

Immunological alterations after extra corporeal circulation

Luciana S. Henriques¹, Wilma C. Neves Forte²

1 - Doutoranda de Medicina da Fac. de Ciências Médicas da Sta. Casa de São Paulo - SP; 2 - Prof^a Dra. do depto de Ciências Patológicas da Fac. de Ciências Médicas da Sta. Casa de São Paulo - SP

Resumo

A circulação extracorpórea (CEC) é um recurso utilizado em cirurgias cardiovasculares de grande porte e tem sido observado que ela pode induzir a alterações imunológicas que culminam com disfunção orgânica, levando à chamada síndrome pós-perfusão. Nesta re-visão serão criadas as alterações imunológicas causadas pela CEC, sua importância e as possíveis estratégias para preveni-las.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2000; 23(4):143-150 circulação extracorpórea, resposta imune; imunopatologia.

Abstract

The extracorporeal circulation is used in large cardiovascular surgeries and it is recognized that extra-corporeal circulation can induce a number of immunological alterations with secondary organic disturbs that culminates in the post-perfusion syndrom. In this review, the immunological alternations determined by extracorporeal circulation and the possibilities for their prevention will be exposed.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2000; 23(4):143-150 extracorporeal circulation, immune response; immunopatology

Introdução

A circulação extracorpórea (CEC) é um recurso utilizado há alguns anos em cirurgias cardiovasculares de grande porte, pois substitui as funções cardíaca e pulmonar durante a cirurgia¹. Seu amplo uso é justificado por facilitar a técnica cirúrgica uma vez que o coração permanece sem sangue e parado no intraoperatório². Além disso, torna desnecessário o garroteamento das artérias coronárias diminuindo assim o risco de infarto miocárdio na cirurgia³. Entretanto, vários estudos vêm demonstrando que a CEC não é isenta de riscos, sendo muitas vezes, a causa de complicações². Assim, é bem descrita e reconhecida a síndrome da resposta inflamatória induzida pela CEC que cursa com disfunção orgânica⁴⁻⁶, principalmente pulmonar⁶, renal⁷ e cardíaca⁷, observada em pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular. Esta síndrome é chamada de "síndrome pós-perfusão"⁵ a qual apresenta características clínicas muito semelhantes ao choque séptico¹. A síndrome caracteriza-se por uma série de alterações do sistema imunológico levando a complicações pós-operatórias e maior morbidade neste período⁸.

Essas discrepâncias provavelmente são devidas a diferentes fatores no circuito extracorpóreo (tipo de material utilizado, temperatura da solução, tipo de oxigenador, tempo de uso da CEC), diferenças na técnica de mensuração de citocinas e no intervalo de tempo entre as coletas⁸. Assim o TNF-alfa foi encontrado com poucas alterações por alguns estudos^{7,8} enquanto que em outros, foi detectado aumento de seus níveis, o que pode ser explicado pela sua meia vida muito curta, havendo necessidade de mensurações seriadas com pequenos intervalos entre elas para adequada detecção.

A detecção de aumento de IL-6, principal regulador da produção hepática de proteína da fase aguda de inflamação¹³ e em menor extensão de TNF-alfa, além do aumento de elastase na circulação pulmonar, sugere que eles possam estar envolvidos na ativação de neutrófilos presentes no interior dos pulmões durante a CEC⁷.

O aumento da IL-8 também tem sido frequentemente documentado após a CEC^{1,9,10,13,19,28,29}. Esta citocina é produzida por uma série de tipos celulares¹⁰, incluindo células endoteliais^{9,10,29}, monócitos^{9,29}, linfócitos T^{9,29} e neutrófilos⁹. Na CEC simulada, a IL-8 parece ter origem de células circulantes, possivelmente dos neutrófilos^{10,28}. Esta citocina regula a migração transendotelial dos neutrófilos^{9,10}, exerce potente ação quimiotática para leucócitos, basófilos e linfócitos T²⁹, aumenta a liberação de enzimas granulocíticas pelos neutrófilos¹³ e aumenta a expressão de CD11b/ CD18 nos neutrófilos, potencializando a adesão ao endotélio^{1,13,19,29}.

Foi observado também aumento do fator quimiotático para monócitos (MCAF) após a CEC²⁹, sendo que a ativação destas células à expressão do fator tecidual e atividade procoagulante, o que aumenta o risco de eventos tromboembólicos após período prolongado de CEC²⁹. Verificou-se ainda que a expressão dos genes para MCAF e IL-8 é induzida pela IL-1 β e pelo TNF-alfa²⁹.

O fator ativador de plaquetas (PAF) tem sido relatado como um estímulo para rolamento precoce de neutrófilos na adesão à P-selectina do endotélio⁹.

Linfócitos

Estudo avaliando alterações linfocitárias pós-CEC não encontrou diferença significativa nos números de linfócitos B (células CD 19+) ou T (células CD 3+), mas demonstrou uma

O exato mecanismo fisiopatológico das lesões que ocorrem nos órgãos após a CEC permanece pouco esclarecido^{9, 10}. Observações em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio mostraram maior número de complicações no grupo que fez uso de CEC, no intraoperatório, entre elas infarto perioperatório, arritmias, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, sangramento, intubação orotraqueal prolongada e síndrome vasoplé-gica².

Foi verificado ainda que a taxa de infecção pós-operatória era maior nos pacientes submetidos à CEC¹¹. É necessário lembrar que a resposta imune do indivíduo está alterada pelo próprio estresse cirúrgico (trauma cirúrgico e/ou anestésico)^{8, 12}. Nessas condições pode haver diminuição da resistência permitindo a proliferação de micro-organismos endógenos que poderão causar infecções pós-operatórias¹².

Fransen et al relatam³ que a resposta inflamatória de fase aguda da síndrome induzida pela CEC resulta mais da intervenção cirúrgica do que do uso de CEC, porém utilizaram uma amostra pequena, dificultando a análise do real impacto da CEC no pós-operatório. Entretanto, a grande parte dos estudos realizados a este respeito evidenciou claramente uma resposta inflamatória intra-vascular generalizada "tipo fase aguda" desencadeada pela CEC^{3,6,8,10,13}.

Nesta revisão serão abordados os principais parâmetros imunológicos alterados pela CEC, bem como a importância dos mesmos na abordagem clínica do paciente.

Resposta inflamatória na CEC

A resposta inflamatória na CEC resulta de uma interação complexa entre imunidade celular e humoral¹⁴.

Sabe-se que a CEC desencadeia vários mecanismos inflamatórios, entre eles a produção de citocinas¹, ativação do sistema de coagulação^{1,3,15}, liberação de fragmentos ativados do complemento^{1,3,15,16}, aumento de endotoxinas^{1,3,16}, calicreína³, ativação do sistema fibrinolítico³, aumento da expressão de moléculas de adesão¹⁶, ativação de polimorfonucleares neutrófilos (PMN)^{1,5,7,13,17}, produção de radicais derivados do ânion superóxido (O₂⁻), enzimas granulocíticas e metabólitos do ácido aracídico^{3,15,16}, além do aumento de citocinas, fator ativador de plaquetas (PAF) e óxido nítrico (NO)¹⁶.

Complemento

A demonstração de que a ativação do sistema complemento, tanto pela via clássica quanto pela alternativa³, ocorre durante a CEC foi o estímulo inicial para que se estabelecesse a hipótese de que a mesma induz à resposta inflamatória¹⁰.

Acredita-se que o principal fator responsável pela ativação do complemento e consequente desencadeamento da resposta inflamatória seja o contato das células sanguíneas com membranas artificiais do circuito extracorpóreo^{3,4,8,12,13,18}. Na ativação do complemento formam-se as anafilatoxinas, C3a e C5a, além do complexo de ataque à membrana (MAC0 ou C5b-9). Vários estudos confirmam a ativação do

diminuição significativa na relação CD4+/CD8+⁸. Outro estudo observou linfopenia após o uso de CEC¹⁷. Poucos trabalhos pesquisaram número e função de linfócitos após esse procedimento nos últimos cinco anos.

Imunoglobulinas

Diminuição significativa nos níveis de imunoglobulinas, principalmente IgG e IgM, já foi detectada pós-CEC e comprovou-se que tal diminuição é mais quantitativa do que funcional devido à diluição que ocorre após este procedimento, uma vez que a capacidade de opsonização estava conservada¹².

Tentativas de modificação da resposta inflamatória na CEC

A maior parte dos trabalhos conclui que os principais efeitos que a CEC exerce sobre o sistema imune do indivíduo devem-se a alguns fatores que vão culminar com a ativação dos neutrófilos, entre eles: o contato do sangue com membranas artificiais do circuito (associado a um aumento da elastase e C3a) e a reperfusão do miocárdio isquêmico seguida de aumento de elastase, C3a, leucotrieno B₄ e fator ativador do plasminogênio tecidual⁷. Acredita-se que esse contato das células do sangue com membranas não biocompatíveis^{3,4,8,12,13,18} seja o principal desencadeador da resposta imune, com consequentes alterações morfológicas e funcionais destas células¹².

Também foi descrito que a CEC pode produzir isquemia nos órgãos perfundidos pela circulação esplâncnica, levando a edema, congestão intestinal e passagem de bactérias do intestino para a circulação^{3,5}. Sabe-se ainda que essas endotoxinas induzem à formação de TNF-alfa por ativação de macrófagos e monócitos⁵.

Os efeitos gerados pela CEC dependem, portanto, de um amplo espectro de componentes que agem como desencadeadores (como as anafilatoxinas C3a e C5a derivadas do complemento ativado), mediadores (como as citocinas e as moléculas de adesão) ou efetores da cascata inflamatória (como as enzimas proteolíticas, os radicais livres de O₂, os metabólitos do ácido aracídico e os leucotrienos)⁶.

A interação precisa entre esses diferentes componentes permanece desconhecida. Acredita-se que seja um fenômeno complexo que ocorreu em um microambiente restrito situado entre o neutrófilo e a célula endotelial¹⁰, porém fica difícil afirmar qual o primeiro elemento da resposta imune que desencadeia a ativação de neutrófilos e subsequente injúria endotelial e disfunção orgânica.

Tendo em vista todas essas alterações, têm sido descritas estratégias para atenuar essa resposta inflamatória e prevenir possíveis complicações pós-operatórias^{6,17}. Tais estratégias objetivam interferir na resposta inflamatória através da administração de agentes farmacológicos como corticóides em altas doses^{7,14}, aprotinina (inibidor de serina protease)^{14,25} e acetaminofeno²⁵, ou de anticorpos monoclonais¹⁴ como anti-IL-6^{3,7,14}, anti-CD18¹⁰, anticorpos bloqueadores da clivagem de C5²⁴ ou até modificações na técnica e nos equipamentos do circuito extracorpóreo³²,

complemento após o uso de CEC^{1,4,9,10,12,13,19,20} e relatam que os produtos provenientes dessa ativação induzem à produção de citocinas¹³, ativando leucócitos devido ao potente poder quimiotático das anafilatoxinas C3a e C5a, principalmente C5a^{9,13}. Neste processo ocorre ainda ativação do processo da coagulação¹³ e aumento da adesão de neutrófilos às células endoteliais, devido à maior expressão de moléculas de adesão^{9,10,20}, com degranulação de neutrófilos *in vitro*¹⁰. Além disso, há deposição de MAC na membrana leucocitária induzindo à alteração pró-inflamatória na célula¹⁰.

Neutrófilos

Sabe-se que a adesão dos neutrófilos ao endotélio é um pré-requisito essencial a todos os processos que conduzem à injúria tecidual⁹.

A descrição mais precoce da adesão de neutrófilos foi feita por Cohnheim²¹. A primeira fase constitui o chamado rolamento ou adesão primária e envolve as selectinas, que são moléculas de adesão expressadas na membrana de leucócitos e células endoteliais. A segunda fase é a adesão secundária com intumescimento da célula endotelial e migração transendotelial induzida por agentes quimiotáticos e mediados pela expressão de integrinas presentes na superfície de leucócitos⁹.

Esta adesão está associada a mudanças dentro das células levando à degranulação e à liberação de enzimas proteolíticas, radicais livres de O₂ e metabólitos do ácido aracdônico^{7,10}. Tal aderência cria um microambiente dentro do qual haverá aumento de substâncias potencialmente lesivas em contato com a célula endotelial, no interior da qual há dificuldade de penetração de inibidores destes mediadores¹⁰. Como resultado final deste processo ocorre a injúria endotelial.

Em relação à injúria tecidual mediada por neutrófilos, evidências recentes sugerem que eles contribuem para a mesma através de dois mecanismos: limitando a reperfusão por causarem uma obstrução na luz do capilar e/ou secretando produtos citotóxicos à microvasculatura e aos miócitos^{7,22}. Assim, tal adesão não somente promove a retenção de neutrófilos dentro dos vasos como também leva à migração destes para sítios extra-vasculares, levando à disfunção de órgãos, fenômenos que sabidamente ocorrem após a reperfusão do miocárdio isquêmico^{7,22}.

Vários estudos relatam ativação precoce e persistente dos neutrófilos pós-CEC^{1,3,9,10,13,17}. Observou-se que, durante a CEC, os neutrófilos apresentam maior tendência a aumentar a produção de radicais livres de O₂ e à degranulação⁹, fato comprovado pelo aumento do nível sérico de enzimas granulocíticas¹³, tais como elastase^{7,9,15}, mieloperoxidase^{1,4,15} e lactoferrina¹³.

Embora a ativação de neutrófilos e a secreção de metabólitos tóxicos tenham sido bem documentados após a CEC, estudo realizado por Holzheimer et al⁷ sugere que a principal causa da inflamação e dano tecidual seja a interação direta célula-célula, onde metabólitos tóxicos estão aumentados na proximidade de células susceptíveis, provavelmente não sendo tais metabólitos os únicos responsáveis pela disfunção orgânica, pois estes têm meia

sendo a hemofiltração a técnica mais citada^{1,3,4,7,25}, seguida do uso de baixa heparinização sistêmica³³, que cursa com menor ativação do complemento e dos níveis de lactoferrina.

Em relação aos agentes farmacológicos, foi descrito que a administração de aprotinina a pacientes que se submetem à revascularização do miocárdio com CEC, diminui os níveis de TNF- α e diminui bruscamente a expressão de CD11b. Dados sugerem que esta droga também seja capaz de inibir a expressão de NO sintetase por citocinas e subsequente produção de NO pelas células epiteliais da parede brônquica²⁵. A acadesina também pode inibir a expressão de CD11b pelos neutrófilos²⁵.

Estudo avaliando os efeitos dos diferentes materiais utilizados na CEC (tubos e soluções) na expressão de CD11b/CD18 e L-selectina na superfície de neutrófilos, concluiu que a mistura de sangue com soluções ácidas e/ou a exposição aos tubos de PVC causam aumento da expressão de moléculas de adesão nos neutrófilos, sendo que a neutralização dessa solução ácida diminui tal expressão enquanto a hemodiluição não apresenta efeitos benéficos³⁰.

Estudos realizados a respeito da temperatura das soluções cardioplégicas utilizadas na CEC, demonstraram que soluções hipotérmicas induzem à menor expressão de moléculas de adesão^{10,31,32} e menor produção de IL-8¹⁰, quando comparadas às normotérmicas. Foi observado ainda, que a ativação do complemento é similar em ambas¹⁰, o que está em desacordo com outros autores³¹.

A hemofiltração por sua vez mostrou-se efetiva em vários estudos levando a redução significativa de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, mieloperoxidase e C3a porém o fator desencadeador da resposta inflamatória que esta técnica remove ainda não foi identificado¹. Outro estudo utilizando a hemofiltração demonstrou diminuição dos níveis de TNF- α e IL-6 associada com melhora hemodinâmica²⁵, o que não está de acordo com estudos que não observaram diferença significativa nos níveis de IL-6, produtos derivados do complemento ativado e mieloperoxidase⁴.

Embora tais terapias prometam prevenção futura para a síndrome pós-perfusão decorrente da CEC em grandes cirurgias, deve-se determinar se a depleção de leucócitos por mecanismo de filtração ou o uso de altas doses de corticosteróides poderão predispor o indivíduo a infecções pós-operatórias. Além disso, a hemofiltração também depleta plaquetas, predispondo a sangramentos intensos no pós-operatório⁷. Sendo assim, o uso de anti-IL-6 na prevenção da síndrome pós-perfusão induzida pela CEC parece ser a terapêutica mais efetiva e de menor toxicidade⁷.

Enfim para evitar os efeitos adversos da CEC, ao longo dos últimos 15 anos, vêm sendo demonstrados benefícios da revascularização do miocárdio sem circulação extra-corpórea, com baixa morbimortalidade e redução dos custos da cirurgia². Torna-se necessário, portanto, que mais pesquisas sejam realizadas para que as alterações imunológicas que ocorrem com o uso da CEC sejam claramente conhecidas e sejam estabelecidas medidas profiláticas para suas

vida curta e são rapidamente diluí-dos, como por exemplo, o peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Recentemente vem sendo descrita tam-bém a disfunção do miocárdio6 seguida de pro-longada isquemia e reperfusão, parcialmente de-pendente da adesão entre neutrófilos e células do miocárdio e endoteliais3,22. Sabe-se que a adesão neutrófilo-endotélio requer apenas ativação neu-trofilica7, já a adesão neutrófilos-miócitos requer ativação de ambas as células, sendo a expressão nos miócitos do ligante mais importante nessa adesão, o ICAM-1, estimulada por IL-1, TNF-alfa e IL-67. Não está claro ainda se a cirurgia por si só está associada com aumento concomitante des-sas citocinas7.

Moléculas de adesão

Dois grupos de moléculas de adesão são mais importantes na síndrome pós-CEC: integrinas e selectinas. As integrinas podem ser expressadas pelos leu-cócitos, porém existe apenas uma família com-posta por três membros, que compartilham a mêm-sa cadeia β (β 2 ou CD18) exclusiva destas célu-las. Fazem parte dessa família: CD11 a/CD18, CD11 b/CD18 e CD11 c/CD18. Os dois primei-ros são abundantemente expressos nos neutrófilos e vão mediar a adesão secundária dos mesmos ao endotélio, sendo que o primeiro deles é expresso de maneira constante enquanto que o outro pode ser aumentado em segundos após uma exposição a estímulos quimiotáticos, tais como C5a e IL-89. O ligante melhor definido para essas integrinas é o ICAM-1 (molécula de adesão intercelular) em-bora o CD11 a/CD18 possa aderir também ao ICAM-29. Há ainda evidências que a adesão via CD11 b/CD18 prepara o neutrófilo para a degra-nulação23. As selectinas também são moléculas de adesão expressadas por várias células, dependendo do seu tipo: L, P ou E-selectina. A L-selectina é ex-pressada por alguns linfócitos e por todos os leu-cócitos mielóides, inclusive neutrófilos e está en-volvida na adesão primária dos mesmos9. A ex-pressão quantitativa dessas moléculas na mem-brana celular pode ser influenciada por estímulos mecênicos, por IL-813 e por uma série de fatores quimiotáticos, inclusive componentes do sistema complemento10. O mesmo estímulo que causa au-mento da expressão de CD11 b/CD18 induz a uma rápida perda da expressão de L-selectina nos neutrófilos9, conforme é observado na CEC9,10,24. Em contraposição, há estudos que não evidencia-ram alterações na expressão desses receptores de membrana após CEC9,10. Assim, CD11 b/CD18 e L-selectina são as mo-léculas de adesão mais importantes dos neutrófi-los10,25, sendo que a primeira é responsável pela adesão entre neutrófilos e células endoteliais, pro-cesso mediado pela interação com ligantes como ICAM-1, C3b e fibrinogênio da célula endote-lial10. A P-selectina é expressada por plaquetas ativa-das e células endoteliais. Pode também mediar a adesão primária dos neutrófilos e fornecer condi-ções para o aumento das integrinas induzido por fatores quimiotáticos9. Rinder & Fitch24 mostra-ram que a CEC ativa leucócitos, plaquetas e con-seqüentemente esta adesão aumenta a expressão de CD11 b/CD18 e P-selectina podendo influen-ciar na atividade protombótica de monócitos e a atividade pró-inflamatória de PMN no período pós-CEC. Neste estudo verificou-se ainda

complicações, quando esse procedimento for indicado.

Referências bibliográficas

- Journouis D. Hemofiltration during cardiopulmo-nary bypass. *Minerva Anesthesiol* 1999;65 (6): 427-32.
- Gerola LR, Buffolo E, Teles CA. Revasculariza-ção do miocárdio sem circulação extracorpórea Diagnóstico & Tratamento 1999;4(10):41-4.
- Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest* 1998;113(50): 1290-5.
- Baksaas ST, Videm V, Mollnes TE, Tollofsrud S, Hetland G, Pedersen T et al. Leucocyte filtration during cardiopulmonary bypass hardly changed leucocyte counts and did not influence myelo-pe-oxidase, complement, cytokines or platelets. *Perfusion* 1998;13(6):429-36.
- Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revas-cularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-9.
- Menashe P. The inflammatory response to car-diopulmonary bypass and its impact on postope-rative myocardial function. *Curr Opin Cardiol* 1995;10(6):597-604.
- Holzheimer RG, Molloy RG, Goriach H, Wilkert S, Hehrlein F. IL-6 and TNF-alpha release in as-sociation with neutrophil activation after cardio-pulmonary bypass surgery. *Infection* 1994;22(1): 37-42.
- Marti F, Munoz J, Peiro M, Betran E, Ferran C, Octavio C et al. Higher cytotoxic activity and increased levels of IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Am J Hematol* 1995;49(3):237-9.
- Elliott MJ, Finn AH. Interaction between neutro-phil and endothelium. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(6):1503-8.
- Moat NE, Rebuck N, Shore DF, Evans TW, Finn AH. Humoral and cellular activation in a simula-ted extracorporeal circuit. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(6):1509-14.
- Goodman JS, Schaffner W, Collins HS. Infection after cardiovascular surgery. *N Engl J Med* 1968; 278:117.
- Van Velzen-Blad H, Dijkstra YT, Schurink GA, Verbrugh HA, Verhoet J, Zegers BJ et al. Cardio-pulmonary bypass and host defense functions in human beings: I Serum levels and role of immu-noglobulins and complement in phagocytosis. *Ann Thorac Surg* 1985;39(3):207-11.
- Borowiec JW, Hagman TH, Pekna M, Venge P, Thelin S. Circulating cytokines and granulocyte-derived enzymes during complex heart surgery: a clinical study with special reference to heparin-coating of cardiopulmonary bypass circuits. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;29(4):167-74.
- Mieler BE, Levy JH. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(3):355-66.
- Larson DF, Bowers M, Schechner HW. Neutro-phil activation during cardiopulmonary bypass in paediatric and adult patients. *Perfusion* 1996; 11(1):21-7.
- Wan, S, Le Clerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112(3):676-92.
- Naldini A, Borrelli E, Carraro F, Giomarelli P, Toscano M. Interleukin-10 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass evidence of inhibition of Th-1-type responses. *Cytokine* 1999; 11(1):74-9.
- Jonnesen E, Christensen VB, Toft P. The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol* 1996; 53(S1-10).
- Kalfin RE, Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, Deaton DW, Kreutzer DL et al. Induction of in-terleukin-8 expression during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993;88(5Pt2): II401-6.
- Matsuda T, Itoh S, Snderson J. Endothelial injury during extracorporeal circulation neutrophil-endo-thelium interaction induced by complement acti-vation. *J Biomed Mater Res* 1994;28(12):1387-95.
- Cohnheim J. Lectures on general pathology (translated from the second German edition). Lon-don The Sydenham Society; 1889.
- Nose PS. Cytokines and reperfusion injury. *J Card Surg* 1993;8(2Suppl):305-8.
- Richter J, Ng-Sikorski J, Olsson I, Anderson T. Tumor necrosis factor-induced degranulation in adherent human neutrophils is dependent on CD11b/CD18 - integrin - triggered oscillations of cytosolic free Ca²⁺. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87: 9472-6.
- Rinder C, Fitch J. Amplification of the inflamma-tory response: adhesion molecules associated with platelet white cell responses. *J Cardiovasc Phar-macol* 1996;27(S6-12).
- Hill GE. Cardiopulmonary bypass-induced in-flammation: is it important? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12(2 suppl 1):21-5.
- Howard RJ, Cram C, Franzini DA, Hood CI, Hugli TE. Effects of cardiopulmonary bypass on pulmonary leukotaxis and complement activation. *Arch Surg* 1988;123:1496-501.
- Hill GE, Whitten CW, Landers DF. The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(3):367-75.
- John AE, Galea J, Francis SE, Holt CM, Finn A. Interleukin-8 mRNA expression in circulating leu-cocytes during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998;13(6):409-17.
- Kawahito K, Kawakami M, Fujiwara T, Adachi H, Ino T. Interleukin-8 and monocyte chemotactic activating factor responses to cardiopulmonary bypass. *J*

que in vitro o fragmento C5a do complemento e o MAC (C5b-9) podem contribuir para a expressão de P-selectina pelas plaquetas e conseqüente formação de conjugados entre elas e os neutrófilos²⁴.

A E-selectina como o ICAM-1, é expressado por células endoteliais in vitro após estímulo com IL-1, TNF-alfa, endotoxinas e IL-8 e está envolvida na adesão entre neutrófilos e células endoteliais por um mecanismo distinto do ICAM-19.

É possível que os neutrófilos desprovidos de L-selectina sejam relativamente menos capazes de se aderir na circulação sistêmica, mas poderiam seletivamente tornar-se seqüestrados no pulmão na hora da reperfusão pulmonar pós-CEC¹⁰. Alguns estudos mostram que em condições de baixo fluxo pulmonar, há seqüestro de leucócitos neste órgão¹⁰. Após a CEC, este fenômeno é intenso, com predominância de neutrófilos^{10,26} que serão responsáveis pela injúria pulmonar.

Citocinas

Vários estudos têm sugerido que a ativação e o aumento de citocinas desempenham um importante papel na patogênese da síndrome pós-perfusão induzida pela CEC⁵.

As citocinas compreendem um grupo de polipeptídeos produzidos por diferentes tipos celulares e que possuem papel de mediadores das respostas endócrina, metabólica e imunológica. Nas cirurgias cardíacas com CEC, sabe-se que há aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β ^{1,8,19,27}, IL-6^{1,3,4,7,8,13,17,27}, IL-8^{1,9,10,13,19,28,29}, TNF-alfa^{5,8,27} e anti-inflamatórias como IL-10^{1,17}. Também foi evidenciada diminuição de IL-2¹⁷. O aumento de IL-10 e a diminuição de IL-2 foram associados com uma diminuição da proliferação de células mononucleares do sangue periférico¹⁷. Pouco se sabe sobre a resposta de citocinas de pacientes que desenvolvem complicações pós-operatórias¹⁸.

Recentes estudos documentam altas taxas de morbimortalidade correlacionadas com aumento da concentração de citocinas²⁷. As citocinas pró-inflamatórias induzem à expressão de moléculas de adesão nos neutrófilos, miócitos e células endoteliais^{3,7} promovendo sua adesão e aumentam a expressão celular de NO sintetase com aumento da produção de NO, um mediador inflamatório que causa vasodilatação^{22,25,27}. O NO sintetizado pelo endotélio vascular pode inibir a adesão entre neutrófilos e células endoteliais por diminuir a expressão de CD11b/CD18 e inibir a ativação de plaquetas^{5,25}. Neste mesmo processo ocorre também a ativação de células Natural Killer (NK) embora o número destas células permaneça normal⁸ e o aumento da expressão de ICAM-1 nos miócitos do coração. Existem outros estudos que não detectaram níveis significativamente altos de IL-1 β e TNF-alfa^{7,8} pós-CEC.

O TNF-alfa é uma citocina derivada dos neutrófilos e monócitos, cujos níveis aumentam em resposta a uma série de estímulos (infecções, traumas, injúria térmica e alguns tumores), assim como a IL-6⁷. O TNF-alfa entre outras funções, é responsável por induzir disfunção endotelial, com aumento da permeabilidade vascular e está implicado na síndrome vasoplégica, que pode acometer pacientes

Thorac Cardiovasc Surg 1995;110(1):99-102.

30. El Habbal MH, Smith LJ, Elliott MJ, Strobel S. Cardiopulmonary bypass tubes and prime solutions stimulate neutrophil adhesion molecules. Cardiovasc Res 1997;33(1):209-15.

31. Chello M, Mastroberto P, Romano R, Ascione R, Pantoleo D, De Amicis V. Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass a randomized comparison of hypothermic and normothermic circulation. Eur J Cardiothorac Surg 1997;11(1):162-8.

32. Menashe P, Peynet J, Lariviere J, Ironic F, Piwnicka A, Bloch G et al. Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions? Circulation 1994; 90(5Pt2):II275-9.

33. Ovrum E, Fosse E, Molnes TE, Amhølen E, Tangen G, Abdelnoor M et al. Complete heparin-coated cardiopulmonary bypass and low heparin dose reduce complement and granulocyte activation. Eur J Cardiothorac Surg 1996;10(1):54-60.

Endereço para correspondência

Luciana dos Santos Henriques

Rua do Rancho, 103 - Ipiranga

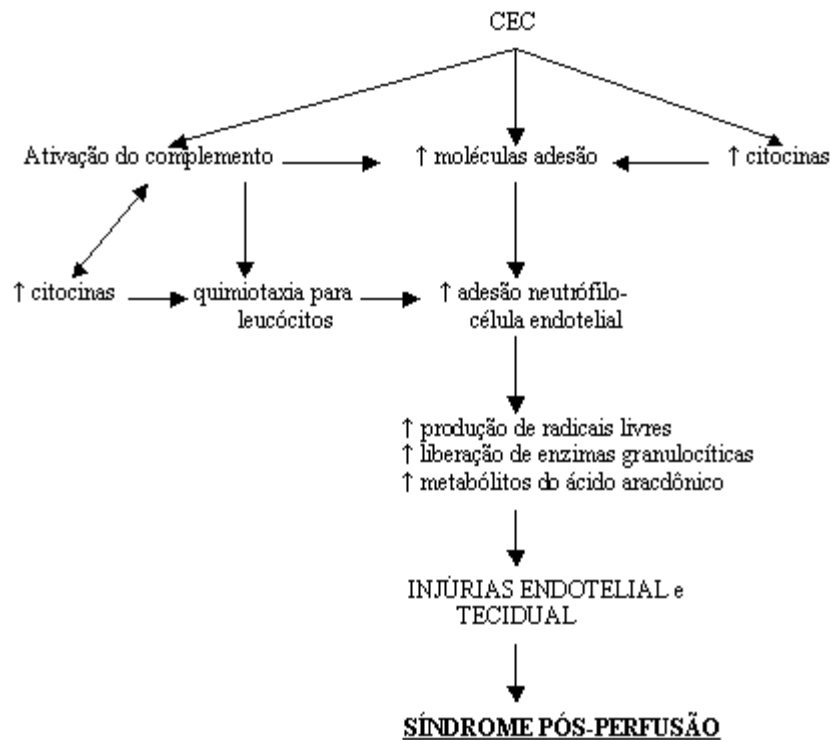
04289-130 - São Paulo - SP

Tel: 0XX.11.5062-6782

submetidos à cirurgia cardíaca com CEC e que se caracteriza por persistente e severa hipotensão associada à taquicardia no pós-operatório.



Figura 1 - Principais mecanismos imunológicos envolvidos pós-CEC



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000