperatura ambiente e finalmente lavadas sete vezes com PBS-T. Em seguida foi adicionado 100µl/poço do substrato TMB 1:1 para revelação. A reação foi interrompida usando 50µl/poço de ácido fosfórico (1,5M), e lida em 450 nm em um leitor de ELISA (Molecular Devices) utilizando o programa software SOFTMAX.

4.8. Outras determinações laboratoriais

Foram dosados, determinados ou contados: creatinina, número de leucócitos, bastões, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e linfócitos, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, sódio, potássio, pH, PaO₂, SO₂, DB e HCO₃. Estas dosagens foram realizadas nos equipamentos convencionais do Laboratório do Hospital Santa Isabel.

4.9. Dosagem de Nitrato e Nitrito

A determinação da concentração do óxido nítrico (NO) no soro foi determinada, através da medida do Nitrato e Nitrito utilizando uma enzima nitrato redutase de *Aspergillus*. O nitrato foi reduzido e dosado na forma de nitrito. A produção de NO foi fundamentada na determinação colorimétrica de nitrito com a reação de Griess. A curva padrão (200 μM) utilizada contendo a solução de 0,1M de nitrito de sódio (NaNO_2) (Sigma, S-2252) seguida de diluição seriada (1:2) distribuídos em duplicatas, 40 μL em placas de 96 poços. O mesmo volume de 40 μl foi distribuído para as amostras de soro. O soro foi incubado durante a noite a 37 °C em uma mistura contendo 10 μL de NADPH (5mg/ mL), 10 μL de Tampão KH_2PO_4 (0.5 M pH: 7.5), 10 μL da enzima Nitrato Reductase (10U/500 μL) e H_2O para a conversão do Nitrato a Nitrito nas amostras de soro. A revelação foi feita através da adição de 80 μL da solução de Griess (1:1) Sulfanilamida (Sigma, S-9251) a 1% em 30% de ácido acético e N-(1-naftil) etil-enediamina (NEED) (Sigma, S9125) a 1% em 60% de ácido acético para todos os poços e incubados por 10 minutos. A absorbância foi lida em espectrofotômetro, no comprimento

de onda 540 nm e os resultados analisados no SOFTmax Pro software, version 3.0 (Molecular Devices).

4.10. Avaliação Hemodinâmica

Foram realizadas determinações ou cálculos por fórmulas padrão de FC, PAE, PVC, DC, RVS, RVP, PAPM, PASS, PASD E PASM. Os parâmetros foram obtidos com cateter Swang Ganz de termodiluição VIP Plus da Edwards Lifesciences e monitor DX 2010 Dixtal.

4.11. Análise Estatística

Os dados foram armazenados e analisados no SPSS 10.0 (ref). As variáveis contínuas foram apresentadas sob forma de medidas de tendência (média aritmética) e medidas de dispersão (desvios padrão - DP). Utilizou-se o teste *T* de Student para comparação de médias e o teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparação das médias quando as variâncias não eram homogêneas. Para a comparação estatística das proporções utilizou-se o teste Qui-quadrado (χ^2) ou o teste exato de

Fisher, esse último quando as amostras estratificadas tornavam-se muito pequenas. Estabeleceu-se um nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS

1. Caracterização dos pacientes e dados intraoperatórios.

Todos os pacientes foram avaliados quanto a idade, sexo, raça, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, angina estável, angina instável, infarto prévio, tempo de circulação extracorpórea, tempo de pinçamento da aorta e número de pontes realizadas.

Não ocorreram diferenças significativas nessas variáveis (Tabela 1).

TABELA 1 DADOS PRÉ E INTRA OPERATÓRIOS

VARIÁVEIS	GRUPOS		DE
	CONTROLE	AZUL METILENO	
Demográficas			
Idade (anos)	61,13 ± 9,74	63,10 ± 10,02	
Sexo (homens)	80,0%	56,7%	
Raça			
Branços	57,7%	34,6%	
Pardos / Negros	42,3%	65,4%	
Doenças de base			
Tabagismo	46,7%	46,7%	
Hipertensão	60,0%	76,7%	
Diabetes	36,7%	48,3%	
Angina estável	57,7%	56,7%	
Angina instável	34,6%	36,7%	
Infarto prévio	30,0%	30,0%	
Variáveis cirúrgicas			
Tempo de CEC (min)	72,00 ± 20,28	79,17 ± 26,62	
Tempo de pinçamento aórtico	48,50 ± 17,67	51,33 ± 19,52	
Número de pontes realizadas	2,30 ± 0,75	2,50 ± 0,73	

2. Queixas pós operatórias

As variáveis avaliadas foram: urina azulada, fezes azuladas, diarreia, náuseas, cefaléia, tontura, astenia e dispnéia. Urina azulada permanecendo por até quatro dias de pós-operatório foi encontrada em 37,9% dos pacientes do grupo que usou AM($p < 0,05$) e em nenhum do grupo controle foi a única com diferença com significancia estatística. Todas as outras variáveis não mostraram diferenças significativas. (Tabela 2).

TABELA 2 QUEIXAS PÓS-OPERATÓRIAS

VARIÁVEIS	GRUPOS	
	CONTROLE	AZUL DE METILENO
Urina azulada	-	37,9%*
Fezes azuladas	-	3,4%
Diarréia	-	6,9%
Náuseas	13,3%	17,2%
Cefaléia	20,0%	17,2%
Tontura	10,0%	17,2%
Disúria	-	6,9%
Astenia	10,0%	17,2%
Dispneia	6,7%	6,7%

* P<0,05

3. Variáveis laboratoriais

Valores maiores com significância estatística foram encontrados na contagem de leucócitos e neutrófilos no grupos controle na 48^a hora respectivamente 16.311 ± 3.974 contra 13.180 ± 4.355 e 13.782 ± 3.854 contra 10.883 ± 3.723 .

Em todas as outras variáveis não foram encontradas diferenças significativas (Tabela 3 e Gráficos 1 e 2).

TABELA 3 - EVOLUÇÃO DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS (MÉDIA ± DP)

	Indução		24 horas		48 horas	
	Controle	AM	Controle	AM	Controle	AM
Creatinina	0,96 ± 0,38	0,97 ± 0,28	1,05 ± 0,32	0,14 ± 0,37	0,97 ± 0,46	1,34 ± 0,91
Leucócitos	7.174 ± 1.649	6.964 ± 1.878	13.085 ± 3.376	12.610 ± 4.957	16.311 ± 3.974*	13.180 ± 4.355*
Bastões	39,28 ± 85,72	50,66 ± 126,11	528,99 ± 631,09	480,59 ± 458,39	423,91 ± 496,49	354,58 ± 291,14
Segment	4.097 ± 1.075	3.760 ± 1.608	10.984 ± 2.812	10.485 ± 4.030	13.782 ± 3.854*	10.883 ± 3.723*
Eosinof	276,86 ± 192,32	343,77 ± 347,84	76,82 ± 147,15	80,64 ± 102,22	84,10 ± 230,22	77,98 ± 86,21
Basof	44,44 ± 41,67	68,16 ± 118,35	138,24 ± 238,99	108,11 ± 165,82	112,73 ± 263,96	182,61 ± 267,05
Linfócitos	2.259 ± 694,15	2.300 ± 601,07	729,98 ± 323,22	866,50 ± 503,83	1.041 ± 625,16	926,80 ± 437,12
Ht	40,86 ± 4,92	39,28 ± 5,48	32,31 ± 4,50	33,18 ± 4,21	32,19 ± 3,80	31,65 ± 4,24
Hb	13,71 ± 1,70	13,31 ± 1,81	10,94 ± 1,48	11,12 ± 1,42	10,95 ± 1,27	13,79 ± 17,66
Plaquetas	223x10 ³ ± 56x10 ³	251 x10 ³ ± 57x10 ³	138 x10 ³ ± 41x10 ³	138x10 ³ ± 44x10 ³	131 x10 ³ ± 42x10 ³	134 x10 ³ ± 42x10 ³

* p<0,05

GRÁFICO 1 - CONTAGEM DE NEUTRÓFILOS

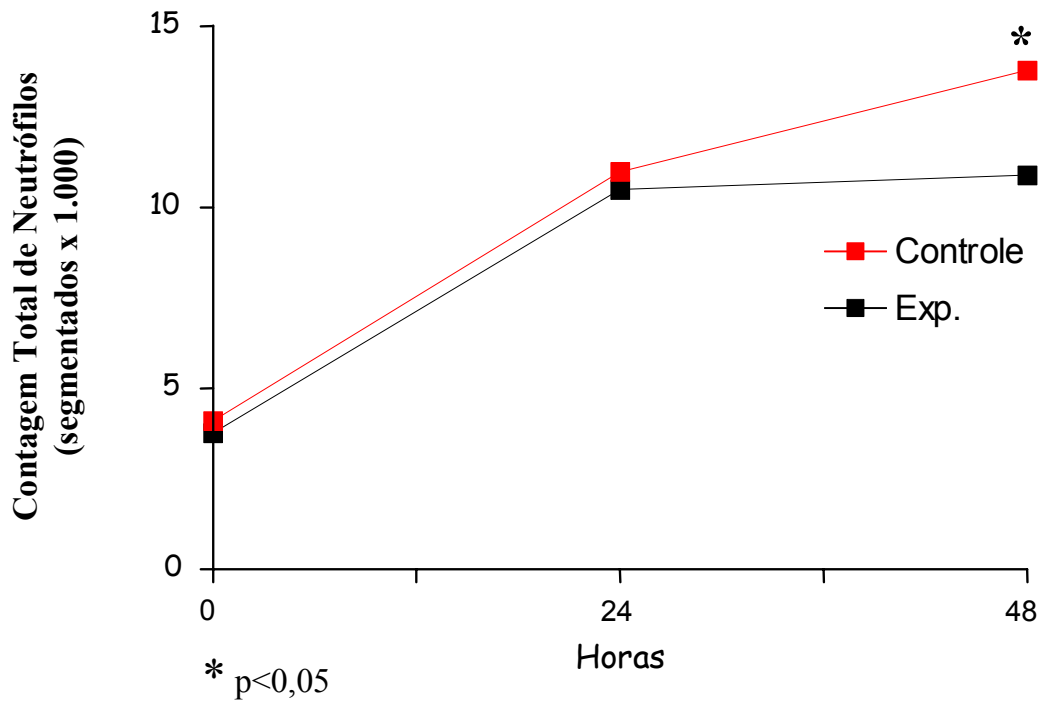
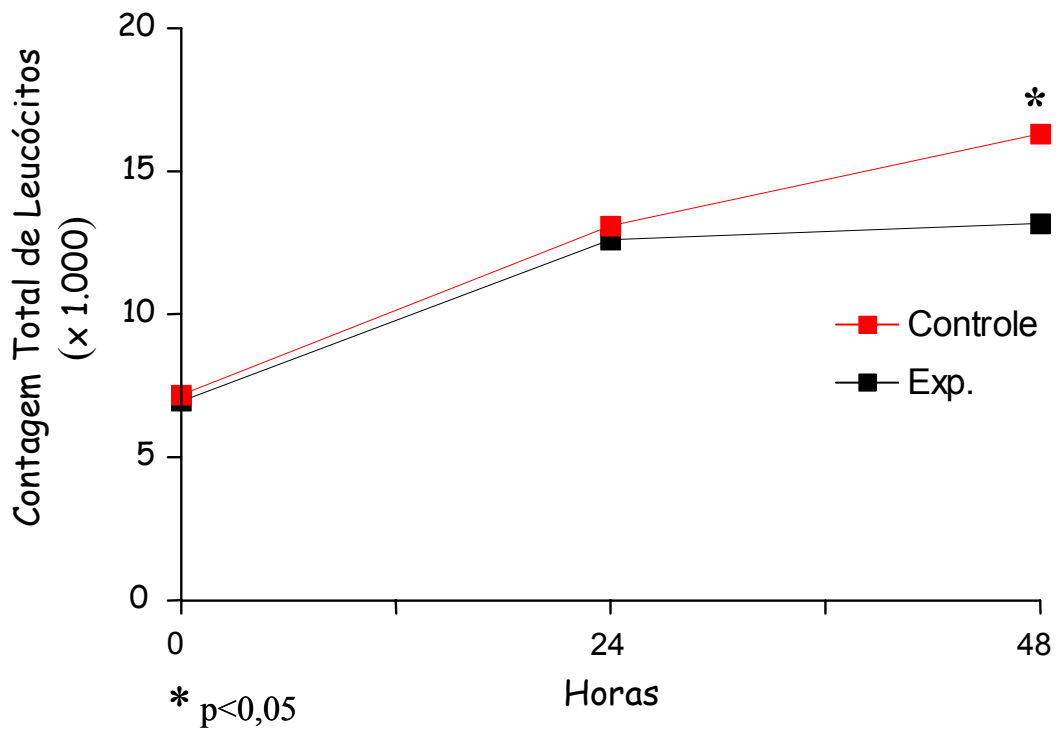


GRÁFICO 2 - CONTAGEM DE LEUCÓCITOS



4. Variáveis gasométricas, pH, Na⁺ e K⁺

As variáveis determinadas ou calculadas não mostraram diferenças nos dois grupos exceto em relação ao K⁺ na 48^a hora porém ainda na faixa da normalidade. (Tabela 4)

TABELA 4 - EVOLUÇÃO DAS VARIÁVEIS GASOMÉTRICAS E pH (MÉDIA ± DP)

	Indução		3 horas		6 horas		24 horas		48 horas	
	Controle	AM	Controle	AM	Controle	AM	Controle	AM	Controle	AM
PH	7,41 ± 0,03	7,40 ± 0,03	7,42 ± 0,07	7,40 ± 0,08	7,40 ± 0,06	7,39 ± 0,07	7,41 ± 0,04	7,39 ± 0,04	7,42 ± 0,03	7,41 ± 0,03
PaO₂	102,5 ± 57,0	92,2 ± 35,1	197,4 ± 79,6	214,6 ± 82,2	165,3 ± 62,3	153,0 ± 36,8	102,4 ± 30,7	109,3 ± 34,3	92,8 ± 25,4	106,9 ± 36,7
PaCO₂	39,9 ± 3,2	40,5 ± 6,8	39,5 ± 6,5	41,0 ± 9,0	38,9 ± 5,4	39,3 ± 7,5	41,8 ± 4,7	41,6 ± 5,3	42,1 ± 5,0	41,1 ± 5,6
SO₂	95,9 ± 5,1	95,9 ± 1,6	98,7 ± 1,6	99,0 ± 1,3	98,98 ± 0,9	98,5 ± 1,8	96,7 ± 2,3	96,9 ± 2,4	96,2 ± 2,9	96,9 ± 2,2
DB	1,6 ± 0,9	1,6 ± 1,5	2,7 ± 1,7	2,3 ± 1,9	3,0 ± 2,1	2,8 ± 2,7	1,8 ± 1,3	2,4 ± 1,9	2,7 ± 2,1	2,6 ± 1,9
HCO₃⁻	25,1 ± 1,7	24,6 ± 2,6	25,2 ± 2,5	24,6 ± 2,8	23,9 ± 3,1	24,0 ± 3,6	26,3 ± 1,8	25,0 ± 3,2	27,2 ± 2,5	25,8 ± 3,4
Na⁺	139,1 ± 3,2	138,2 ± 4,0	138,3 ± 4,5	138,5 ± 3,1	138,2 ± 2,8	139,0 ± 2,7	136,9 ± 2,8	136,7 ± 6,9	135,2 ± 2,1	135,2 ± 2,6
K⁺	4,1 ± 0,5	4,2 ± 0,5	3,6 ± 0,5	3,6 ± 0,5	3,5 ± 0,4	3,6 ± 0,7	4,0 ± 0,5	4,2 ± 0,6	4,0 ± 0,3*	4,3 ± 0,4*

* p<0,05

5. Variáveis hemodinâmicas

A PASD foi maior no grupo com AM do que no grupo controle (67,0 mmHg \pm 12,6 contra 59,5 mmHg \pm 12,2 $p < 0,05$) na amostra da 3ª hora. A RVS foi maior no grupo AM do que no grupo controle na amostra da 6ª hora (987,4 dyn.s.cm⁻⁵ \pm 414,8 contra 764,4 dyn.s.cm⁻⁵ \pm 349,1 $p < 0,05$). Não ocorreram diferenças significantes nas outras variáveis. (Gráficos 3 e 4 e Tabela 5).

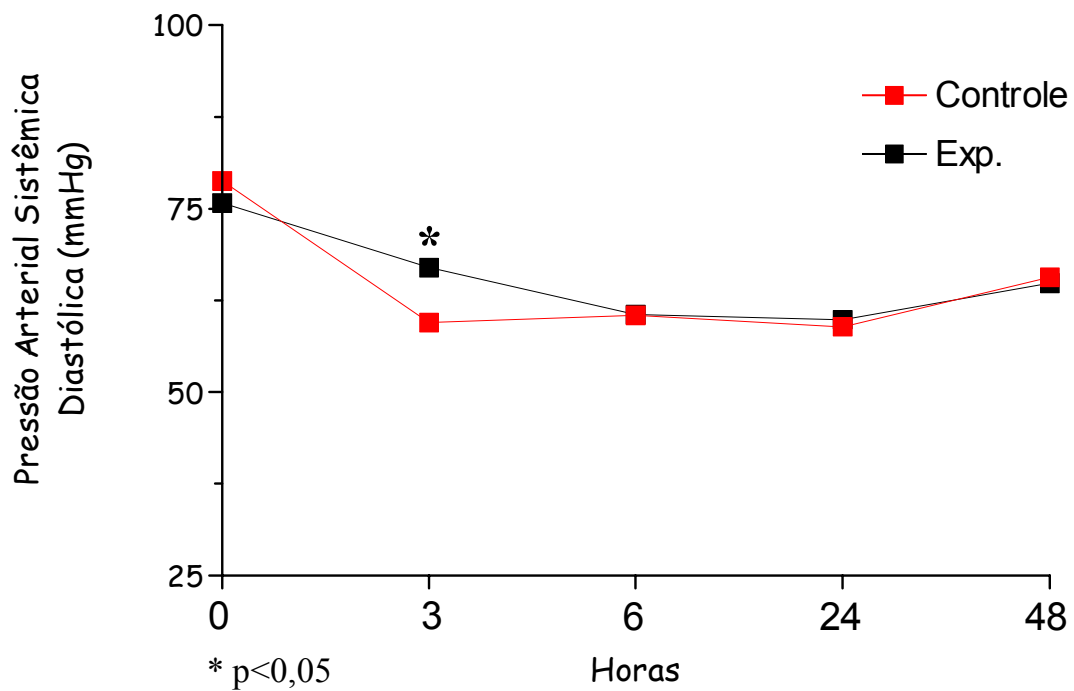
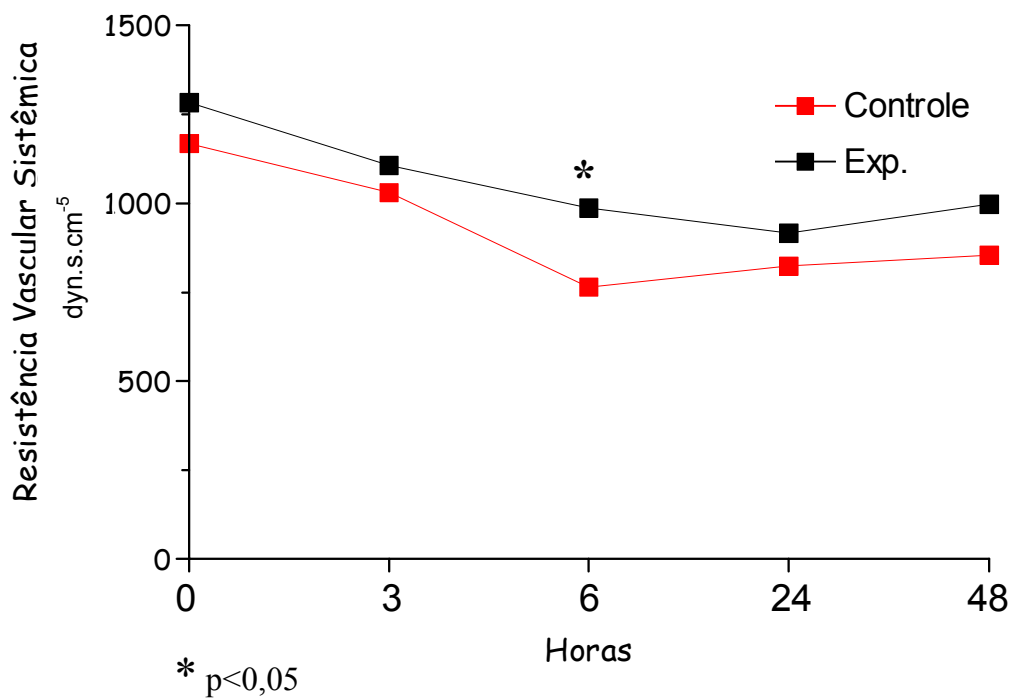
GRÁFICO 3 - PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA DIASTÓLICA**GRÁFICO 4 - RESISTÊNCIA VASCULAR SISTÊMICA**

TABELA 5 - EVOLUÇÃO DAS VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS (MÉDIA ± DP)

	Indução		3 horas		6 horas		24 horas		48 horas	
	Controle	AM	Controle	AM	Controle	AM	Controle	AM	Controle	AM
FC	70,6 ± 14,2	73,7 ± 14,4	91,6 ± 19,1	96,1 ± 17,5	88,4 ± 18,32	93,5 ± 22,2	82,7 ± 18,0	79,8 ± 19,5	84,0 ± 21,7	80,7 ± 16,1
PAE	10,1 ± 6,0	9,0 ± 4,7	10,8 ± 3,4	9,5 ± 4,0	11,7 ± 3,8	10,6 ± 3,6	13,0 ± 3,7	13,7 ± 3,7	14,1 ± 4,4	14,6 ± 3,9
PVC	5,1 ± 3,9	4,1 ± 2,5	8,1 ± 3,8	7,8 ± 3,7	9,5 ± 4,0	8,8 ± 3,2	10,8 ± 4,0	11,8 ± 4,4	11,9 ± 3,9	12,2 ± 4,0
DC	7,0 ± 2,5	5,8 ± 2,1	6,5 ± 2,6	6,0 ± 2,3	7,4 ± 2,1	6,8 ± 3,1	7,1 ± 2,2	6,2 ± 2,5	8,1 ± 3,5	6,8 ± 3,2
RVS	1.168 ± 378	1.283 ± 380	1.030 ± 397	1.107 ± 337	764,4 ± 349,1*	987,4 ± 414,8*	824,6 ± 263,1	916,4 ± 378,0	854,4 ± 339,5	997,8 ± 345,2
RVP	95,7 ± 70,6	113,1 ± 53,42	115,9 ± 57,3	124,0 ± 47,5	109,3 ± 75,9	113,6 ± 51,0	88,0 ± 39,6	101,5 ± 51,2	107,6 ± 75,1	110,9 ± 43,4
PAPM	18,8 ± 12,1	16,5 ± 5,0	19,1 ± 4,9	18,0 ± 4,1	19,6 ± 5,4	18,7 ± 5,0	20,9 ± 4,8	20,5 ± 4,8	23,6 ± 6,7	23,0 ± 5,0
PASS	135,8 ± 28,5	147,1 ± 31,6	121,1 ± 19,2	119,2 ± 26,8	128,6 ± 25,1	116,6 ± 25,6	120,1 ± 17,3	113,2 ± 21,2	129,1 ± 17,0	125,4 ± 26,5
PASD	78,8 ± 14,6	75,8 ± 14,9	59,5 ± 12,2*	67,0 ± 12,6*	60,5 ± 9,7	60,6 ± 11,9	58,9 ± 11,9	59,9 ± 12,2	65,7 ± 13,7	64,9 ± 10,0
PASM	101,4 ± 17,4	101,6 ± 20,1	82,3 ± 12,0	93,5 ± 22,2	84,4 ± 13,6	82,1 ± 15,6	79,2 ± 11,7	78,7 ± 13,9	87,4 ± 14,1	87,0 ± 14,2

* p<0,05

6. Variáveis imunomoleculares e óxido nítrico

As dosagens de IL-1- β , IL-6, IL-8, IL-10, e IL-12p40 não mostraram diferenças significativas. (Gráficos 5, 6, 7, 8 e 9 e Tabela 6).

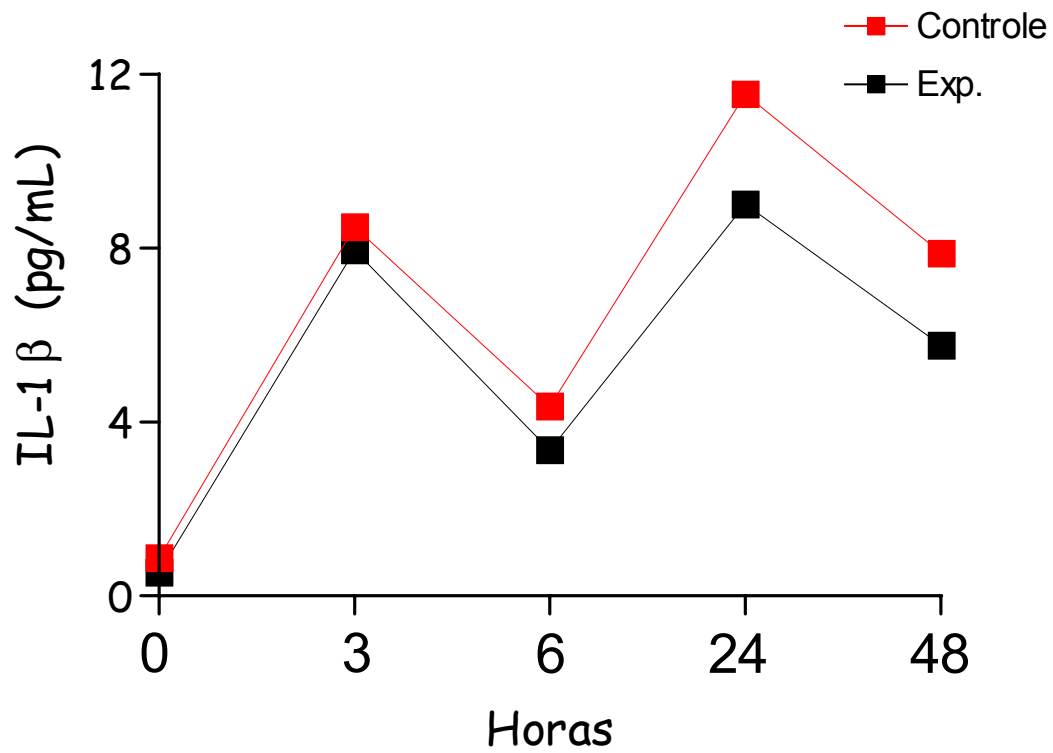
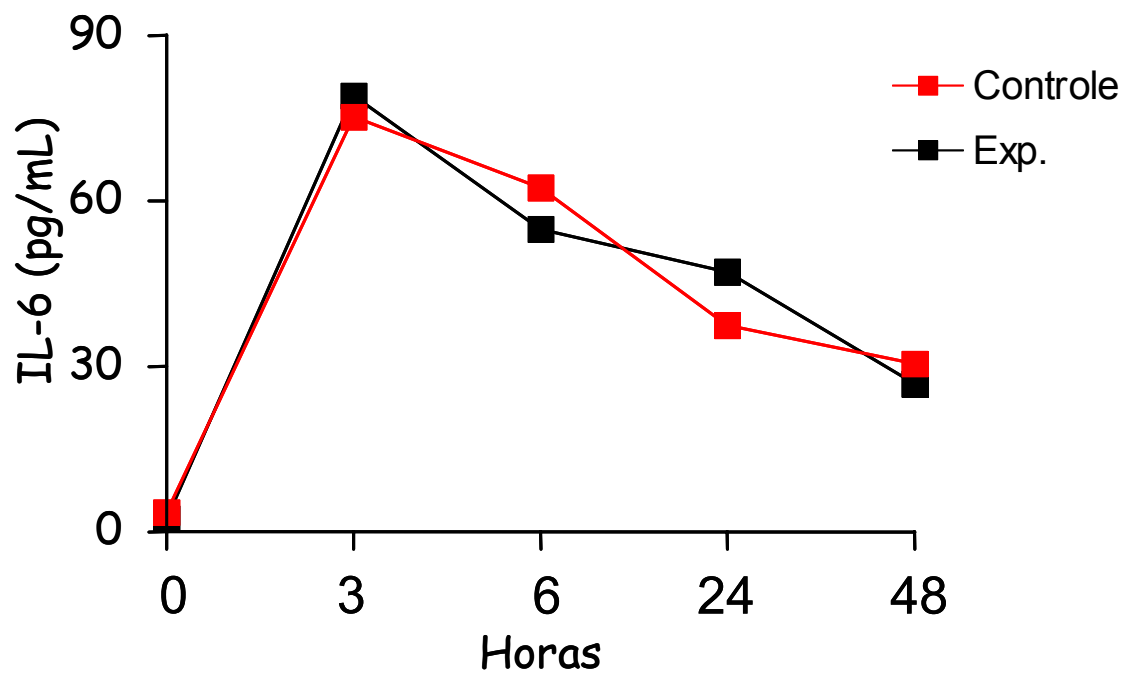
GRÁFICO 5 – VALORES DE IL-1 β **GRÁFICO 6 – VALORES DE IL-6**

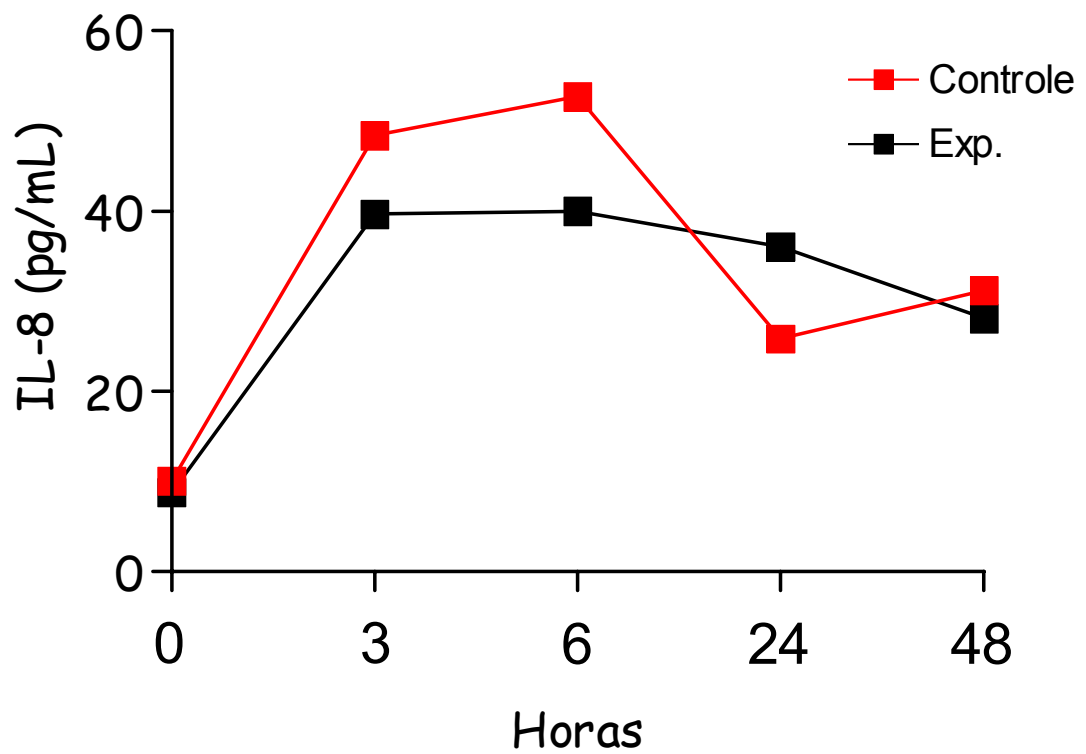
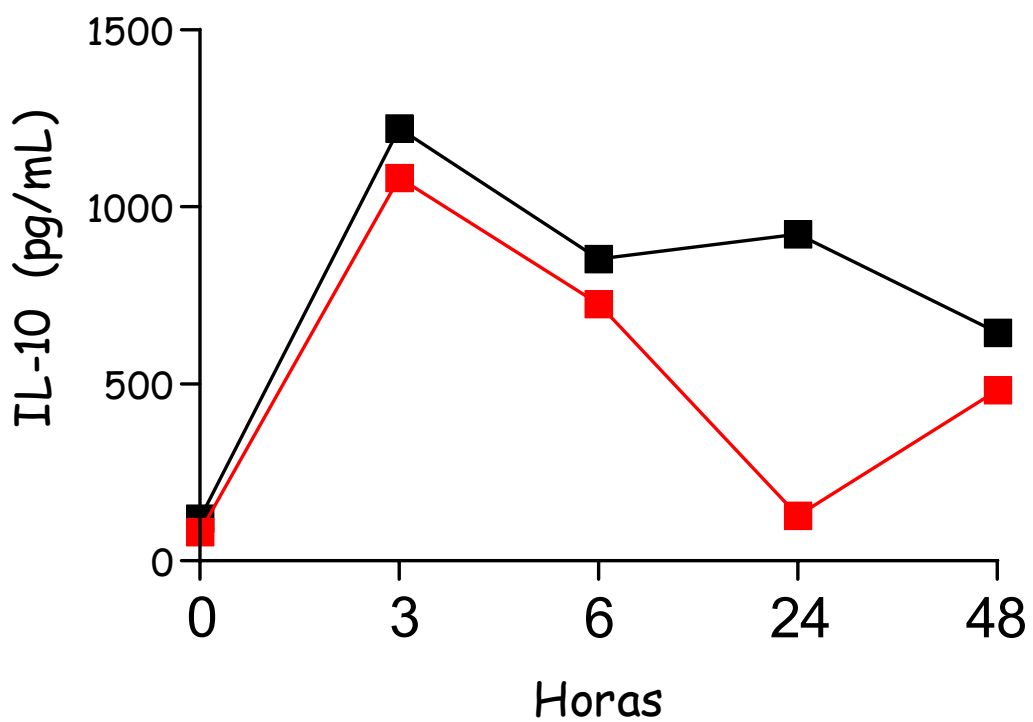
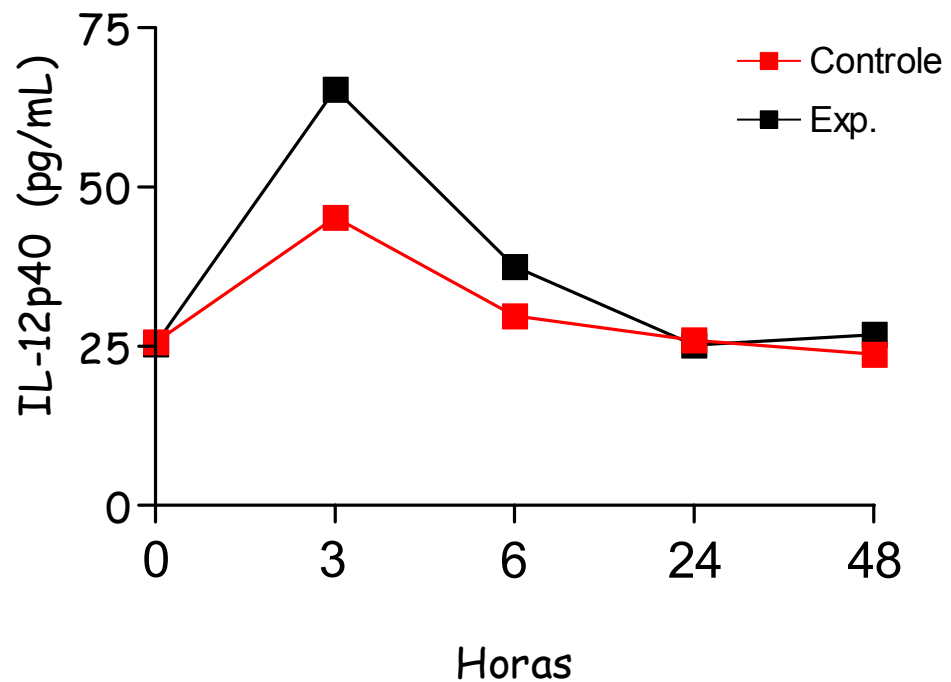
GRÁFICO 7 – VALORES DE IL-8**GRÁFICO 8 – VALORES DE IL-10**

GRÁFICO 9 – VALORES DE IL-12 p 40

O TNF α mostrou diferença significativa na terceira e 48^a hora pós CEC sendo maior no grupo controle. (Gráfico 10 e Tabela 6).

O NO mostrou diferença significativa na sexta hora após o término de CEC sendo maior no grupo controle. Naqueles pacientes que não fizeram uso de drogas vasodilatadoras no período operatório, o NO foi maior no grupo controle na terceira e sexta hora pós CEC com significância estatística ($p < 0,05$). (Gráficos 11 e 12 e Tabela 6 e 7).

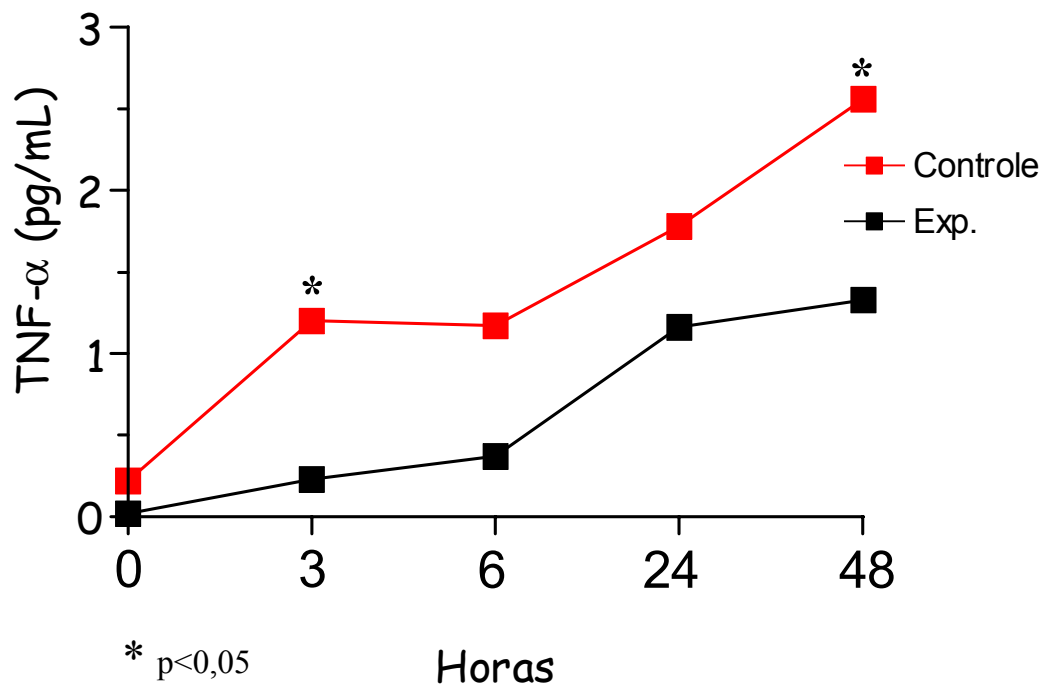
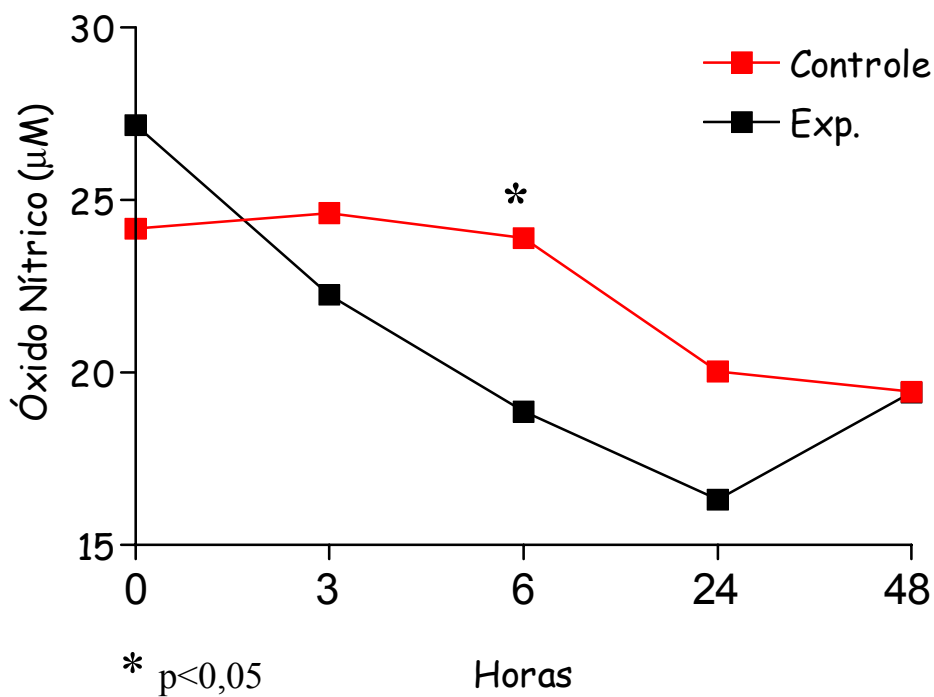
GRÁFICO 10 – VALORES DE TNF- α **GRÁFICO 11 - NÍVEL DE ÓXIDO NÍTRICO**

GRÁFICO 12 - NÍVEL DE ÓXIDO NÍTRICO EM PACIENTES QUE NÃO FIZERAM USO DE VASODILATADORES NO INTRA-OPERATÓRIO

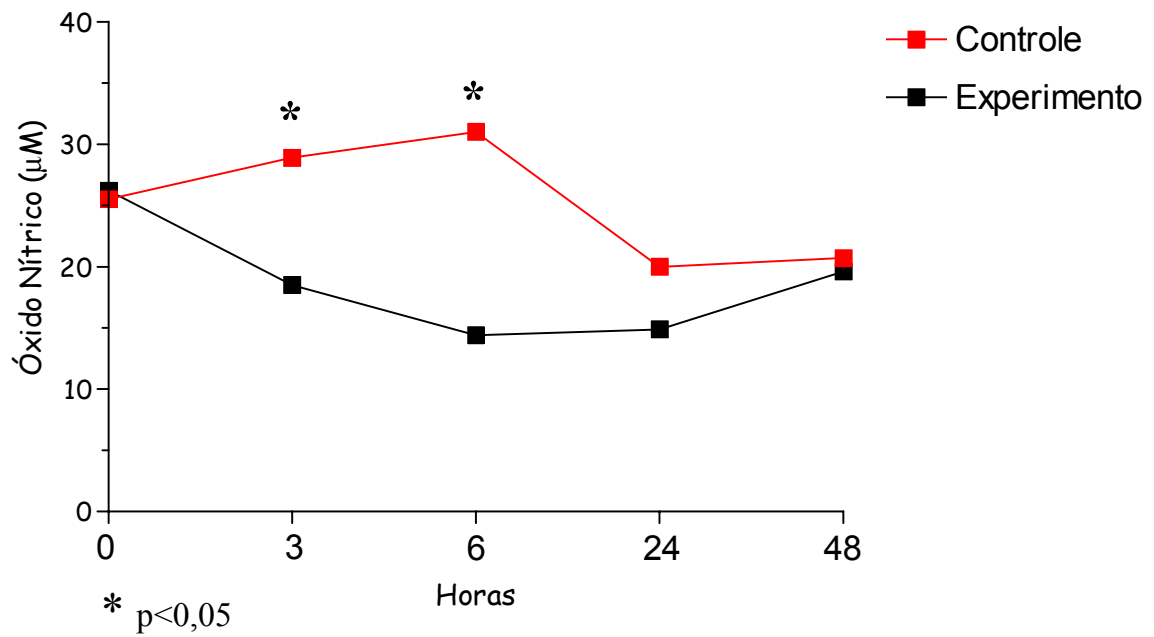


TABELA 6 - VARIAÇÕES DAS CITOCINAS (PG/ML) E NO (μ M)

	TNF- α	IL-1	IL-6	IL-8	IL-10	IL-12	NO
Indução							
Controle	0,22 \pm 0,09	0,85 \pm 0,37	3,35 \pm 0,52	10,50 \pm 1,05	81,5 \pm 45,7	24,71 \pm 4,39	23,92 \pm 2,54
AM	0,02 \pm 0,01	0,53 \pm 0,29	2,90 \pm 0,43	8,81 \pm 1,21	119,4 \pm 24,4	25,31 \pm 4,60	26,96 \pm 3,53
3 horas							
Controle	1,20 \pm 0,41*	8,56 \pm 4,57	74,4 \pm 9,85	47,73 \pm 9,81	1.082,0 \pm 143,0	44,48 \pm 8,93	25,03 \pm 2,81
AM	0,23 \pm 0,10*	8,05 \pm 3,56	88,78 \pm 16,08	39,72 \pm 6,00	1.221,0 \pm 345,3	65,34 \pm 24,41	21,11 \pm 2,72
6 horas							
Controle	1,17 \pm 0,38	4,03 \pm 2,10	66,16 \pm 8,39	52,84 \pm 16,00	726,0 \pm 143,0	30,42 \pm 4,76	23,29 \pm 3,53*
AM	0,37 \pm 0,23	3,41 \pm 1,17	57,05 \pm 7,59	40,04 \pm 6,04	852,5 \pm 196,8	37,54 \pm 7,90	18,49 \pm 2,75*
24 horas							
Controle	1,78 \pm 0,44	11,23 \pm 5,64	42,74 \pm 5,79	26,87 \pm 5,25	128,2 \pm 24,4	25,62 \pm 4,58	19,05 \pm 2,31
AM	1,16 \pm 0,40	9,20 \pm 4,09	45,02 \pm 6,19	36,05 \pm 4,45	922,3 \pm 620,9	25,18 \pm 5,02	16,42 \pm 1,92
48 horas							
Controle	2,56 \pm 0,58*	7,83 \pm 3,37	29,26 \pm 3,98	31,65 \pm 8,45	483,2 \pm 351,3	23,96 \pm 3,22	17,91 \pm 2,11
AM	1,33 \pm 0,48*	6,01 \pm 2,62	29,32 \pm 3,45	28,15 \pm 6,68	645,3 \pm 527,9	26,82 \pm 3,82	19,74 \pm 2,28

*p<0,05

TABELA 7 - EVOLUÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE ÓXIDO NÍTRICO ESTRATIFICADO PELO USO OU NÃO DE DROGAS VASODILATADORAS (MÉDIA ± DP)

	Com drogas	Sem drogas
Indução		
Controle	22,1 ± 17,3	25,5 ± 14,6
AM	28,3 ± 21,6	26,2 ± 17,8
3 horas		
Controle	18,1 ± 10,6	28,9 ± 18,9*
AM	27,0 ± 19,7	18,5 ± 9,9*
6 horas		
Controle	18,2 ± 20,1	31,0 ± 23,0*
AM	22,7 ± 18,7	14,4 ± 6,7*
24 horas		
Controle	19,1 ± 14,9	20,0 ± 14,3
AM	18,3 ± 10,8	14,9 ± 10,5
48 horas		
Controle	13,2 ± 7,3	20,7 ± 13,6
AM	20,7 ± 13,6	19,6 ± 13,2

* p<0,05

Com drogas: n=27 (controle = 12; AM = 15)

Sem drogas: n = 33 (controle = 18; AM = 15)

6. DISCUSSÃO

Os efeitos deletérios da CEC, com alterações das funções cerebrais, pulmonares, cardíacas, renais, hepáticas, coagulação e da resistência vascular sistêmica, são bem conhecidos e tem etiopatogenia variada – BRASIL et al (1996), BRASIL et al (1998), CHENOWET et al (1981), CREMER et al (1996), DIEGELER et al (2000), EDMUNDS (1998), HAEFFNER-CAVAILLON et al (1989), HOLMES et al (2002), PARKER et al (1972), TAYLOR (1996), WESTABY (1983).

A síndrome da reação inflamatória sistêmica é hoje considerada um dos fatores mais importantes na gênese dessas alterações – BONE et al (1992), BRASIL et al (1998), CREMER et al (1996), EDMUNDS (1998), HOLMES et al (2002), STEINBERG et al (1993), TAYLOR (1996).

O azul de metileno tem sido relatado na literatura como sendo uma droga capaz de reverter a hipotensão arterial importante não responsiva às catecolaminas diminuindo e até abolindo sua necessidade. Foi inicialmente utilizado no tratamento da hipotensão arterial do choque séptico e mais recentemente em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca

com quadro clínico de vasoplegia – ANDRADE et al (1996), ANDRESEN et al (1998), DAENEM-GUBBLES et al (1995), EVORA et al (1997), EVORA (2002), GRAYLING et al (2003), KEANEY et al (1994), KOELZOW et al (2002), KOFIDIS et al (2001), PAGNI et al (2000), PREISER et al (1995), SCHNEIDER et al (1992), YIU et al (1999).

O próprio quadro de vasoplegia é considerado hoje como parte integrante do quadro de SIRS – LAFFEY et al (2002), SANDISON et al (1999), HILL et al (1997), GOMES et al (1994).

O óxido nítrico mostra-se em níveis elevados tanto no choque séptico como na vasoplegia pós cirúrgica – KEANEY et al (1994). PAYA et al (1993), PREISER et al 1995), SCHNEIDER et al (1992), WEINGARTNER et al (1999), WEINBROUM et al (2002), HAFFNER-CAVAILLON et al (1999), embora BRETT et al (1997) e MYLES et al (1997) não relatem aumento de NO pós cirurgia cardíaca. O aumento dos níveis de NO e das citocinas se relacionam à disfunção dos vários sistemas – BOLDT et al (2001), CREMER et al (1996), CHENOWETH et al (1981) DIEGELER et al (2000), DYBDAHL et al (2002), ENGLBERGER et al (2002), FUNG et al (2001).

O azul de metileno, através vários mecanismos como a inibição de NO e diminuição da lesão de isquemia/reperfusão, poderia ter efeitos benéficos nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC – ANDRADE et al (1996), GRAYLING et al (2003), KOFIDIS et al (2001), KEANEY et al (1994), KOELZOW et al (2002), MAYER et al (1993), PAGNI et al (2000), SALARIS et al (1991), YIU et al (1999), GRUETTER et al (1991).

A resposta inflamatória sistêmica desencadeada pela via clássica e alternativa tem como um dos fatores desencadeantes a isquemia/reperfusão levando à sua ação no endotélio que regula o tonus vascular através a produção de NO, prostaciclina, tromboxane e endotelina – ROACH et al (1996), MANGANO (1997), WESTHUYZEN et al (1997), CHRISTENSON et al (1996), MELDRUM et al (1999), MANGANO et al (1998), YAMASHITA et al (1998), JANSEN et al (1991), DAVIES et al (1993). O azul de metileno poderia, portanto, prevenir a SIRS ou diminuir os seus efeitos vasculares.

O presente estudo prospectivo e randomizado foi programado para avaliar os efeitos do azul de metileno em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica com CEC. Os dados pré-operatórios,

demográficos e intra-operatórios foram comparados e não apresentaram diferenças estatisticamente significativas demonstrando a eficiência da randomização.

Quanto à efeitos adversos do AM não houveram diferenças em alterações clínicas entre os grupos exceto urina azulada. Do mesmo modo, na avaliação laboratorial observou-se apenas nível mais elevado de K⁺ no período de 24 horas no grupo AM porém ainda dentro da faixa da normalidade. Quanto à outras alterações especialmente pulmonares que poderiam ocorrer, não houve diferenças entre os valores das pressões pulmonares e resistência vascular pulmonar e gasometria. Verifica-se portanto que não ocorreram efeitos adversos significativos. Na literatura, os efeitos do AM na função e na vasculatura pulmonares, são controversos. ANDRADE et al (1996) observaram entre seis pacientes tratados com AM que a RVP aumentou em três, permaneceu inalterada em dois e diminuiu em um. KOELZOW et al (2002) estudaram dois grupos de pacientes transplantados hepáticos com e sem o uso de AM e verificaram que as pressões e resistência pulmonares aumentaram em ambos os grupos após o procedimento, mas não houve diferença entre os grupos em relação a esses parâmetros. PREISER et al (1995), em

pacientes em choque séptico que receberam AM, relatam que não houve alteração da pressão pulmonar bem como dos gases arteriais, oferta e consumo de oxigênio. No entanto, WEINGARTNER et al (1999) verificaram leve aumento do índice de resistência vascular pulmonar e piora da função pulmonar sem contudo ocorrerem alterações do enchimento e débito cardíaco.

Na avaliação da SIRS, no presente estudo verificou-se que tanto as citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF α) bem como as anti-inflamatórias (IL-10 e IL-12p40) mostraram aumento nos dois grupos demonstrando a presença de SIRS após cirurgia cardíaca com CEC. Esses achados estão de acordo com toda a literatura – ALDEA et al (2002), BOLDT et al (2001), CREMER et al (1996), DIEGELER et al (2000), ENGLEBERGER et al (2002), FUNG et al (2001), HAYASHI et al (2001), HAYASHI et al (2000). HAEFFNER-CAVAILLON et al (1989), HENNEIN et al (1994), STEINBERG et al (1993).

Quanto ao estudo comparativo das citocinas nos dois grupos, que é um dos objetivos do estudo, observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum período em relação à IL1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12p40 enquanto que o TNF α mostrou valores mais

baixos no grupo AM nos períodos de três a 48 horas, alcançando significância estatística nos períodos de três e 48 horas mostrando que o AM diminui a produção desta mas não das outras citocinas. Não se encontraram referências na literatura quanto à influência do AM na SIRS.

Na avaliação do leucograma verificou-se, no presente estudo, que ocorreu número absoluto significativamente menor no grupo AM ao fim de 48 horas dos leucócitos e neutrófilos. Embora isoladamente, esse achado não seja definitivo, ele sugere uma menor SIRS no grupo AM.

Em relação à avaliação hemodinâmica, na presente investigação, verificou-se que a resistência vascular sistêmica esteve maior em todos os períodos no grupo AM alcançando significância estatística na 6^a hora. No mesmo sentido, a pressão arterial sistêmica diastólica foi significativamente maior na 3^a hora no grupo AM. Esses achados mostram melhor tônus vascular arterial como é esperado pelo mecanismo de ação do AM e a experiência acumulada da literatura em várias condições clínicas como o choque séptico e inclusive cirurgia cardíaca – ANDRADE et al (1996), GRAYLING et al (2003), KOELZOW et al (2002), KOFIDIS et al (2001), PREISER et al (1995), PAGNI et al

(2000), SCHNEIDER et al (1992), WEINGARTNER et al (1991), YIU et al (1999).

A determinação do óxido nítrico, na presente investigação, mostrou valores mais baixos no grupo AM de três a 24 horas após a CEC, alcançando significância estatística na 6ª hora. Quando se avaliou o grupo de pacientes que não recebeu vasos dilatadores, a diferença foi significativa nos períodos de três a seis horas. Esses achados são esperados uma vez que é conhecido o efeito do AM diminuindo ou inibindo a síntese de NO através mecanismo ainda discutido provavelmente pela inibição da NO sintase e guanilil ciclase, tendo efeito inibidor no acúmulo de cGMP ou atuando como receptor artificial de elétrons desta maneira inibindo a NO sintase – MAYER et al (1993), SALARIS et al (1991). Os níveis menores de NO podem constituir um dos fatores que explicam os valores maiores de RVS que se observaram na avaliação hemodinâmica.

Verificou-se que apenas as determinações de NO mostraram o caráter inibitório do AM mas que os marcadores da SIRS não tiveram comportamento uniforme bem como os parâmetros hemodinâmicos.

Deve-se ressaltar, no entanto, que a dose de AM utilizada foi muito baixa e isso pode ter influenciado nos resultados.

7. CONCLUSÕES

Nesse estudo prospectivo, randomizado, em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com CEC, conclui-se que o uso do azul de metileno:

1. Não mostrou efeitos clínicos adversos e especialmente nas trocas gasosas e hemodinâmica pulmonares.
2. Mostrou tendência à menor resposta inflamatória sistêmica através de alguns marcadores como o $TNF\alpha$ e número de leucócitos e neutrófilos porém não através de outras citocinas.
3. Mostrou importante ação de inibição da produção de óxido nítrico.
4. Mostrou valores significativamente maiores de resistência vascular sistêmica e pressão arterial sistêmica diastólica em um dos períodos de pós-operatório sugerindo melhor estabilidade hemodinâmica.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL, Triggs CM, Vocelka CR, Crockett GI, Shin Y T, Curtis WE, Verrier ED. Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:742-55.
2. Andrade JCS, Batista Filho ML, Evora PRB, Tavares JR, Buffolo E, Ribeiro EE, Silva LA, Teles CA, Petrizzo A, Barata Filho VV, Duprat R. Utilização do azul de metileno no tratamento da síndrome vasoplégica após cirurgia cardíaca. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1996;11:107-114.
3. Andresen M., Dougnac A, Diaz O, Hernandez Castilho L, Bugeo G, Alvarez M, Dagnino J. Use of methylene blue in patients with refractory septic shock: Impact on hemodynamics and gas exchange. *J Crit Care* 1998;13:164-8.
4. Barber DA, Rubin JW, Zumbro GL, Tackett RL. The use of methylene blue as an extravascular surgical marker impairs vascular response of human saphenous veins. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:21-9.
5. Belder AJ, Radomski MW, Martin JF, Moncada S. Nitric oxide and the pathogenesis of heart muscle disease. *Eur J Clin Invest* 1995;25:1-8.

6. Bone R, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
7. Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, Buffolo E. Ativação da citocina (fator de necrose tumoral- α) e resposta clínica induzida pela circulação extra-corpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1996;11:188-200.
8. Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-9.
9. Brasil LA. Uso de metilprednisolona como inibidor da resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea. São Paulo, 1999. 100p. Tese (Doutorado) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
10. Brett SJ, Quinlan GJ, Mitchell J, Pepper JR, Evans TW. Production of nitric oxide during surgery involving cardio-pulmonary bypass. *Crit Care Med* 1998;26:272-278.
11. Booke M, Meyer J, Lingnau W, Hinder F, Traber LD, Traber DL. Use of nitric oxide synthase inhibitors in animal models of sepsis. *New Horiz* 1995;3:123-38.

12. Boldt J, Brosch C, Lehmann A, Haisch G, Lang J, Isgro F. Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1524-9.
13. Bone R, Balk R A, Cerra F B, Dellinger R P, Fein A N, Knaus W A, Schein R M H, Sibbald W J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
14. Brady A J, Poole-Wilson PA, Harding SE, Warren JB. Nitric oxide production within cardiac myocytes reduces their contractility in endotoxemia. *Am J Physiol* 1992;263:H 1963-6.
15. Caudill L, Walbridge J, Kun G. Methemoglobinemia as a cause of coma. *Ann Emerg Med* 1990;19:677-9.
16. Canto MI, Setrakian S, Petras RE, Blades E, Chak AMV, Sivak JR MN. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestest Endosc* 1996;44:1-7.
17. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a e C5 a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981;304:497-503.
18. Christenson JT, Aeberhard UM, Badel P, Pepcak F, Maurice J, Simonet F, Velebit V, Schumiziger M. Adult respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 1996; 4:15-21.

19. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 1997;48:489-509.
20. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraam C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1714-20.
21. Davies SW, Duffy JP, Wickens DG, Underwood SM, Hill A, Alladine MF, Feneck RO, Dormandy TL, Walesby RK. Time course of free radical activity during coronary artery operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:979-87.
22. Daenem-Gubbels CRGH, Groeneveld PHP, Groeneveld ABJ, Van Kamp GJ, Bronsveld W, Thijs LG. Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1363-1370.
23. Davies MG, Fultoon GJ, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg* 1995;82:1598-610.
24. Dibdahl B, Wahba A, Lien E, Flo TH, Waage A, Qureshi N, Sellevold OFM, Espevik T, Sundan A. Inflammatory response after open heart surgery. Release of heat-shock protein 70 and signaling through toll-like receptor-4. *Circulation* 2002; 105: 685-90.
25. Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, Gummert J, Autschbach R, Mohr FW. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting. A comparison of limited

- approach, “off-pump” technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000;102 [suppl III]:95-100.
26. Downing SW, Edmunds LH. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1236-43.
27. Edmunds L H. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66 (5suppl) 512-6.
28. Englberger L, Kipfer B, Berdat PA, NY Degger VE, Carrel TP. Aprotinin in coronary operations with cardiopulmonary bypass: does “low-dose” aprotinin inhibit the inflammatory response? *Ann Thorac Surg* 2002;73:897-904.
29. Evora PRB, Roselino CH, Schiaveto PM. Methylene blue in anaphylactic shock. *Ann Emerg Med* 1997;30:240-1.
30. Evora PRB. Should methylene blue be the drug of choice to treat vasoplegias caused by cardiopulmonary baypass and anaphilactic shock? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;119:632-4.
31. Farrell AJ, Black DR. Nitric oxide. *Ann Rheum Dis* 1996;55:7-20.
32. Field CJ, Johnson I, Pratt VC. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Med Sci Sport Exer* 2000;32: S377.
33. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hatlec BG, Simons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;256:387-9.

34. Frerking B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Sanglois JM, Desmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108: 636-41.
35. Fung M, Loubser PG, Ündar A, Mueller M, Sun C, Sun WN, Vaughn WK, Fraser CD. Inhibition of complement, neutrophil, and platelet activation by an anti-factor D monoclonal antibody in simulated cardiopulmonary bypass circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:113-22.
36. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Gonçalves JRI, Buffolo E. Vasoplegic syndrome: a new dilemma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:942-3.
37. Gomes WJ, Silas MG, Lopes MG, Palma JH, Teles CA, Branco JNR, Carvalho AC, Buffolo E. Síndrome vasoplégica: nova forma de síndrome pós perfusão. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1996;11(1):39-43.
38. Grayling M, Deakin CD. Methylene blue during cardiopulmonary bypass to treat refractory hypotension in septic endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:426-7.
39. Gruetter CA, Gruetter DY, Lyon JE, Kadowitz PJ, Ignarro LJ. Relationship between cyclic guanosine 3':5'- monophosphate formation and relaxation of coronary arterial smooth muscle by glyceryl trinitrate, nitroprusside, nitrite and nitric oxide: effects of methylene blue and methemoglobin. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219; 181-6.

40. Haeffner-Cavaillon N, Roasselier N, Ponzio O. Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;88:1100-6.
41. Hayashi Y, Sawa I, Nishimura M, Tojo SJ, Fukuyama N, Nakazawa H, Matsuda H. P-selectin participates in cardio-pulmonary bypass – induced inflammatory response in association with nitric oxide and peroxynitrite production. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120: 558-65.
42. Hayashi Y, Sawa I, Fukuyama N, Nakazawa H, Matsuda H. Inducible nitric oxide production is an adaptation to cardiopulmonary bypass – induced inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2001;72:149-55.
43. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FMM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:626-35.
44. Hill GE, Whiten CW. The role of the vascular endothelium in inflammatory syndromes, atherogenesis, and the propagation of disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:316-21.
45. Holmes JH, Connolly NC, Paull DL, Hill ME, Guyton SW, Ziegler SF, Hall RA. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. *Inflamm Res* 2002;51:579-86.

46. Jansen NJ, van Oeverem W, van Vliet M, Stoutenbeek CP, Eysman L, Wildevuur CR. The role of different types of corticosteroids on the inflammatory mediators in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 221-7.
47. Keaney JF, Puyana JC, Francis S, Loscalzo JF, Stanler JS, Loscalzo J. Methylene blue reverses endotoxin-induced hypotension. *Circ Res* 1994;74:1121-1125.
48. Kilbourn RG, Jubran A, Gross SS, Griffith OW, Levi R, Adams J, Lodato RF. Reversal of endotoxin-mediated shock by NG-methyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;172:1132-8.
49. Kirklin JW – Open –heart surgery at the Mayo Clinic: the 25th anniversary – *Mayo Clin Proc* 1980;55:339-41.
50. Klabunde, RE, Ritger RC. NG-monomethyl-L-arginine(NMA) restores arterial blood pressure but reduces cardiac output in a canine model of endotoxic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;178:1135-40.
51. Koelzow SH, Gedney JA, Baumann J, Snook NJ, Bellamy MC. The effect of methylene blue on the hemodynamic changes during ischemia reperfusion injury in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 2002;94:824-9.

52. Kofidis T, Strüber M, Wilhelmi M, Anssar M, Simon A, Harringer W, Hauerich A. Reserval of severe vasoplegia with single-dose methylene blue after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:823-824.
53. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97: 215-52.
54. Martinez-Portillo F, Hoang-Boehm J, Weiss J, Alken P, Junemann K. Methylene blue as a successful treatment alternative for pharmacologically induced priapism. *Eur Urol* 2001;39:20-3.
55. Mangano DT. Effects of acadesine on myocardial infarction, stroke, and death following surgery: a Meta-analysis of the 5 International Randomized Trials. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia (Mc SPI) Research Grup. *JAMA* 1997; 277: 325-32.
56. Mangano CM, Diamontstone LS, Ramsay JG, Aggarwall A, Herkowitz A, Mangano DT. Reanal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128:194-203.
57. Mansouri A. Review: methemoglobinemia. *Am J Hematol* 1993;42:7-12.

58. Mayer B, Brunner F, Schimidt K. Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue. *Biochem Pharmacol* 1993;45:367-374.
59. Meldrum DR, Donnahoo KK. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. *J Surg Res* 1999;85:185-99.
60. Meyer J, Traber LD, Nelson S, Lentz CW, Nakazawa H, Rendón DN, Noda H, Traber DL. Reversal of hyperdynamic response to continuous endotoxin administration by inhibition of NO synthesis. *J Appl Physiol* 1992;73: 324-8.
61. Myles PS, Leong CK, Currey J. Endogenous nitric oxide and low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:571-4.
62. Moncada SR, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
63. Nava E, Palmer RM, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthesis in septic shock: how much is beneficial? *Lancet* 1991;338:1555-7.

- 64.Oliveira JB. Ultrafiltração venovenosa modificada em pacientes submetidos à revascularização miocárdica com circulação extra-corpórea. São Paulo, 2001. 100p. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- 65.Pagni S, Austin EH. Use of intravenous methylene blue for the treatment of refractory hypotension after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1297-8.
- 66.Parker DJ, Cantrell JW, Karp RB, Stroud RM, Digerness SB. Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1972;71:824-827.
- 67.Paya D, Gray GA, Stoclet JC. Effects of methylene blue on blood pressure and reactivity to norepinephrine in endotoxemic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:926-930.
- 68.Preiser JC, Sejeune P, Roman A, Carlier E, De Backer D, Leeman M, Kahn RJ, Vicent JL. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:259-264.
- 69.Preiser JC, Zhang H, Wachel D, Boeynaems JM, Buurman W, Vicent JL. Is endotoxin-induced hypotension related to nitric oxide formation? *Eur Surg Res* 1994;26:10-8.
- 70.Roach GW, Kanchuder M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall L, Graham SH, Ley C. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery: multicenter study of

- perioperative ischemia research group and the ischemia research and education foundation investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1857-63.
71. Royall JA, Kooy NW, Beckman JS. Nitric oxide-related oxidants in acute lung injury. *New Horiz* 1995;3:113-22.
72. Salaris SC, Babbs CF, Voorhees III WD. Methylene blue as an inhibitor of superoxide generation by xanthine oxidase. A potential new drug for the attenuation of ischemia / reperfusion injury. *Biochem Pharmacol* 1991;42:499-506.
73. Sandison S, Evans TW. NOBELS laurel, but where is the therapeutic advance? *Anaesthesia* 1999;54:411-2.
74. Schneider F, Lutun PH, Hasselmann M, Stoclet JC, Tempé JD. Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock. *Intensive Care Med* 1992;18:309-311.
75. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1008-16.
76. Sundaram S, Gikakis N, Hack CE, Niewiarowski S, Edmunds JR LH, Koneti RAO, Sun L, Cooper SL, Cilman RW. Nafamostat mesilate, a broad spectrum protease inhibitor, modulates platelet, neutrophil and contact activation in simulated extracorporeal circulation. *Thromb Haemost* 1996;75:76-82.

77. Taylor KM. SIRS. The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1607-8.
78. Thiememann C, Vane J. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharides in the rat in vivo. *Eur J Pharmacol* 1990;182:591-5.
79. Weinbroum AA, Goldin I, Kluger Y, Szold A. Methylene blue in preventing hemodynamic and metabolic derangement following superior mesenteric artery clamping unclamping: an intra tracheal vs. intraperitoneal dose-response study. *Shock* 2002;17:372-376.
80. Weingartner R, Oliveira E, Oliveira RP, Azambuja LA, Friedman G. Blockade of the action of nitric oxide in human septic shock increases systemic vascular resistance and has detrimental effects on pulmonary function after a short infusion of methylene blue. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:1505-1513.
81. Westaby S. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1983;38:321-5.
82. Westhuysen J, Cochrane AD, Tesar PJ, Mau T, Cross DB, Frennaux MP, Khafagi FA, Fleming SJ. Effect of preoperative supplementation with alphatocopherol and ascorbic acid on myocardial injury in patients undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:942-8.

83. Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *Am J Surg* 2002;183:406-12.
84. Wright CH, Rees DD, Moncada S. Protective and pathological roles of nitric oxide in endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1992;26:48-57.
85. Yamashita C, Wakiyama H, Okada M, Nakao K. Hepatic microcirculation during transient hepatic venous occlusion: intravitreal microscopic observation using hepatic venous clamp model in the mouse. *Kobe J Med Sci* 1998; 44:199-203.
86. Yiu P, Robin J, Pattison CW. Reserval of refractory hypotension with single-dose methylene blue after coronary artery baypassy surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:195-196.
87. Zhang M, Wang H, Tracey KJ. Regulation of macrophage activation and inflammation by spermine: a new chapter in an old story. *Crit Care Med* 2000;28:60-6.
88. Zidek Z, Masek K. Erratic behavior of nitric oxide within the immune system: illustrative review of conflicting data and their immunopharmacological aspects. *Int J Immunopharmacol* 1998;20:319-43.