

Fernando Ganem

**Importância dos níveis do fator natriurético tipo B e de
marcadores inflamatórios em pacientes com cardiomiopatia
isquêmica submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica:
correlação com a evolução e prognóstico imediato**

Tese apresentada ao Departamento de Cardio-
Pneumologia da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr.

São Paulo
2005

Dedicatória

À Silvana, minha esposa, companheira de todos os momentos, exemplo de equilíbrio e bondade.

A Lucas e Fernanda, resultado de nossa união, motivo de nossa existência e justificativa para nossos esforços.

A meu pai José Ganem (in memoriam), que nos deixou em janeiro deste ano, e foi o meu melhor mestre da simplicidade, honradez e dedicação à família. Saudades.

À minha mãe Claudete, guardiã da família e que junto com meu pai e minha irmã Tânia, transmitiu o que de melhor eu possa ter em meu caráter.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Júnior, a quem conheci há 15 anos como médico-assistente no Serviço de Emergência do InCor, enquanto eu era residente, e que ao longo dos anos me permitiu reconhecer as melhores qualidades de um grande médico: formação sólida, dedicação ao paciente, ética incontestável, avidez pela pesquisa e postura impecável. Obrigado pela amizade, paciência, estímulo e a orientação desta Tese.

Ao Prof. Dr. Whady Armino Hueb, amigo, colega, incentivador e admirável pesquisador. Obrigado pelos conselhos, críticas, orientações e sugestões para este trabalho. Obrigado por permitir a inclusão de pacientes do estudo MASS III como pacientes do grupo controle deste estudo.

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior, médico e pesquisador com dedicação e capacidade de trabalho invejáveis, com quem convivo desde 1991 na UTI cirúrgica do InCor e com quem tive o privilégio de aprimorar meus conhecimentos em terapia intensiva.

Aos colegas Guilherme Spina, Juliana S. Souza, Juliano Lara Fernandes colegas da pós-graduação com linhas de pesquisa com mediadores inflamatórios e que colaboraram com orientações, coleta, armazenamento e realização das análises dos marcadores.

Às enfermeiras da UTI cirúrgica InCor, Márcia Cristina Silva Magro, Daiane Patrícia Cais, Inaiara Scalçone de Almeida, Zilda dos Santos Lima, Maria Lúcia Araújo Martins e Ana Lucia de Lins Coimbra pelo auxílio na coleta de parte das amostras .

À Dra. Célia Maria Cassario Strunz, pela orientação nas coletas e permissão de uso das instalações do Laboratório Clínico do InCor e às Sras. Regina Célia Matias de Oliveira e Maria Fernanda de Pádua Fleury pelo profissionalismo, orientações, cordialidade e auxílio na centrifugação das amostras no Laboratório de Pesquisa do InCor.

À Prof. Dra. Maria Heloísa Blotta e seu pós-graduando Rômulo T. D. Oliveira pelas orientações, apoio e realização da dosagem de todos os marcadores no Laboratório de Patologia da UNICAMP.

Aos colegas Dr. Carlos Martingo da Costa, Dr. Richard Halti Cabral, Dra. Solange Coppola Gimenez, Dr. Luciano Killinger e Prof. Dr. Ivan Ceconello grandes amigos e incentivadores, cujo apoio e suporte contribuíram para este trabalho.

Aos cirurgiões cardíacos do InCor, Prof. Dr. Sérgio Almeida de Oliveira, Prof. Dr. Luis Alberto Dallan, Prof. Dr. Noedir Groppo Stolf, Prof. Dr. Fábio B. Jatene, Prof. Dr. Luis Boro Puig, Prof. Dr. Paulo Pego Fernandes, Prof. Dr. Roberto Costa, Prof. Pablo Pomerantzeff, Prof. Dr. Luis Felipe Moreira e Prof. Dr. Altamiro Ribeiro Dias, com quem, pelo convívio de tantos anos na UTI cirúrgica, aprendi muito sobre pós-operatório de cirurgia cardíaca.

À Sra. Creusa Dalbó responsável pelas análises estatísticas.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo patrocínio financeiro, através do protocolo auxílio pesquisa nº 20003/13357-2 (FAPESP), fundamental para a compra dos kits e material utilizado para a pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1) INTRODUÇÃO	1
1.1) Cardiomiopatia isquêmica.....	3
1.1.1) Definição, epidemiologia e etiologia	3
1.1.2) Fisiopatologia da insuficiência cardíaca.....	5
1.1.3) Fator natriurético tipo B e marcadores inflamatórios na insuficiência cardíaca	6
1.1.3.1) BNP.....	6
1.1.3.2) Citocinas.....	7
1.1.3.3) Moléculas de adesão (sICAM-1 e P-selectina)	10
1.1.3.4) PCR	11
1.2) Revascularização miocárdica em pacientes com cardiomiopatia isquêmica.....	12
1.2.1) Revascularização miocárdica com CEC.....	14
1.2.2) Resposta inflamatória na revascularização miocárdica com CEC	16
2) OBJETIVOS	19
3) CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
3.1) População de estudo	23
3.1.1) Características clínicas pré-operatórias da população	24
3.2) Procedimento Anestésico e Cirúrgico	26
3.2.1) Anestesia	26
3.2.2) Ato cirúrgico.....	26
3.3) Protocolo experimental	27
3.4) Dosagem	28
3.5) Análise estatística.....	30
4) RESULTADOS	32
4.1) Dados clínicos do intra e pós-operatório.....	33
4.2) Análise dos marcadores em cada grupo.....	36
4.2.1) Momento pré-operatório.....	36
4.2.2) Momentos POI e 1º PO	38
4.3) Evolução temporal dos marcadores.....	39
4.3.1) IL-6.....	40
4.3.2) IL-8.....	40
4.3.3) sICAM-1	41
4.3.4) P-selectina	42
4.3.5) PCR	43
4.3.6) BNP	44

4.4) Correlação entre os níveis de marcadores com evolução clínica.....	45
4.4.1) BNP	46
4.4.2) PCR	47
4.4.3) IL-6	48
4.4.4) IL-8	48
4.4.5) P-selectina	49
4.4.6) sICAM-1	50
4.5) Correlação entre os níveis de corte dos marcadores e eventos.....	52
5) DISCUSSÃO	56
5.1) Níveis dos marcadores no pré-operatório.....	58
5.2) Evolução temporal dos marcadores	61
5.3) Correlação entre os níveis dos marcadores e eventos.....	63
5.4) Limitações do estudo	65
5.5) Considerações finais.....	66
6) CONCLUSÕES	67
7) ANEXOS	69
8) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Características clínicas e laboratoriais pré-operatórias.....	25
TABELA 2 -	Procedimentos cirúrgicos.....	34
TABELA 3 -	Dados de intra-operatório	35
TABELA 4 -	Dados de pós-operatório	36
TABELA 5 -	Valores dos marcadores no momento pré-operatório (PRÉ)....	37
TABELA 6 -	Níveis dos marcadores em quartis no pré-operatório	38
TABELA 7 -	Valores dos marcadores nos momentos POI e 1º PO	39
TABELA 8 -	Variação de IL-6 nos momentos PRÉ, POI e 1º PO.....	40
TABELA 9 -	Variação de IL-8 nos momentos PRÉ, POI e 1º PO.....	41
TABELA 10 -	Variação de sICAM-1 nos momentos PRÉ, POI e 1º PO	42
TABELA 11 -	Variação de sP-selectina nos momentos PRÉ, POI e 1º PO....	42
TABELA 12 -	Variação de PCR nos momentos PRÉ, POI e 1º PO	43
TABELA 12a -	Variação de PCR (nível de significância)	44
TABELA 13 -	Variação de BNP nos momentos PRÉ, POI e 1º PO	45
TABELA 13a -	Variação de BNP (nível de significância)	45
TABELA 14 -	Correlação dos níveis dos marcadores no PRÉ, POI e 1º PO com eventos	51
TABELA 15 -	Eventos	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curva ROC para BNP e tempo de UTI	54
Figura 2 - Curva ROC para BNP e uso de droga	55

LISTADE ABREVIATURAS

AVC	Acidente vascular cerebral
BNP	Fator natriurético tipo B ou cerebral
CASS	<i>Coronary Artery Surgery Study</i>
CEC	Circulação extra-corpórea
CI	Cardiomiopatia isquêmica
DAC	Doença arterial coronária
ECO	Ecocardiograma
ECSS	<i>European Cardiac Society Study</i>
FE	Fração de ejeção
IC	Insuficiência cardíaca
IFN γ	Interferon gama
IL	Interleucinas
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IM	Infarto do miocárdio
MASS	<i>Medical Angioplasty Surgery Study</i>
NF κ B	Fator nuclear kappa-beta
NYHA	New York Heart Association
PCR	Proteína C reativa
RM	Revascularização miocárdica
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1
sICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1 solúvel
SUS	Sistema único de saúde
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
UTI	Unidade de terapia intensiva
VA	<i>Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Study</i>

RESUMO

GANEM, F. - *Importância dos níveis do fator natriurético tipo B e de marcadores inflamatórios em pacientes com cardiomiopatia isquêmica submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica: correlação com a evolução e prognóstico imediato.* São Paulo, 2005. Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Introdução: O fator natriurético tipo B e marcadores inflamatórios estão implicados na fisiopatologia tanto da cardiomiopatia isquêmica (CI) quanto das complicações pós circulação extracorpórea (CEC) em pacientes submetidos à revascularização miocárdica (RM). Os objetivos deste estudo foram estudar os níveis pré e pós-operatórios do fator natriurético tipo B (BNP), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), P-selectina, moléculas de adesão intercelular (sICAM-1) e proteína C reativa (PCR) em pacientes com CI submetidos à RM, avaliando sua variação e correlação com evolução clínica imediata.

Material e métodos: Foram incluídos 62 pacientes, 34 com disfunção ventricular (fração de ejeção < 0,40) e 28 com função preservada e analisados os marcadores descritos acima no pré-operatório, 6 e 24 horas pós CEC.

Resultados: No momento pré-operatório, verificou-se diferença significativa entre o grupo com CI e o grupo controle para os níveis de BNP ($207,5 \pm 201,5$ pg/mL vs. $30,2 \pm 67,1$ pg/mL; $p < 0,001$) e sICAM-1 ($146,6 \pm 62,1$ ng/mL vs. $119,2 \pm 48,8$ ng/mL; $p = 0,041$). Na amostra geral o BNP pré-operatório apresentou correlação com maior tempo de terapia intensiva (UTI) ($p = 0,003$), ventilação mecânica ($p = 0,018$) e uso de dobutamina ($p < 0,001$). Através de análise com Regressão Logística e da "Receiver operating characteristic curve" - curva ROC verificamos que níveis pré-operatórios de BNP > 190 pg/mL são preditores de internação UTI > 5 dias e níveis de BNP acima de 20,5 pg/mL se associam a uso de dobutamina, com área sob a curva de 0,832 e 0,842 respectivamente. sICAM-1 pré-operatório apresentou correlação com óbito no pós-operatório ($p = 0,042$). No pós-operatório, há correlação significativa entre PCR ($p = 0,013$), IL-6 ($p = 0,006$) e P-selectina ($p = 0,001$) com tempo de ventilação mecânica e P-selectina ($p = 0,009$) com tempo UTI.

Conclusão: Níveis pré-operatórios de BNP e sICAM-1 podem predizer eventos no pós-operatório de RM. Níveis pós-operatórios de PCR, IL-6 e P-selectina estão associados a maior tempo de ventilação mecânica e níveis pós-operatórios de P-selectina estão associados com tempo de UTI.

SUMMARY

GANEM, F. - *The importance of B-type natriuretic peptide and inflammatory markers levels in patients with ischemic cardiomyopathy undergoing cardiac surgery: correlation with immediate outcome.* São Paulo, 2005. (Thesis) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Background: B-type natriuretic peptide (BNP) and inflammatory markers are implicated in the pathophysiology of both ischemic cardiomyopathy (IC) and complications after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). The purpose of this study was to assess preoperative and postoperative levels of BNP, interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), P-selectin, intercellular adhesion molecule (ICAM), C-reactive protein (CRP) in patients with IC undergoing cardiac surgery with CPB and investigate their variation and ability to correlate with immediate outcome.

Methods: Sixty-two patients were included, 34 with cardiac dysfunction (ejection fraction < 0,40) and 28 without. Plasma levels of these markers were measured preoperatively, 6 and 24 hours after CPB.

Results: Preoperative levels were different between the group with cardiac dysfunction and the group without cardiac dysfunction for BNP ($207,5 \pm 201,5$ pg/mL vs. $30,2 \pm 67,1$ pg/mL; $p < 0,001$) and sICAM-1 ($146,6 \pm 62,1$ ng/mL vs. $119,2 \pm 48,8$ ng/mL; $p = 0,041$). For all patients, preoperative BNP levels correlate with longer intensive care unit (ICU) stay ($p = 0,003$), longer ventilator use ($p = 0,018$) and duration of dobutamine use ($p < 0,001$). Receiver operating characteristic curve demonstrated BNP levels > 190 pg/mL as predictor of ICU > 5 days and BNP levels > 20,5 pg/mL correlated with dobutamine use, with areas under the curve of 0,832 e 0,842, respectively. Preoperative levels of sICAM-1 were associated with in-hospital mortality ($p = 0,042$). In the postoperative period, was found association between CRP, IL-6 and P-selectin with ventilation duration ($p = 0,013$, $p = 0,006$, $p = 0,001$ respectively) and P-selectin with ICU stay ($p = 0,009$).

Conclusions: Preoperative BNP levels are able to predict ICU stay in the postoperative period of cardiac surgery and preoperative sICAM-1 levels correlated with in-hospital mortality. Postoperatively, CRP, IL-6 and P-selectin levels are associated with longer ventilation use and P-selectin is associated with ICU stay.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos ficou bem estabelecida a importância dos processos inflamatórios na fisiopatologia da aterosclerose e doenças cardiovasculares^{1,2,3,4} como síndromes isquêmicas coronárias agudas, insuficiência cardíaca (IC)⁵, lesão de reperfusão e pós circulação extracorpórea (CEC) em cirurgias cardíacas^{6,7,8}. Marcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucinas (IL) e moléculas de adesão, principalmente a molécula de adesão intercelular-1 em sua forma solúvel (sICAM-1) são reconhecidamente marcadores de agudização e prognóstico de processos ateroscleróticos, sendo que quanto maior os seus níveis, tanto maior são os riscos de eventos coronários como instabilização de angina, infarto do miocárdio (IM), morte súbita e acidente vascular cerebral (AVC)^{9,10,11,12}.

A IC é reconhecida mundialmente como problema importante de saúde pública e sua frequência vem aumentando paralelamente com o incremento da população idosa. A cardiomiopatia isquêmica (CI) constitui-se em uma das principais etiologias. Apesar dos recentes avanços, na terapêutica clínica com uso de betabloqueadores associados a inibidores da

enzima de conversão no tratamento da IC, a revascularização miocárdica (RM) cirúrgica representa uma forma terapêutica de recuperação de miocárdio viável, assim como a ressecção de áreas de aneurisma ventricular (miocárdio inviável), capaz de proporcionar melhora da função ventricular global.

Optamos, por apresentar revisão de literatura dando ênfase aos aspectos da importância da cadeia inflamatória, da seguinte maneira:

- Cardiomiopatia isquêmica - definição, epidemiologia, etiologia e fisiopatologia
- RM em pacientes com CI - RM cirúrgica com CEC e resposta inflamatória

1.1) Cardiomiopatia isquêmica

1.1.1) Definição, epidemiologia e etiologia

A IC pode ser definida como uma síndrome clínica em que ocorre diminuição na capacidade de enchimento e ou esvaziamento ventricular, secundariamente à lesão funcional ou estrutural do miocárdio¹³, tanto em pacientes sintomáticos quanto assintomáticos. A doença arterial coronária e IM dela resultante são responsáveis pela CI.

A prevalência da IC tem aumentado na maioria dos países

desenvolvidos e em desenvolvimento, provavelmente pelo aumento da população idosa e maior sobrevivência pós IM. Nos Estados Unidos, dados da vigilância no ano 2000, registraram 4,7 milhões de portadores de IC, 550 mil casos novos a cada ano e incidência anual de quase 10 casos em 1.000 na população acima de 65 anos¹⁴. No Brasil, não há estudos epidemiológicos precisos sobre a incidência, mas estima-se que até 6,4 milhões de brasileiros tenham IC¹⁵. Nos primeiros sete meses de 2003, segundo dados do Sistema Único de Saúde (SUS), foram realizadas 203.893 internações por IC e ocorrência de 14.000 óbitos. Aproximadamente um-terço dos internados do SUS é portador de IC¹⁶.

O principal fator de risco para desenvolvimento de IC nos Estados Unidos é a doença isquêmica do coração¹⁷. No Brasil estima-se que a CI seja responsável por até 33% das causas de IC, seguida das etiologias dilatada (26%), reumática (22%), hipertensiva (7%) e chagásica (6%)¹⁸.

1.1.2) Fisiopatologia da insuficiência cardíaca

O conhecimento da fisiopatologia da IC passou por uma revolução nos últimos 50 anos. Na década de 50 acreditava-se no modelo cardiorrenal (retenção excessiva de sal e água)¹⁹. A partir da década de 60 as pesquisas permitiram o melhor conhecimento do modelo hemodinâmico (disfunção de “bomba” ventricular, congestão e hipotensão)²⁰. Entretanto, nas últimas duas décadas, as pesquisas levaram ao conceito de modelo neurohumoral, no qual considera a IC uma síndrome resultante da complexa relação de distúrbios hemodinâmicos e neurohumorais envolvendo remodelação cardíaca e do interstício, disfunção endotelial, ativação de sistema renina-angiotensina-aldosterona, catecolaminas, endotelina, peptídeos natriuréticos, bradicinina, óxido nítrico e citocinas^{21,22,23,24}.

Esses conhecimentos demonstraram a importância da inflamação na progressão e apresentação clínica da IC. Muitas evidências apontam para que, após uma agressão inicial ao miocárdio ou uma sobrecarga mecânica na parede ventricular, ocorra elevação da pressão diastólica final na parede ventricular esquerda capaz de deflagrar a expressão de genes para a produção de citocinas e sua cadeia de mediadores, interferindo na remodelação ventricular^{25,26}. Além disto, níveis elevados de citocinas podem ser resultado de sua produção periférica (extramiocárdica), em tecidos agredidos por hipoperfusão e hipóxia.

1.1.3) Fator natriurético tipo B e marcadores inflamatórios na insuficiência cardíaca

Revisamos nesta seção, os marcadores avaliados em nosso estudo: fator natriurético tipo B (BNP); interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8); moléculas de adesão (sICAM-1 e P-selectina) e PCR.

1.1.3.1) BNP

O BNP é um polipeptídeo composto por 32 aminoácidos. Foi denominado fator natriurético cerebral (“*brain*” da língua inglesa) por ter sido inicialmente identificado em cérebro de porco em 1988²⁷. Entretanto, sua maior produção se dá nos ventrículos e sua liberação parece ser estimulada pela expansão volumétrica ventricular e sobrecarga de pressão²¹. Está elevado em pacientes com IC servindo para diagnóstico, avaliação de gravidade, prognóstico e análise de resposta terapêutica^{28,29}. Eleva-se também em pacientes com IC crônica, infarto agudo do miocárdio e hipertensão arterial com hipertrofia ventricular^{30,31,32}.

McDonagh e colaboradores³³ encontraram que pacientes com níveis elevados de BNP e fração de ejeção (FE) ao ecocardiograma (ECO) menor que 40% apresentaram maior mortalidade.

Tsutamoto e colaboradores³⁴ relataram que o BNP foi o melhor preditor de morbidade e mortalidade em pacientes com disfunção ventricular,

assintomáticos ou oligossintomáticos, comparado a outros fatores neurohumorais (endotelina-1, norepinefrina e renina).

1.1.3.2) Citocinas

As citocinas são polipeptídeos e proteínas solúveis com baixo peso molecular (08 a 40.000 d), produzidas por várias células como macrófagos, linfócitos, células endoteliais, monócitos, fibroblastos, inclusive cardiomiócitos entre outras, sendo também conhecidas como interleucinas (IL) pela sua capacidade de ligação de moléculas e substâncias. São conhecidas em torno de dezoito IL. O $TNF\alpha$ é uma citocina que manteve seu nome original (fator de necrose tumoral ou caquexina) por ter sido inicialmente descrito em pacientes com caquexia por doença oncológica. A expressão dos genes para a produção das citocinas é determinada pela estimulação por eventos nocivos como infecção, radiação ultra-violeta, hiperosmolaridade, variações térmicas extremas entre outras. Participam de vários processos biológicos e seus principais efeitos no sistema cardiovascular são inflamação, estresse oxidativo, coagulação intravascular, lesão endotelial e apoptose em células endoteliais e miocárdicas^{35,36}. Exercem função na homeostase dos processos inflamatórios podendo ter efeitos pró ou anti-inflamatórios. As principais citocinas pró inflamatórias são IL-6, IL-8, IL-1 β e $TNF\alpha$.

O $TNF\alpha$ é um polipeptídeo contendo 157 aminoácidos, produzido por

diversas células como macrófagos, linfócitos, fibroblastos, mastócitos, células de músculo liso. As células miocárdicas quando estimuladas por hipóxia, endotoxina e estresse mecânico também são capazes de produzi-lo³⁷. Sua ação se dá através dos receptores tipo I e tipo II presentes em superfícies celulares. O $TNF\alpha$ serve como mediador estimulando ou inibindo a expressão de diversos genes, que codificam a produção de moléculas de adesão, óxido nítrico sintase e outras citocinas como $IL1\beta$, $IL-6$ e o próprio $TNF\alpha$ ³⁸. Níveis baixos de $TNF\alpha$ podem levar a respostas adaptativas e compensatórias a estímulos adversos, mas níveis elevados produzem disfunção ventricular, miocardiopatia e edema pulmonar^{22,37}.

Os mecanismos prováveis de participação do $TNF\alpha$ na progressão da IC são: estimulação de hipertrofia do miócito através da geração de intermediários de oxigênio reativo nos cardiomiócitos, indução de remodelação ventricular inadequada através de estímulo à produção de proteína de matriz extracelular e perda celular através de necrose e apoptose^{39,40}.

Vasan e colaboradores⁴¹ no subestudo do “The Framingham Heart Study” concluíram que níveis elevados de PCR, $TNF\alpha$ e principalmente $IL-6$ estão associados a maior probabilidade de indivíduos idosos, previamente sãos, evoluírem com IC.

A $IL-6$ é produzida por macrófagos, linfócitos T, células do endotélio vascular e fibroblastos. Muitos estudos^{42,43,44} demonstraram elevação da $IL-6$ na evolução da IC e a correlação com o aumento de $TNF\alpha$. Orüs e

colaboradores⁴³ verificaram que a IL-6 tem correlação com prognóstico e é o melhor marcador preditivo independente para episódios de IC, morte e necessidade de transplante em pacientes com disfunção ventricular.

A IL-8, assim como IL-6, é produzida por macrófagos, linfócitos T, células do endotélio vascular e fibroblastos, estimulados por $\text{TNF}\alpha$, IL-1 e endotoxina. Tem importante papel quimiotático para neutrófilos, promovendo a aderência neutrofílica a células endoteliais, através da estimulação de moléculas de adesão⁴⁵. A IL-8 está implicada na lesão endotelial através da sua capacidade de induzir degranulação de neutrófilos, liberação de enzimas proteolíticas e liberação de radicais livres^{46,47}.

A IL-10 é produzida principalmente por macrófagos. Enquanto as citocinas citadas acima, têm ação pró-inflamatória, a IL-10 é considerada uma citocina anti-inflamatória e constitui-se num potente inibidor da produção de IL-6, IL-8, IL-1 β e $\text{TNF}\alpha$. As outras citocinas com ação anti-inflamatória são IL-4 e IL-13.

Cumpra aqui citar que, na fase aguda da resposta inflamatória, é de fundamental importância a ação do fator nuclear kappa B (NF- κ B) que é um fator que regula a transcrição de vários genes pró-inflamatórios. A IL-10 tem a capacidade de inibir a NF- κ B⁴⁸.

1.1.3.3) Moléculas de adesão (sICAM-1 e P-selectina)

As moléculas de adesão constituem-se em um grupo de moléculas que desempenham papel importante no processo de aterosclerose, participando nos processos de migração celular, sinalização e aderência e estão presentes em plaquetas, monócitos e células musculares lisas. Participam ainda, no processo de trombose pós ruptura de placas instáveis, estenose pós angioplastia e lesão de reperfusão miocárdica⁴⁹. As três famílias de receptores de adesão são: selectinas, integrinas e a superfamília das imunoglobulinas.

A molécula de adesão intercelular (ICAM-1) é um receptor da célula endotelial, de baixo peso molecular, membro da superfamília das imunoglobulinas. Medeia a adesão de células inflamatórias ao endotélio e sua expressão se dá após estímulo por $TNF\alpha$, IL-1, $IFN\gamma$ e endotoxina com pico em 02 horas e persistência por 24 hs pós estimulação. Em situações de baixo fluxo, isquemia-reperfusão e IC a sua forma solúvel (sICAM-1) encontra-se elevada⁵⁰, o que pode refletir a resposta inflamatória e disfunção endotelial nestas condições. Dado o seu importante papel na fisiopatologia da aterosclerose, tem-se considerado a sICAM-1 como marcador diagnóstico e prognóstico para doenças cardiovasculares. Um subestudo do “Physicians Health Study”⁵¹ demonstrou que pessoas sem doença coronária conhecida que desenvolveram IM após oito anos de seguimento, tinham níveis basais de sICAM-1 elevados. Um outro estudo⁵², mostrou que em pacientes com doença coronária conhecida, os níveis de sICAM-1 se

relacionam ao surgimento de novos eventos. Por fim, o estudo “ARIC”⁵³ mostrou que a sICAM-1 é preditor independente de doença coronária.

A P-selectina é uma proteína de adesão presente na superfície do endotélio ativado, mas principalmente em plaquetas ativadas. Participa na adesão de leucócitos e plaquetas ao endotélio, através de ligações de baixo grau de aderência, rápida ativação e desativação, permitindo o rolamento de leucócitos sobre o endotélio.

Níveis elevados de P-selectina foram identificados em placas ateromatosas ativas, síndrome coronária aguda, fibrilação atrial e hipertensão. Yin WH e colaboradores⁵⁴ verificaram que sICAM-1 e P-selectina estão elevadas em paciente com IC e elevam-se progressivamente com a piora clínica. Destes, a P-selectina tem valor prognóstico independente em pacientes com IC.

O estudo “Women’s Health Study”⁵⁵, que acompanhou 28.000 mulheres saudáveis, de modo prospectivo, mostrou que os níveis de P-selectina estavam aumentados em mulheres que posteriormente, apresentaram evento cardiovascular.

1.1.3.4) PCR

A PCR é uma proteína produzida pelo fígado e considerada marcador inflamatório e fator de risco independente para evento cardiovascular em angina instável⁵⁶, infarto agudo do miocárdio⁵⁷, acidente vascular cerebral

isquêmico⁵⁸, pós angioplastia^{59,60}, mas poucos estudos mostraram seu impacto em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Os níveis de PCR estão elevados em IC crônica, como verificado em vários trabalhos^{61,62,63}, mas principalmente em IC aguda descompensada^{61,64,65}.

Alonso e colaboradores⁶⁶ demonstraram que cardiopatas com classe funcional avançada e níveis elevados de PCR, tiveram maior necessidade de reinternação e maior refratariedade ao tratamento.

Yin e colaboradores⁶⁷ analisaram os níveis de PCR numa população de 108 pacientes com FE menor que 0,50, seguidos por um período médio de 403 dias e verificou que seus níveis se elevam com piora da classe funcional da IC e que PCR e FE diminuída são fatores significantes e independentes para pior prognóstico nessa população, entretanto PCR se correlacionou minimamente com a FE ($r = -0,167$; $p = 0,84$).

1.2) Revascularização miocárdica em pacientes com cardiomiopatia isquêmica

A cirurgia cardíaca para RM, inicialmente usada em 1964 por Garret, Dennis e DeBakey⁶⁸ consagrou-se nos últimos 40 anos, como opção terapêutica para pacientes com doença arterial coronária em que o tratamento clínico e angioplastia foram insuficientes ou contra-indicados para a resolução da isquemia, sintomatologia e IC.

Os três maiores estudos randomizados avaliando tratamento cirúrgico com RM foram o “Coronary Artery Surgery Study” (CASS)⁶⁹, o “Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Study”⁷⁰ (VA) e o “European Cardiac Society Study” (ECSS)⁷¹. O CASS, demonstrou aumento de sobrevida em pacientes com fração de ejeção (FE) menor que 0,35 e FE de 0,35 a 0,50. O VA, de 1984, não mostrou diferença significativa na sobrevida de onze anos entre os grupos com tratamento clínico versus cirúrgico em pacientes com função ventricular preservada. Entretanto, em pacientes com disfunção ventricular, esse estudo demonstrou melhora de sintomas de angina, IC, fração de ejeção, parâmetros hemodinâmicos e sobrevida. O ECSS corroborou os mesmos achados de benefício de sobrevida na população específica de pacientes de alto risco (IM prévio, doença triarterial, idosos e disfunção ventricular).

A melhora da sobrevida em pacientes com disfunção ventricular submetidos à RM está associada à reperfusão de miocárdio viável, mas hipo ou até acinético devido ao estado hibernado ou atordado⁷². A condição de miocárdio hibernado, decorrente de hipofluxo coronariano crônico, leva à disfunção contrátil para preservação da integridade celular, porém em miocárdio ainda viável. Os principais métodos de identificação de miocárdio viável em nosso meio são a cintilografia miocárdica de perfusão, ecocardiograma com estresse farmacológico, ressonância nuclear magnética e tomografia com emissão de pósitrons^{72,73,74}.

A disfunção ventricular pré-operatória, que comprovadamente serve

como critério para indicação de tratamento cirúrgico em pacientes com isquemia miocárdica, é um dos mais importantes preditores de mortalidade peri-operatória e tardia^{75,76}. Num subestudo do CASS⁷⁷ a mortalidade imediata foi de 1,97% para pacientes com função ventricular preservada, 4,2% para aqueles com FE de 0,35 a 0,49 e 6,2% para aqueles com FE menor que 0,35.

1.2.1) Revascularização miocárdica com CEC

A técnica cirúrgica de RM tradicional utiliza a CEC. Técnicas alternativas como cirurgia sem CEC ou minimamente invasiva têm sido utilizadas com o intuito de diminuir agressão cirúrgica, complicações intra e peri-operatórias, tempo de internação e custos hospitalares.

Vários trabalhos da literatura^{78,79,80,81,82,83} revelam que a resposta inflamatória, mortalidade, arritmias, infarto peri-operatório, complicações neurológicas, pulmonares e renais são mais freqüentes em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC do que sem ela.

Durante a cirurgia cardíaca com CEC, vários procedimentos concorrem determinando uma reação inflamatória mais exacerbada, a saber: contato sanguíneo com as superfícies sintéticas do equipamento; hipotermia; períodos de isquemia e reperfusão⁸⁴; parada circulatória total; hipotensão com fluxo não pulsátil; distúrbios de coagulação⁸⁵; politransfusão;

endotoxemia. Em conjunto, desencadeiam uma complexa resposta que inclui ativação de complemento, liberação de citocinas, ativação de leucócitos e expressão de moléculas de adesão, produção de várias substâncias biologicamente ativas como endotelina, radicais livres, óxido nítrico, fator de agregação plaquetária e metabólitos do ácido aracdônico. Esta cascata inflamatória pode provocar disfunção temporária ou até definitiva de vários órgãos e sistemas⁸⁶ podendo determinar síndrome de baixo débito cardíaco⁸⁷, insuficiência respiratória⁸⁸, insuficiência renal⁸⁹, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) entre outros. A evolução clínica no pós-operatório depende das condições basais do paciente no pré-operatório, da intensidade de injúria no intra-operatório e relação entre moléculas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias.

Mais recentemente, tem sido estudada a correlação de BNP pré-operatório com a evolução no pós-operatório. Hutfless e colaboradores⁹⁰ verificaram que níveis elevados de BNP no pré-operatório funcionam como fator preditivo de complicações no PO como maior necessidade de uso de balão intra-aórtico, maior tempo de internação e maior mortalidade após um ano de cirurgia. Neste mesmo estudo, verificou-se que picos isolados de BNP no PO exclusivamente, associaram-se a maior tempo de internação e mortalidade em um ano.

Wazni e colaboradores⁹¹ verificaram que níveis elevados de BNP no pré-operatório representam um fator preditivo independente para fibrilação atrial no PO.

1.2.2) Resposta inflamatória na revascularização miocárdica com CEC

Em pós-operatório de cirurgia cardíaca, verificou-se que em idosos, a elevação de $TNF\alpha$ está relacionada à maior disfunção ventricular pós CEC, e que o uso de anticorpos anti $TNF\alpha$, melhora tal condição⁹². Além disso, o $TNF\alpha$ exerce papel na gênese da insuficiência renal através do depósito de fibrina, vasoconstrição, apoptose e redução da taxa de filtração glomerular o que também é minimizado com o uso de anti $TNF\alpha$ ⁸⁹.

Níveis elevados de IL-6 e IL-1 β têm correlação com prognóstico em pacientes críticos e pós cirurgia. A IL-6 foi implicada como causa de instabilidade hemodinâmica pós CEC⁹³ e sua elevação é posterior à do $TNF\alpha$ ⁴⁷. Outros trabalhos^{94,95}, concluíram que $TNF\alpha$, IL-1 β e IL-6 estão associados à isquemia, presença de miocárdio “atordado”, disfunção de VE e refratariedade ao estímulo adrenérgico por drogas vasoativas, enquanto IL-6 e IL-8 foram associadas a alteração da contratilidade segmentar no PO.

Durante a CEC, os períodos de anóxia seguidos de hiperóxia são forte estímulo para produção de IL-8, elevando-se na fase de reaquecimento, com pico em 1 a 3 horas pós e ainda detectável após 24 hs⁴⁵. Em pacientes com SIRS que evoluem para óbito pós cirurgia cardíaca, os níveis de IL-8 são marcadamente elevados⁹⁶.

Dentre as principais ações anti-inflamatórias da IL-10 com

repercussão no PO de cirurgia cardíaca temos: ação cardioprotetora através da inibição da interação neutrófilos-endotélio⁹⁷; diminuição de mortalidade e evolução para síndrome da angústia respiratória em estudo experimental com ratos⁹⁸; diminuição da injúria miocárdica pós CEC verificada por menor produção de troponina pós reperfusão.

A PCR, por sua vez, não foi tão estudada em cirurgia cardíaca, quanto em pacientes clínicos. Poucos estudos avaliaram seu valor prognóstico na população submetida à RM. Dentre eles citamos alguns. Gaudino e colaboradores⁹⁹ verificaram que numa população de 113 pacientes, aqueles com níveis elevados de PCR no pré-operatório não apresentaram maiores complicações no pós-operatório. Milazzo e colaboradores¹⁰⁰ demonstraram que pacientes com PCR elevada no pré-operatório apresentam maior risco de evento isquêmico tardio. Entretanto, nenhum desses estudos demonstrou maior impacto imediato.

Biancari e colaboradores¹⁰¹, estudaram o valor da PCR pré-operatória no prognóstico imediato de pacientes submetidos a RM com CEC (casuística de 764 pacientes) e verificou que pacientes com níveis elevados de PCR apresentaram maiores complicações como síndrome de baixo débito, eventos neurológicos e morte cardíaca.

Assim, a maioria dos autores concorda que a cirurgia cardíaca com CEC é mais traumática, associada a maior número de complicações imediatas e que a resposta inflamatória mais intensa deste procedimento tem papel importante no prognóstico. Por outro lado, um trabalho recente¹⁰²

verificou que a cirurgia sem CEC provoca menor dano celular agudamente do que a cirurgia com CEC, mas a médio prazo, a oclusão de enxertos é maior nos pacientes revascularizados em cirurgia sem CEC, o que a longo prazo teria prognóstico adverso. Portanto, até o momento não há evidências definitivas da vantagem indiscutível de uma técnica sobre a outra.

Frente aos conhecimentos atuais, consideramos os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC um “modelo” para estudo da resposta inflamatória. Entretanto, pacientes com IC e disfunção ventricular secundária à CI, constituem-se numa população distinta, por já poder apresentar uma atividade inflamatória de base.

Baseados no conceito de que a cascata inflamatória participa na fisiopatologia da IC, realizamos este estudo com pacientes submetidos à RM e avaliamos o comportamento da resposta inflamatória no pré e pós-operatório em duas populações: pacientes com disfunção ventricular comparando-os com pacientes com função ventricular preservada. Para tanto, foram avaliados os seguintes marcadores: BNP; citocinas (IL-6, IL-8); moléculas de adesão (sICAM-1 e P-selectina) e PCR.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram avaliar, em pacientes portadores de CI submetidos à RM cirúrgica, os níveis pré e pós-operatórios de BNP e marcadores inflamatórios (IL-6, IL-8, sICAM-1, P-selectina e PCR), seu comportamento evolutivo e sua correlação com desfechos clínicos no pós-operatório imediato.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), envolvendo a unidade de internação (Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica), Centro Cirúrgico, UTI Cirúrgica, Laboratório InCor e Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas (UNICAMP) no período de 01/2002 a 08/2004. Trata-se de estudo prospectivo que incluiu pacientes com disfunção ventricular esquerda, com indicação de revascularização miocárdica eletiva com circulação extracorpórea. Todos os pacientes foram incluídos no estudo após consentimento livre e esclarecido.

O protocolo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração sob o número 1922/01/110, pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP sob o número 716/01 e foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, protocolo auxílio pesquisa nº 20003/13357-2 (FAPESP).

3.1) População de estudo

A população estudada foi constituída por pacientes com doença arterial coronária com indicação de revascularização miocárdica eletiva com circulação extracorpórea. Foram definidos dois grupos conforme a função ventricular esquerda: grupo com cardiomiopatia isquêmica (CI), aquele constituído por pacientes com disfunção ventricular esquerda e grupo controle aquele constituído por pacientes com função ventricular esquerda preservada. Os pacientes do grupo CI eram portadores de função ventricular esquerda deprimida, definida por fração de ejeção (FE) $<0,40$ ao ecocardiograma pelo método de Teicholtz - valor normal FE $>0,55$ e disfunção ventricular à ventriculografia esquerda. Os pacientes do grupo controle, por sua vez, apresentaram função ventricular preservada (FE $>0,55$ ao ecocardiograma pelo método de Teicholtz) ou à ventriculografia esquerda no cateterismo cardíaco e faziam parte do estudo MASS III.

Todos os pacientes, tanto do grupo CI, quanto do grupo controle, apresentavam-se sem insuficiência cardíaca descompensada, em classe funcional I ou II da “New York Heart Association” (NYHA), sem congestão pulmonar, sem terceira ou quarta bulha à ausculta cardíaca, hemodinamicamente estáveis sem droga vasoativa, eupneicos e com oximetria normal em ar ambiente. Todos estavam internados em apartamento (nenhum estava em unidade de terapia intensiva) e foram submetidos à cirurgia cardíaca eletiva marcada com pelo menos 72 hs de

antecedência. Todos os pacientes tiveram suspensas com pelo menos 72 horas antes da cirurgia, medicações com alta interferência nas medidas dos mediadores como aspirina, heparinas fracionadas e não fracionadas, corticóides e anti-inflamatórios não esteróides, caso estivessem fazendo uso delas.

Foram excluídos pacientes com estados mórbidos que produzem reação inflamatória e conseqüentemente com interferência nos valores dos mediadores analisados como: infecções agudas, sépsis, doenças auto-imunes conhecidas (lúpus, artrite reumatóide, artrite gotosa, esclerodermia, polimiosite entre outras colagenoses), insuficiência renal aguda ou crônica (creatinina maior que 1,5 mg/dL), coagulopatia, acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses, insuficiência respiratória, doenças consumptivas ou oncológicas, caquexia, asma e broncoespasmo. Nenhum paciente em uso de droga vasoativa como dobutamina, dopamina, noradrenalina, milrinone ou levosimendan no período de sete dias antecedendo a cirurgia foi incluído no estudo.

3.1.1) Características clínicas pré-operatórias da população

A casuística foi composta por 62 pacientes no total, sendo 34 pacientes no grupo CI e 28 pacientes no grupo controle.

As características clínicas pré-operatórias avaliadas nas duas

populações foram: idade, sexo, presença de fatores de risco clássicos como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo, dislipidemia, antecedente familiar para doença arterial coronária, nível de creatinina, diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo (cm) e fração de ejeção ao ECO. Tais características estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais pré-operatórias

	Grupo CI n=34	Grupo Controle n=28	p
Idade	61,9 ± 10,1	60,1 ± 10,8	ns*
Sexo masculino	27 (79,4%)	23 (82,14%)	ns**
Hipertensão	33 (97,06%)	17 (60,7%)	<0,001**
Diabetes	17 (50%)	7 (25%)	0,044**
Dislipidemia	21 (61,7%)	11 (39,2%)	ns**
Tabagismo	9 (25,7%)	18 (64,29%)	0,003**
História familiar de DAC	11 (31,4%)	11 (39,2%)	ns**
Creatinina (mg/dL)	1,18 ± 0,17	1,10 ± 0,21	ns*
Diâmetro diastólico de VE (cm)	5,95 ± 0,54	4,70 ± 0,26	<0,001*
FEVE ao ECO	0,35 ± 0,06	0,66 ± 0,06	<0,001*

*Teste t de Student, ** Teste Qui-quadrado

CI= cardiomiopatia isquêmica; DAC= doença arterial coronária; VE= ventrículo esquerdo; FEVE= fração de ejeção de ventrículo esquerdo; ECO=ecocardiograma

3.2) Procedimento Anestésico e Cirúrgico

3.2.1) Anestesia

A técnica anestésica foi padronizada para todos os pacientes seguindo a rotina do serviço de anestesiologia da Instituição, utilizando-se como fármacos midazolam, propofol, sulfentanil, fentanil, etomidato e relaxantes musculares como pancurônio ou atracúrio em doses calculadas por quilograma de peso. Todos os pacientes receberam heparina (300 U/kg) para anticoagulação e metilprednisolona (1000 mg) e difenidramina (100 mg) antes da entrada em CEC, conduta protocolar do Serviço, com intuito de minimizar a resposta inflamatória, independentemente deste estudo. Para profilaxia de infecção, foi usada cefuroxima. Para reverter o efeito da heparina, todos os pacientes receberam protamina após término da CEC.

3.2.2) Ato cirúrgico

As cirurgias foram realizadas por quatro equipes da instituição, sempre com cirurgias eletivas. Os equipamentos de perfusão e extracorpórea utilizados foram: oxigenador de membrana Braile® ou

Medtronic[®], Biopump Medtronic[®], reservatório de cardiectomia Fisics[®] ou Braile[®].

3.2.1) Protocolo experimental

Foram realizadas três coletas em tempos seqüenciais para os dois grupos:

Coleta 1: coletas realizadas imediatamente antes da cirurgia, ainda no leito, antes do transporte para o centro cirúrgico, sem sedação ou anestesia – coleta de pré-operatório (PRÉ)

Coleta 2: coletas realizadas 6hs após o término da CEC – coleta de pós-operatório imediato (POI)

Coleta 3: coletas realizadas 24hs após o término da CEC – coleta de primeiro pós-operatório (1º PO)

O sangue para estudo foi colhido por punção de veia periférica em tubos contendo EDTA, imersos em gelo imediatamente após a coleta, centrifugados a 4°C (em centrífuga refrigerada) por 15 minutos a 1.000g e depois aliquoteado em “eppendorfs” separadamente e congelados a –80°C para análise posterior. Todas as amostras foram analisadas simultaneamente após coleta do último paciente incluído no estudo.

3.4) Dosagem

Foram realizados exames para verificar os títulos de citocinas (IL-6, IL-8), marcadores de endotélio (sICAM-1 e P-selectina), BNP e PCR de alta-sensibilidade.

A dosagem do BNP foi realizada pela técnica de imuno-fluorescência em analisador automático *Triage Meter* (Biosite, San Diego, CA, EUA). Nesta técnica um anticorpo monoclonal murino anti-BNP captura o BNP presente na amostra, que em seguida é ligado por um segundo anticorpo policlonal marcado com um composto fluorescente. A fluorescência detectada é proporcional à concentração de BNP da amostra e expressa em pg/mL, a partir de curva padrão inserida no equipamento. O limite de detecção é 5 pg/mL. O valor considerado normal para BNP é inferior a 100 pg/mL.

Os níveis séricos de sICAM-1 (CD54), P-selectina solúvel (sP-selectina), IL-6 e IL-8 foram determinados pela técnica de ELISA, utilizando kits comerciais da R&D Systems (Minneapolis, MN, EUA), de acordo com as instruções do fabricante. Nesta técnica um anticorpo monoclonal específico é adsorvido à placa. Após adição da amostra de soro na qual encontra-se o mediador a ser dosado, procede-se à incubação, ocasião em que as moléculas do antígeno se fixarão aos anticorpos adsorvidos à placa. Por lavagem todo o material não ligado é eliminado. A seguir, adiciona-se novo anticorpo, com especificidade para um determinante antigênico diferente do

primeiro, acoplado à enzima, que se unirá também ao antígeno ligado à placa, obtendo-se o complexo Anticorpo-Antígeno-Anticorpo-enzima (técnica do sanduíche). Nova lavagem é feita para remoção dos anticorpos não ligados. A seguir acrescenta-se substrato que tem a propriedade de, quando em contato com a enzima, assumir coloração diferente, proporcional a quantidade do mediador presente na amostra (antígeno). A leitura é feita em leitora de placas (BioRad, Tóquio, Japão) a 450 nm e comparada a uma curva padrão obtida com concentrações conhecidas dos mediadores recombinantes. O limite de detecção dos ensaios é: 15,6 pg/mL para sICAM-1, 0,5 ng/mL para sP-selectina, 31,2 pg/mL para IL-8 e 3,1 pg/mL para IL-6. Não há valores de referência para estes mediadores uma vez que não são utilizados na prática clínica. Os valores descritos a seguir, consistem na avaliação de pequena amostragem de soros normais testado pela empresa que fabrica os kits: sICAM-1: 115 a 306 ng/mL (média:211); sP-selectina: 51 a 113 ng/mL; IL-6: abaixo de 3,12 pg/mL; IL-8: abaixo de 31,2 pg/mL.

Os níveis de PCR de alta sensibilidade foram determinados pela técnica de nefelometria em analisador BNII (Dade Behring, Marburg, Alemanha). O reagente consiste de uma suspensão de partículas de poliestireno, revestidas de anticorpo monoclonal anti-PCR que se aglutinam na presença da PCR presente na amostra. A intensidade da luz difusa no nefelômetro depende da concentração da PCR da amostra, de forma que, por comparação com diluições de um padrão de concentrações conhecidas, é possível determinar a concentração deste mediador nas amostra. O limite

de detecção da técnica é 0,175 mg/L. O valor normal de referência é inferior a 1 mg/L quando utilizada para avaliar risco de doença cardiovascular e inferior a 5 mg/L quando utilizada para avaliar processos inflamatórios ou infecciosos.

3.5) Análise estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas a análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de médias, desvios-padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas calculou-se freqüências absolutas e relativas.

Para se testar a homogeneidade de grupos em relação as proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado¹⁰³ ou o teste exato de Fisher, que é indicado para a comparação de proporções quando as respostas apresentam freqüências esperadas menor do 5¹⁰³.

Para a análise da hipótese de igualdade entre dois grupos utilizou-se o teste t de Student¹⁰³, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney¹⁰³.

Para averiguar o comportamento dos grupos considerando as condições estudadas fez-se uso da técnica Análise de Variância com

medidas repetidas¹⁰⁴, a qual consiste no ajuste de um modelo linear multivariado a partir do qual as seguintes hipóteses foram testadas:

H₀₁: os perfis médios de resposta correspondentes aos grupos são paralelos, ou seja, não existe interação entre o fator grupo e o fator condição de avaliação (PRE, POI, 1º PO).

H₀₂: os perfis médios de resposta são coincidentes, ou seja, não existe efeito do fator grupo.

H₀₃: os perfis médios de resposta são paralelos ao eixo das abscissas, ou seja, não há efeito do fator condição de avaliação.

As hipóteses H₀₂ e H₀₃ só foram testadas quando não se rejeitou H₀₁. Caso contrário, foram testadas hipóteses de igualdade entre os momentos, em cada grupo.

A estatística de Wilks, com a aproximação para a estatística F, foi utilizada no teste das hipóteses acima. A técnica de Análise de Variância com medidas repetidas pressupõe normalidade dos dados, quando esta suposição foi rejeitada as variáveis foram transformadas através do logaritmo.

Para o estudo da correlação entre duas variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman¹⁰³.

A obtenção de pontos de corte para os mediadores foi realizada através do ajuste modelo de Regressão Logística e da “Receiver operating characteristic curve” – curva ROC.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

4. RESULTADOS

Os resultados estão apresentados de forma subdividida, da seguinte maneira: dados clínicos do intra e pós-operatório; análise dos marcadores em cada grupo; evolução temporal dos marcadores; correlação entre os níveis dos marcadores com a evolução clínica e correlação entre os níveis de corte dos marcadores e eventos.

4.1) Dados clínicos do intra e pós-operatório

Os pacientes do grupo controle foram submetidos à RM exclusivamente, enquanto os pacientes do grupo CI foram submetidos à RM exclusivamente ou RM associada a outros procedimentos como mostra a Tabela 2.

TABELA 2 – Procedimentos cirúrgicos

	Grupo CI n=34	Grupo Controle n=28
RM	18 (52,94%)	28 (100%)
RM+ ANEUR	11 (32,35%)	0
RM+ANEUR+TVMi	2 (5,88%)	0
RM+TV Ao	3 (8,82%)	0

CI= cardiomiopatia isquêmica; RM: revascularização miocárdica; RM+ANEUR: revascularização miocárdica associada à aneurismectomia ventricular esquerda; RM+ANEUR+TVMi: revascularização miocárdica associada à aneurismectomia ventricular esquerda e troca valvar mitral; RM+TV Ao= revascularização miocárdica associada à troca valvar aórtica

No intra-operatório, observou-se maior número de enxertos realizados no grupo controle ($p=0,006$). O grupo CI apresentou maior tempo de CEC ($p=0,002$), de cirurgia ($p<0,001$) e necessidade de transfusões ($p=0,006$), quando comparado ao grupo controle. Não houve diferença significativa entre os dois grupos para duração de CEC maior que 120 minutos. Houve dois óbitos (5,8%) em sala cirúrgica no grupo CI e nenhum no grupo controle, porém sem significância estatística ($p=0,497$), como mostra a Tabela 3. Nas Tabelas 3 e 4, os resultados para as variáveis qualitativas foram expressas em valores absolutos e relativos, enquanto que as variáveis quantitativas foram expressas através do cálculo das médias e desvio-padrão.

TABELA 3 – Dados de intra-operatório

	Grupo CI n=34	Grupo Controle n=28	p
Número de enxertos	2,23 ± 0,88	2,89 ± 0,68	0,006*
Tempo de CEC (min)	99,1 ± 25,3	74 ± 34,4	0,002**
Cirurgias com CEC > 120 min	9(26,47%)	5(17,86%)	ns***
Tempo de cirurgia (min)	415 ± 68	341,7 ± 81,3	<0,001**
Transfusão	29(85,29%)	15(53,57%)	0,006***
Óbito em SO	2(5,8%)	0	ns****

*Teste não paramétrico de Mann-Whitney, **Teste t de Student, ***Teste Qui-quadrado, ****Teste exato de Fisher

CI= cardiomiopatia isquêmica; CEC: circulação extra-corpórea; SO: em sala de cirurgia

Os dados evolutivos de pós-operatórios estão demonstrados na Tabela 4. Houve diferença significativa entre o grupo CI e o grupo controle para a necessidade de dobutamina ($p < 0,001$), tempo de ventilação mecânica ($p = 0,002$) e tempo de internação em UTI ($p < 0,001$). Não observamos diferença significativa entre os dois grupos para tempo de uso de dobutamina, uso de balão intra-aórtico, pico de CKMB massa, infecção, IM, insuficiência renal dialítica e dias de internação pós alta da UTI. Houve três óbitos no grupo CI e um óbito no grupo controle, porém sem significância estatística.

TABELA 4 – Dados de pós-operatório

Parâmetros	Grupo CI	Grupo Controle	p
	n=32	n=28	
Necessidade de dobutamina	31(96,88%)	10(35%)	<0,001*
Uso de dobutamina (horas)	53,19 ± 44,89	21,40 ± 20,94	ns**
Uso de balão intra-aórtico	3(9,37%)	0	ns***
Tempo de V. Mecânica (minutos)	649,3 ± 966	343 ± 188,38	0,002**
Pico CKMB massa (ng/mL)	56,75 ± 52,27	56,46 ± 65,54	ns**
Infecção PO	6(18,75%)	2(7,14%)	ns***
IM	4(12,5%)	1(3,57%)	ns***
Insuficiência renal dialítica	1(3,12%)	0	ns***
Tempo de UTI (horas)	100,9 ± 149,2	43,6 ± 10,7	<0,001**
Dias de internação pós cirurgia	12 ± 8,7	13 ± 14,9	ns**
Óbito na UTI	3(9,37%)	1(3,57%)	ns***

*Teste Qui-quadrado, **Teste não paramétrico de Mann-Whitney, ***Teste exato de Fisher
 CI= cardiomiopatia isquêmica; V. Mecânica= ventilação mecânica; CKMB= creatina fosfoquinase fração MB; IAM= infarto do miocárdio; UTI= unidade de terapia intensiva; SO= sala cirúrgica

4.2) Análise dos marcadores em cada grupo

4.2.1) Momento pré-operatório

Os valores encontrados no momento pré-operatório, não mostraram diferenças significativas entre o grupo CI e o grupo controle para os seguintes marcadores: IL-8, IL-6, P-selectina e PCR. Foram encontradas diferenças significativas para BNP e sICAM-1. O grupo CI apresenta valores significativamente maiores de BNP ($p < 0,001$) e sICAM-1 ($p = 0,041$) que o grupo controle, como mostra a Tabela 5 (valores médios e desvio-padrão).

TABELA 5 - Valores dos marcadores no momento pré-operatório (PRÉ)

Marcador	Grupo CI	Grupo Controle	p
IL-6 (pg/mL)	8,6 ± 13,6 n=34	9,9 ± 25,7 n=28	ns
IL-8 (pg/mL)	26,9 ± 97 n=33	18,5 ± 8,6 n=28	ns
sICAM-1 (ng/mL)	146,6 ± 62,1 n=34	119,2 ± 48,8 n=28	0,041
sP-selectina (ng/mL)	79,5 ± 24,6 n=34	83,5 ± 40,5 n=28	ns
PCR (mg/L)	6,2 ± 9,6 n=34	6,9 ± 11,6 n=27	ns
BNP (pg/mL)	207,5 ± 201,5 n=34	30,2 ± 67,1 n=27	<0,001

Teste t de Student

CI= cardiomiopatia isquêmica; IL-6= interleucina 6; IL-8= interleucina 8; sICAM-1= molécula de adesão intercelular solúvel; sP-selectina= P-selectina solúvel; PCR= proteína C reativa de alta sensibilidade, BNP= fator natriurético tipo B

Os níveis dos marcadores no pré-operatório apresentados através de quartis, estão descritos na Tabela 6.

TABELA 6 - Níveis dos marcadores em quartis no momento pré-operatório

Marcador	Quartil	Grupo CI	Grupo Controle
IL-6 (pg/mL)	3º	8,5	8,3
	Mediana	6,3	4,1
	1º	3,6	2,9
IL-8 (pg/mL)	3º	13,7	23,4
	Mediana	8,6	19,2
	1º	2,7	13,4
sICAM-1 (ng/mL)	3º	174,1	147,6
	Mediana	130,6	116,5
	1º	100,2	77,6
sP-selectina (ng/mL)	3º	92,6	99,2
	Mediana	76,1	75,9
	1º	58,8	55,0
PCR (mg/L)	3º	5,9	4,2
	Mediana	2,6	2,6
	1º	1,4	1,6
BNP (pg/mL)	3º	257,0	20,4
	Mediana	123,5	10,0
	1º	71,9	4,9

CI= cardiomiopatia isquêmica; IL-6= interleucina 6; IL-8= interleucina 8; sICAM-1= molécula de adesão intercelular solúvel; sP-selectina= P-selectina solúvel; PCR= proteína C reativa de alta sensibilidade, BNP= fator natriurético tipo B tipo B

4.2.2) Momentos POI e 1º PO

Os valores médios e desvio-padrão para os marcadores analisados no momento POI e 1º PO estão descritos na Tabela 7.

TABELA 7 - Valores dos marcadores nos momentos POI e 1º PO

Marcador	POI		1º PO	
	Grupo CI	Grupo Controle	Grupo CI	Grupo Controle
IL-6 (pg/mL)	70,5 ± 75,1 n=31	70,8 ± 75,7 n=26	42,1 ± 40,5 n=26	33,8 ± 47,5 n=25
IL-8 (pg/mL)	34,1 ± 43,6 n=31	35,1 ± 35,1 n=26	19,5 ± 24,6 n=24	33,3 ± 30,9 n=24
sICAM-1 (ng/mL)	121,6 ± 50,2 n=31	112,1 ± 46,3 n=26	136,1 ± 76,6 n=26	117,3 ± 47,4 n=25
sP-selectina (ng/mL)	81,5 ± 26,4 n=31	91,7 ± 44,1 n=26	71,2 ± 19,5 n=26	69,2 ± 25,9 n=25
PCR (mg/L)	46,2 ± 47,3 n=31	21,83 ± 35 n=26	94,5 ± 44 n=26	105,3 ± 44,1 n=24
BNP (pg/mL)	309,7 ± 232,9 n=31	31,3 ± 34,4 n=26	364,9 ± 318,3 n=25	110,0 ± 94,1 n=26

CI= cardiomiopatia isquêmica; IL-6= interleucina 6; IL-8= interleucina 8; sICAM-1= molécula de adesão intercelular solúvel; sP-selectina= P-selectina solúvel; PCR= proteína C reativa de alta sensibilidade, BNP= fator natriurético tipo B

4.3) Evolução temporal dos marcadores

A variação seqüencial de cada marcador para os momentos PRÉ, POI e 1ºPO estão descritas a seguir. A comparação foi realizada somente para os pacientes que tinham amostras para os três momentos. Foi utilizada a técnica de Análise de Variância com medidas repetidas, com ajuste de modelo linear multivariado. Foram descritos nas tabelas os valores das médias e erro-padrão e o número de pacientes em cada grupo, para cada marcador.

4.3.1) IL-6

Os valores de IL-6 nos grupos CI e controle para os três momentos estão descritos na Tabela 8. Os grupos não apresentam diferença de comportamento nas condições estudadas ($p=0,120$). Não apresentam diferenças entre as médias PRÉ, POI, 1ºPO ($p=0,808$). Os dois grupos apresentam alteração significativas ao longo do tempo ($p<0,001$). O momento PRÉ difere do POI ($p<0,001$), o momento POI difere do momento 1º PO ($p<0,001$) e o momento PRÉ difere do momento 1ºPO ($p<0,001$).

TABELA 8 - Variação de IL-6 nos momentos PRÉ, POI e 1º PO

IL-6 (pg/mL)	Grupo CI (n=26)		Grupo Controle (n=24)	
	Média	Erro-padrão	Média	Erro-padrão
PRÉ	9,5	3,0	10,3	5,7
POI	77,1	15,8	73,7	15,9
1º PO	42,2	7,9	32,7	9,8

IL-6= interleucina 6; CI= cardiomiopatia isquêmica; PRÉ= pré-operatório; POI= pós-operatório imediato; 1ºPO= primeiro pós-operatório

4.3.2) IL-8

Os valores de IL-8 nos grupos CI e controle para os três momentos estão descritos na Tabela 9. Os grupos não apresentam diferença de comportamento nas condições estudadas ($p=0,246$). Não apresentam diferenças entre as médias PRÉ, POI, 1º PO ($p=0,067$). Os dois grupos

apresentam alteração significativas ao longo do tempo ($p=0,004$). O momento PRÉ difere do momento POI ($p<0,001$), o momento POI não difere do momento 1º PO ($p=0,077$). O momento PRÉ não difere do momento 1º PO ($p=0,531$).

TABELA 9 - Variação de IL-8 nos momentos PRÉ, POI e 1ºPO

IL-8(pg/mL)	Grupo CI (n=23)		Grupo Controle (n=23)	
	Média	Erro-padrão	Média	Erro-padrão
PRÉ	33,6	24,2	20,8	1,4
POI	39,7	10,3	37,3	7,7
1º PO	19,5	5,3	33,1	6,6

IL-8= interleucina 8; CI= cardiomiopatia isquêmica; PRÉ= pré-operatório; POI= pós-operatório imediato; 1ºPO= primeiro pós-operatório

4.3.3) sICAM-1

Os valores de sICAM-1 nos grupos CI e controle para os três momentos estão descritos na Tabela 10. Os grupos não apresentam diferença de comportamento nas condições estudadas ($p=0,609$). Não apresentam diferenças entre as médias PRÉ, POI, 1º PO ($p=0,328$). Os dois grupos não apresentam alteração significativas ao longo do tempo ($p=0,081$).

TABELA 10 - Variação de sICAM-1 nos momentos PRÉ, POI e 1º PO

sICAM-1 (ng/mL)	Grupo CI (n=26)		Grupo Controle (n=24)	
	Média	Erro-padrão	Média	Erro-padrão
PRÉ	135,2	9,5	118,6	10,4
POI	119,6	9,9	112,3	9,8
1º PO	136,1	15,0	115,1	9,6

sICAM-1=molécula de adesão intercelular; CI= cardiomiopatia isquêmica;
PRÉ= pré-operatório; POI= pós-operatório imediato; 1ºPO= primeiro pós-operatório

4.3.4) P-selectina

Os valores de sP-selectina nos grupos CI e controle para os três momentos estão descritos na Tabela 11. Os grupos não apresentam diferença de comportamento nas condições estudadas ($p=0,428$). Não apresentam diferenças entre as médias PRÉ, POI, 1º PO ($p=0,734$). Os dois grupos apresentam alteração significativas ao longo do tempo ($p=0,009$). O momento PRÉ não difere do momento POI ($p=0,696$), o momento POI difere do momento 1º PO ($p=0,006$). O momento PRÉ difere do momento 1º PO ($p=0,033$).

TABELA 11 - Variação de sP-selectina nos momentos PRÉ, POI e 1º PO

sP-selectina (ng/mL)	Grupo CI (n=26)		Grupo Controle (n=24)	
	Média	Erro-padrão	Média	Erro-padrão
PRÉ	78,1	4,7	85,3	8,1
POI	77,9	4,1	90,2	9,2
1º PO	71,2	3,8	69,2	5,4

sP-selectina= P-selectina solúvel; CI= cardiomiopatia isquêmica;
PRÉ= pré-operatório; POI= pós-operatório imediato;
1ºPO= primeiro pós-operatório

4.3.5) PCR

Os valores de PCR nos grupos CI e controle para os três momentos estão descritos na Tabela 12.

Os grupos apresentam diferença de comportamento nas condições estudadas ($p=0,007$).

O grupo CI apresenta alteração significativa ao longo das avaliações realizadas ($p<0,001$). O momento PRÉ difere do momento POI ($p<0,001$), o momento POI difere do momento 1º PO ($p<0,001$). O momento PRÉ difere do momento 1º PO ($p<0,001$).

O grupo controle apresenta alteração significativa ao longo das avaliações realizadas ($p<0,001$). O momento PRÉ difere do momento POI ($p=0,003$), o momento POI difere do momento 1º PO ($p<0,001$). O momento PRÉ difere do momento 1º PO ($p<0,001$). Vide Tabela 12a.

TABELA 12 - Variação de PCR nos momentos PRÉ, POI e 1º PO

PCR (mg/L)	Grupo CI (n=26)		Grupo Controle (n=23)	
	Média	Erro-padrão	Média	Erro-padrão
PRÉ	5,9	1,9	4,4	1,9
POI	39,8	7,2	22,7	7,6
1º PO	94,5	8,6	100,2	7,8

PCR= proteína C reativa de alta sensibilidade; CI= cardiomiopatia isquêmica;
PRÉ= pré-operatório; POI= pós-operatório imediato; 1ºPO= primeiro pós-operatório

TABELA 12a - Variação de PCR (nível de significância)

Varição temporal	Grupo CI	Grupo Controle
PRÉ-POI	p<0,001	p=0,003
POI-1ºPO	p<0,001	p<0,001
PRÉ-1ºPO	p<0,001	p<0,001

CI= cardiomiopatia isquêmica; PRÉ= pré-operatório;
POI= pós-operatório imediato; 1ºPO= primeiro pós-operatório

4.3.6) BNP

Os valores de BNP nos grupos CI e controle para os três momentos estão descritos na Tabela 13.

Os grupos apresentam diferença de comportamento nas condições estudadas (p<0.001).

O grupo CI apresenta alteração significativa ao longo das avaliações realizadas (p<0,001). O momento PRÉ não difere do momento POI (p=0,075), o momento POI não difere do momento 1º PO (p=0,204). O momento PRÉ difere do momento 1º PO (p<0,001).

O grupo controle apresenta alteração significativa ao longo das avaliações realizadas (p<0,001). O momento PRÉ difere do momento POI (p=0,005), o momento POI difere do momento 1º PO (p<0,001). O momento PRÉ difere do momento 1º PO (p<0,001). Vide Tabela 13a.

TABELA 13 - Variação de BNP nos momentos PRÉ, POI e 1ºPO

BNP (pg/mL)	Grupo CI (n=25)		Grupo Controle (n=24)	
	Média	Erro-padrão	Média	Erro-padrão
PRÉ	210,4	39,4	21,4	9,4
POI	295,2	46,5	32,8	7,2
1º PO	364,9	63,7	102,2	18,7

BNP= fator natriurético tipo B; CI= cardiomiopatia isquêmica;
 PRÉ= pré-operatório; POI= pós-operatório imediato; 1ºPO= primeiro pós-operatório

TABELA 13a - Variação de BNP (nível de significância)

Variação temporal	Grupo CI	Grupo Controle
PRÉ-POI	p=0,075	p=0,005
POI-1ºPO	p=0,204	p<0,001
PRÉ-1ºPO	p<0,001	p<0,001

CI= cardiomiopatia isquêmica; PRÉ= pré-operatório;
 POI= pós-operatório imediato; 1ºPO= primeiro pós-operatório

4.4) Correlação entre os níveis de marcadores com evolução clínica

Nesta seção foram descritos os resultados das correlações de cada marcador nos momentos PRÉ, POI e 1º PO com os seguintes desfechos estudados: tempo de UTI, tempo de ventilação mecânica, tempo de uso de droga inotrópica (dobutamina), complicação (IM, insuficiência renal, AVC) e óbito. A estatística foi realizada através da técnica de Análise de Variância com correlação de Spearman e teste não paramétrico de Mann-Whitney. O resumo da correlação dos marcadores, em todos os momentos, com os eventos estudados, está demonstrado na Tabela 14.

4.4.1) BNP

No momento PRÉ, para a amostra total (incluindo todos os pacientes do grupo CI e controle), verificou-se que há correlação significativa entre níveis de BNP e tempo de UTI ($r=0,381$; $p=0,003$), tempo de ventilação mecânica ($r=0,306$; $p=0,018$) e tempo de uso de dobutamina ($r=0,606$; $p<0,001$). Considerando-se isoladamente o grupo CI, verificou-se que há correlação significativa dos níveis de BNP apenas com o tempo de uso de droga ($r=0,418$; $p=0,017$). Considerando-se isoladamente o grupo controle, não se verificou nenhuma correlação com os eventos estudados.

No momento POI, para a amostra total, verificou-se que há correlação significativa entre níveis de BNP e tempo de UTI ($r=0,274$; $p=0,039$), tempo de ventilação mecânica ($r=0,271$; $p=0,041$) e tempo de uso de droga ($r=0,558$; $p<0,001$). Considerando-se isoladamente o grupo CI, não se verificou nenhuma correlação com os eventos estudados. Considerando-se isoladamente o grupo controle, verificou-se que há correlação significativa, porém negativa, de BNP ($r=-0,411$; $p=0,033$) com o tempo de UTI.

No momento 1º PO, na amostra total, verificou-se correlação de níveis de BNP com tempo de uso de dobutamina ($r=0,418$; $p=0,003$) apenas. Não se verificou outras correlações de BNP com eventos, quando analisados os grupos CI e controle separadamente.

4.4.2) PCR

No momento PRÉ, só se verificou correlação de níveis de PCR com tempo de uso de dobutamina ($r=0,357$; $p=0,045$), no grupo CI. Não se verificou nenhuma correlação para outros eventos quando considerada amostra total ou grupo controle isoladamente.

No momento POI, na amostra total, verificou-se correlação significativa entre níveis de PCR e tempo de UTI ($r=0,331$; $p=0,013$) e tempo de uso de dobutamina ($r=0,359$; $p=0,007$). Não se verificou nenhuma correlação para outros eventos quando considerado grupo CI ou grupo controle isoladamente.

No momento 1º PO, não se verificou correlação de PCR com eventos quando considerada amostra total, grupo CI ou grupo controle.

4.4.3) IL-6

No momento PRÉ, na amostra total, verificou-se correlação significativa entre níveis de IL-6 e o tempo de uso de dobutamina ($r=0,308$; $p=0,018$), apenas. Não se verificou nenhuma correlação quando considerados grupo CI ou grupo controle isoladamente.

No momento POI, não se verificou nenhuma correlação quando considerada amostra total, grupo CI ou grupo controle.

No momento 1º PO, na amostra total, verificou-se correlação significativa entre níveis de IL-6 ($r=0,382$; $p=0,006$). com o tempo de ventilação mecânica. Não se verificou nenhuma correlação quando considerados grupo CI ou grupo controle isoladamente.

4.4.4) IL-8

No momento PRÉ, na amostra total, verificou-se correlação significativa, porém negativa, entre níveis de IL-8 e o tempo de uso de dobutamina ($r=-0,293$; $p=0,026$). No grupo controle verificou-se que há correlação significativa, porém negativa, com o tempo de uso de dobutamina ($r=-0,411$; $p=0,033$). Não se verificou nenhuma correlação quando considerado grupo CI isoladamente.

No momento POI, só se verificou correlação significativa de IL-8 com tempo de ventilação mecânica ($r=0,449$; $p=0,011$), no grupo CI.

No momento 1º PO, não se verificou nenhuma correlação quando considerada amostra total, grupo CI ou grupo controle.

4.4.5) P-selectina

No momento PRÉ, não se verificou nenhuma correlação de níveis de sP-selectina com os eventos estudados. quando considerada amostra total, grupo CI ou grupo controle.

No momento POI, não se verificou nenhuma correlação quando considerada amostra total, grupo CI ou grupo controle.

No momento 1º PO, na amostra total, verificou-se correlação de níveis de sP-selectina com o tempo de ventilação mecânica ($r=0,436$; $p=0,001$) e tempo de UTI ($r=0,358$; $p=0,009$). Considerando-se somente o grupo CI, verificou-se correlação com tempo de uso de dobutamina ($r=0,498$; $p=0,009$). Considerando-se somente o grupo controle, verificou-se correlação significativa com o tempo de ventilação mecânica ($r=0,543$; $p=0,005$).

4.4.6) sICAM-1

No momento PRÉ, somente na amostra total, verificou-se correlação de níveis de sICAM-1 com óbito ($p=0,042$). No momento POI e no momento 1º PO não se verificou nenhuma correlação com os eventos, quando considerada amostra total, grupo CI ou grupo controle.

TABELA 14 - Correlação dos níveis dos marcadores no PRÉ, POI e 1º PO com eventos

Evento	PRÉ			POI			1º PO		
	GCI	GC	AT	GCI	GC	AT	GCI	GC	AT
Tempo de UTI	-	-	BNP (p=0,003)	-	BNP* (p=0,033)	BNP (p=0,039) PCR (p=0,013)	-	-	P-selectina (p=0,009)
Tempo de V.M.	-	-	BNP (p=0,018)	IL-8 (p=0,011)	-	BNP (p=0,041)	-	P-selectina (p=0,005)	P-selectina (p<0,001) IL-6 (p=0,006)
Tempo de dobuta	BNP (p=0,017) PCR (p=0,045)	IL-8* (p=0,033)	BNP (p<0,001) IL- 6 (p=0,018) IL-8* (p=0,026)	-	-	BNP (p<0,001) PCR (p=0,007)	P-selectina (p=0,009)	-	BNP (p=0,003)
Complicação (IM,IRA,Infecção)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Óbito	-	-	sICAM-1 (p=0,042)	-	-	-	-	-	-

Pré= pré-operatório; POI= pós-operatório imediato; 1ºPO= primeiro pós-operatório; GCI= grupo cardiomiopatia isquêmica; GC= grupo controle; AT= amostra total; UTI= unidade de terapia intensiva; VM= ventilação mecânica; dobuta= dobutamina; IM= infarto do miocárdio; IRA= insuficiência renal aguda; IL-6= interleucina 6; IL-8= interleucina 8; sICAM-1= molécula de adesão intercelular solúvel; PCR= proteína C reativa de alta sensibilidade, BNP= fator natriurético tipo B

* correlação negativa

4.5) Correlação entre os níveis de corte dos marcadores e eventos

Foram realizadas, através de Regressão Logística, análises para determinação de correlação dos marcadores no momento PRÉ com os seguintes dados clínicos (intra e pós-operatório) e desfechos: tempo de CEC superior a 120 minutos, uso de balão intra-aórtico, uso de dobutamina, tempo de ventilação mecânica maior que 24 horas, tempo de UTI superior a 5 dias, tempo de internação no pós-operatório superior a 10 dias e ocorrência de IAM. Tais desfechos, estão demonstrados na Tabela 15. Foram analisados os valores absolutos e com transformação logarítmica para verificar a correlação.

Níveis pré-operatórios de BNP mostraram correlação com tempo de UTI superior a 5 dias ($p=0,032$) e uso de dobutamina ($p=0,018$). Nenhum outro marcador apresentou correlação com os eventos estudados. Através da “Receiver operating characteristic curve” (curva ROC) encontramos associação para níveis de BNP pré-operatório com tempo de UTI superior a 5 dias com área sob a curva de 0,832 e que o valor de corte de 190 pg/mL apresenta os seguintes índices de eficiência: sensibilidade= 60%, especificidade=84,48%, poder preditivo positivo=25%, poder preditivo negativo=96,8%, acurácia=82,54% e razão de risco=8,2 (intervalo de confiança de 95%: 1,2 ; 56) (Figura 1). A curva ROC para BNP e uso de dobutamina com área sob a curva de 0,842 definiu valor de corte de 20,5 pg/mL com os seguintes índices de eficiência: sensibilidade=78,05%,

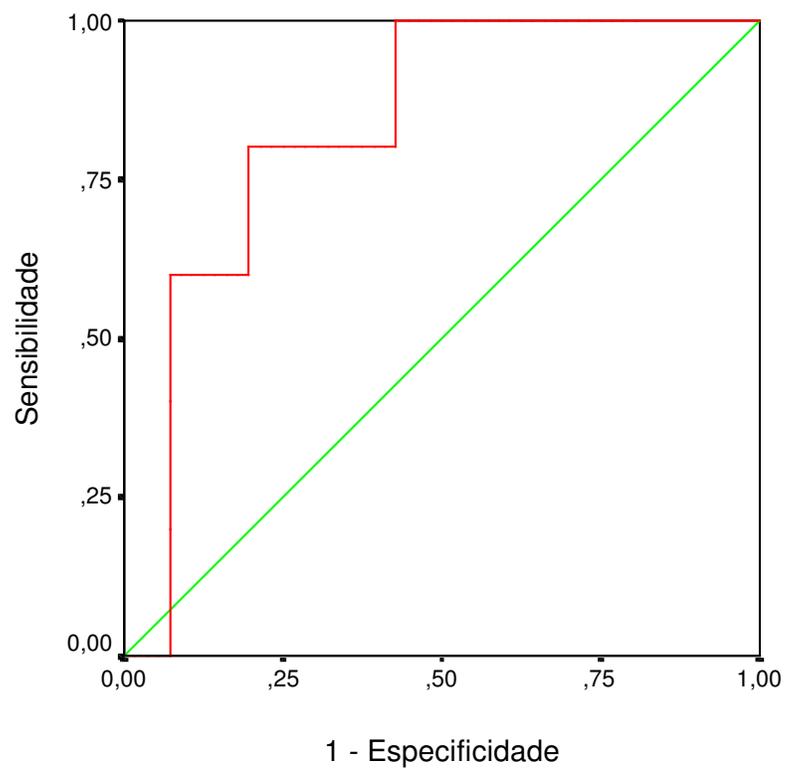
especificidade=76,47%, poder preditivo positivo=88,89%, poder preditivo negativo= 9,09%, acurácia= 77,58% e razão de risco de 11,5 (Figura 2).

Foi realizada análise da correlação da FE<40% no pré-operatório com os mesmos desfechos. Houve correlação com uso de dobutamina ($p<0,001$) apenas, não se verificando associação com tempo de CEC superior a 120 minutos, uso de balão intra-aórtico, tempo de ventilação mecânica maior que 24 horas, tempo de UTI superior a 5 dias, tempo de internação no pós-operatório superior a 10 dias e ocorrência de IAM.

TABELA 15 - Eventos

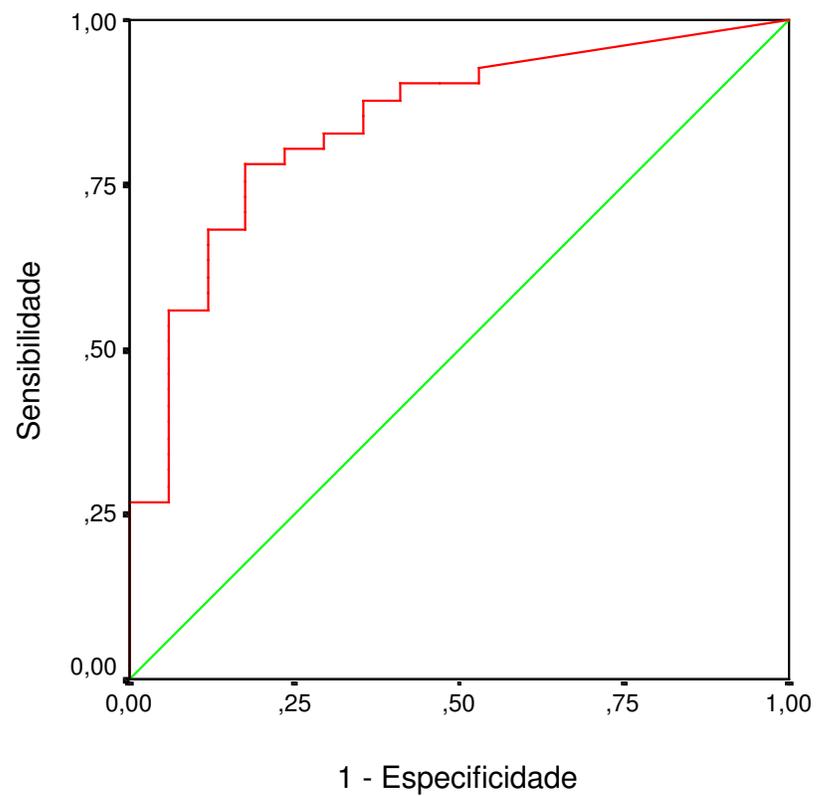
Evento/Desfecho	Número de pacientes
Tempo de CEC > 120 minutos	7
Uso de balão intra-aórtico	3
Uso de dobutamina	41
Tempo de V. mecânica > 24 horas	2
Tempo de UTI > 5 dias	5
Tempo de internação PO > 10 dias	14
IM	5
Óbito	6

CEC= circulação extracorpórea; V. mecânica= ventilação mecânica; UTI= unidade de terapia intensiva; PO= pós-operatório; IM= infarto do miocárdio



área sob a curva = 0.832

Figura 1. Curva ROC para BNP e tempo de UTI



área sob a curva = 0.842

Figura 2. Curva ROC para BNP e uso de droga

5. DISCUSSÃO

A RM cirúrgica constitui-se numa das principais opções terapêuticas para pacientes com CI e miocárdio viável, porém, tais procedimentos estão associados a complicações pós-operatórias freqüentes. Vários estudos¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ foram realizados com o objetivo de definir fatores pré-operatórios para estratificação de risco pós-operatório e dentre eles, a FE deprimida é considerada um dos melhores preditores independentes de morbidade e mortalidade¹¹⁰, entretanto, não há definição de um padrão ouro. Considerando que a atividade inflamatória está implicada na fisiopatologia tanto da IC, quanto das complicações pós-operatórias em RM com CEC e que o BNP é um marcador de IC consagrado, mas ainda pouco estudado como marcador de risco para cirurgias cardíacas, conduzimos este estudo, no sentido de avaliar o comportamento evolutivo e a capacidade dos níveis de citocinas (IL-6, IL-8), marcadores de endotélio (sICAM-1 e P-selectina), BNP e PCR de alta sensibilidade serem utilizados como preditores de prognóstico imediato. Não encontramos na literatura, estudo similar, utilizando tais marcadores e população.

5.1) Níveis dos marcadores no pré-operatório

Verificamos em nosso estudo, que no momento pré-operatório, os únicos marcadores que apresentaram diferença significativa entre o grupo com CI e o grupo controle foram o BNP ($p < 0,001$) e sICAM-1 ($p = 0,041$).

Os níveis de BNP foram significativamente maiores no grupo CI ($207,5 \pm 201,5$ pg/mL) que no grupo controle ($30,2 \pm 67,1$ pg/mL). Este achado, corrobora a importância do BNP como marcador diagnóstico de disfunção ventricular. A população do grupo CI, por definição do protocolo, foi composta apenas por pacientes com FE $< 0,40$, sendo que 13 (38,2%) pacientes do grupo apresentavam, ainda, aneurisma ventricular esquerdo. Observamos também, que funciona como marcador de disfunção, independentemente de sintomatologia, uma vez que todos os pacientes do estudo estavam assintomáticos e sem sinais de IC descompensada (dispnéia, ortopnéia, congestão ou baixo débito cardíaco).

Além de utilidade no diagnóstico, níveis elevados de BNP, podem apresentar valor prognóstico em pacientes com IC, conforme estudo de outros autores. Tamura e colaboradores¹¹¹ verificaram que nível de BNP superior a 132 pg/mL antes da alta hospitalar, em pacientes internados por IC, foi preditor de eventos cardíacos e reinternação precoce e que nível acima de 270 pg/mL foi preditor de evento cardíaco em 72% dos pacientes estudados. Tsutamoto e colaboradores¹¹² demonstraram que BNP tem valor prognóstico independente de parâmetros hemodinâmicos, como pressão

capilar pulmonar e FE ao ecocardiograma e que a taxa cumulativa de sobrevivência em pacientes com IC é muito menor em pacientes com BNP maior que 73 pg/mL.

Níveis de BNP tendem a se elevar com a idade, porém os dois grupos em estudo, tinham populações comparáveis para esta variável ($61,9 \pm 10,1$ e $60,1 \pm 10,8$ anos para grupo CI e controle, respectivamente).

Os níveis de sICAM-1 também foram maiores no grupo CI ($146,6 \pm 62,1$ ng/mL) que no grupo controle ($119,2 \pm 48,8$ ng/mL). Verificamos na literatura, que níveis de sICAM-1 elevam-se em indivíduos sãos que evoluem para IM⁵¹, indivíduos com doença coronária conhecida que apresentam novos eventos⁵² e em pacientes com IC⁵⁰. Por não ser exame utilizado na prática clínica, não dispomos de valores de referência exata. Os valores fornecidos pela empresa responsável pelos kits são de 115 a 306 ng/mL.

Observamos que os níveis pré-operatórios de PCR e IL-6 estavam elevados tanto no grupo CI quanto controle. Verificamos que 75% dos pacientes apresentaram níveis de PCR maiores que 1,0 mg/l (limite de valor normal de referência para risco cardiovascular), sendo os valores médios de 6,2 mg/l e 6,9 mg/l para o grupo CI e controle, respectivamente. Os valores médios de IL-6 foram 8,6 pg/mL e 9,9 pg/mL para o grupo CI e controle, respectivamente, sendo que o valor normal de referência é de até 3,12 pg/mL. Tais achados, podem refletir a atividade inflamatória mais intensa na população de estudo.

Diversos trabalhos^{61,62,63} verificaram que níveis de PCR estão elevados em IC crônica, mas principalmente em IC aguda descompensada^{61,64,65}. Tais conhecimentos, nos facilitam a compreensão do fato de não encontrarmos em nosso estudo, diferença significativa de seus níveis entre o grupo CI e controle, uma vez que todos os pacientes estavam compensados. Quanto à IL-6, alguns autores⁴³ mostraram que níveis elevados funcionam como preditor independente de episódios de IC, morte e necessidade de transplante cardíaco em pacientes com disfunção ventricular e um outro estudo recente¹¹², mostrou sua correlação com risco aumentado para doença coronária. Assim, consideramos o achado de níveis elevados de IL-6 elevados, coerentes para a população estudada.

Os níveis de P-selectina e IL-8 não apresentaram-se elevados, nem diferentes entre os grupos estudados, apesar de, na literatura, alguns trabalhos^{54,55} terem mostrado que seus níveis estão elevados em populações comparáveis a deste estudo.

5.2) Evolução temporal dos marcadores

Através de Análise de Variância com medidas repetidas, observamos que apenas PCR e BNP apresentaram diferença de comportamento entre os grupos CI e controle. Os demais marcadores não apresentaram tal diferença.

Os níveis de PCR aumentaram progressivamente do PRÉ ao POI e ao 1ºPO, nos dois grupos, com pico no 1º PO. A PCR é um marcador inflamatório de fase aguda e tal achado é esperado e coerente com a resposta inflamatória pós CEC.

Os níveis de BNP também se elevaram progressivamente, ao longo do tempo. Curiosamente, este aumento foi diferente entre os dois grupos. No grupo CI, em que os pacientes já apresentavam níveis maiores de BNP no PRÉ, não houve elevação significativa do PRÉ ao POI ($p=0,075$), nem do POI ao 1º PO ($p=0,0204$), mas somente do PRÉ ao 1º PO ($p<0,001$). No grupo controle, houve elevação significativa para todos os períodos. Este achado, permite a suposição de que, pacientes sem disfunção ventricular, poderiam ter maior capacidade de produção de BNP.

Os níveis de IL-6 aumentaram do PRÉ ao POI e posteriormente diminuem no 1º PO, igualmente para o grupo CI e controle, achado esperado para esta citocina, pós RM com CEC. Os níveis de IL-8, por sua vez, não apresentaram variação significativa ao longo do tempo. Este

achado diverge do achado de outros autores⁴⁷.

sICAM-1 e P-selectina, moléculas de adesão, não apresentaram diferença de comportamento entre os grupos CI e controle. Estes dois marcadores têm sua expressão induzida pela ação de IL1 β e TNF α , produzidos precocemente no início da CEC. O início de sua produção se dá em duas horas e tem duração de 24 horas. Observamos elevação dos níveis de P-selectina no POI e diminuição no 1^oPO, inclusive com níveis inferiores ao PRÉ. sICAM-1 não apresentou alteração significativa ao longo do tempo.

Estes dados podem sugerir que na população estudada, pacientes com disfunção ventricular e com procedimentos mais complexos, não apresentaram resposta inflamatória mais exacerbada que pacientes com função preservada. Possíveis explicações para tal fato, seriam: o tempo de CEC superior a 120 minutos, considerado um dos grandes responsáveis por resposta inflamatória mais intensa, não foi diferente para os dois grupos do estudo ($p=0,42$). O fato de todos os pacientes do estudo estarem compensados, poderia ter, também, contribuído para tal achado.

5.3) Correlação entre os níveis dos marcadores e eventos

Em nosso estudo, investigamos a correlação dos níveis pré-operatórios dos marcadores com eventos clínicos, no sentido de avaliar a capacidade destes marcadores como preditores de prognóstico. Foram considerados os seguintes eventos: tempo de CEC > 120 minutos, uso de balão-intra-aórtico, uso de dobutamina, tempo de ventilação mecânica superior a 24 horas, tempo de internação em UTI superior a 5 dias, tempo de internação pós-operatória superior a 10 dias, IM e óbito.

Através de regressão logística, verificamos que níveis pré-operatórios de BNP acima de 190 pg/mL se correlacionaram com tempo de UTI > 5 dias (curva ROC com área sob a curva de 0,832) e níveis acima de 20,5 pg/mL se correlacionaram com uso de dobutamina (curva ROC com área sob a curva de 0,842). Verificamos ainda, através da correlação de *Spearman*, que níveis pré-operatórios de BNP se correlacionam com tempo de UTI ($r=0,381$; $p=0,003$), tempo de ventilação mecânica ($r=0,308$; $p=0,018$) e tempo de uso de dobutamina ($r=0,606$; $p<0,001$). Tais achados, indicam que níveis de BNP poderiam ser utilizados como preditores de prognóstico pós RM. Outros autores^{90,91}, verificaram esta capacidade do BNP, embora para desfechos diferentes.

Hutfless e colaboradores⁹⁰, num estudo com 98 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (não exclusivamente RM), verificaram que níveis de BNP acima de 385 pg/mL são preditores de uso de balão intra-aórtico, internação

superior a 10 dias e mortalidade antes de um ano, mas não encontraram correlação com tempo de UTI superior a 5 dias. Em nosso estudo, não encontramos correlação com óbito, porém só fizemos análise para óbito imediato e não tardio.

Cumpramos salientar, que não encontramos correlação de FE < 0,40 com os desfechos estudados, exceto com uso de dobutamina ($p < 0,001$). Desta observação, podemos supor, que a correlação de BNP com tempo de internação em UTI, independe da FE.

Através de análise com regressão logística, não encontramos correlação dos demais marcadores e níveis de corte, com os eventos estudados, mas, através de análise estatística com teste não paramétrico de Mann-Whitney, encontramos que níveis pré-operatórios de sICAM-1 se correlacionaram com óbito, porém com baixo nível de significância ($p = 0,042$). Reconhecemos, aqui, a necessidade de estudos com maior casuística e poder estatístico para ratificar este achado.

Apesar de encontrarmos níveis pré-operatórios de PCR aumentados, não encontramos sua correlação com os eventos estudados. Na literatura, alguns autores⁹⁹ tiveram os mesmos resultados. No entanto, Biancari e colaboradores¹⁰¹ verificaram em 764 pacientes, que níveis de PCR elevados no pré-operatório de RM, correlacionaram-se com baixo débito, complicações neurológicas e morte cardíaca no pós-operatório.

No pós-operatório imediato, através de análise estatística com correlação de Spearman, verificamos correlação de níveis de BNP com

tempo de UTI ($r=0,271$; $p=0,039$) e tempo de ventilação mecânica ($r=0,558$; $p<0,001$); PCR com tempo de UTI ($r=0,331$; $p=0,013$) e tempo de uso de droga ($r=0,359$; $p=0,007$). No primeiro pós-operatório, verificamos correlação de BNP com tempo de uso de droga ($r=0,418$; $p=0,003$); IL-6 com tempo de ventilação mecânica ($r=0,382$; $p=0,006$); P-selectina com tempo de ventilação mecânica ($r=0,436$; $p=0,001$) e tempo de UTI ($r=0,358$; $p=0,009$). Tais achados indicam que estes marcadores podem ser preditores de eventos no pós-operatório.

5.4) Limitações do estudo

Reconhecemos várias limitações do nosso estudo. Inicialmente, uma amostra pequena e a baixa ocorrência de eventos (6 óbitos, 3 pacientes com uso de balão intra-aórtico, 2 pacientes com ventilação superior a 24 horas e 5 pacientes com IM) limitam o achado de resultados mais consistentes.

Em segundo lugar, concordamos que os grupos CI e controle não são totalmente homogêneos, diferindo quanto à hipertensão, diabetes e tabagismo. Sabidamente, pacientes hipertensos podem apresentar níveis de BNP mais elevados.

Por fim, admitimos que uma gama de variáveis como, equipe cirúrgica, técnica, fármacos, variações volêmicas e hemodinâmicas, além de outras, podem interferir nos níveis de mediadores no pós-operatório.

5.5) Considerações finais

Acreditamos, com base nos resultados deste estudo, que a RM cirúrgica continua sendo uma ótima opção para pacientes com CI e que o estado inflamatório para pacientes compensados, não se apresentou mais intenso em pacientes com disfunção de VE versus pacientes com função preservada.

Dentre os marcadores estudados, o BNP apresentou as melhores correlações com eventos. Níveis de BNP no pré-operatório, aliado a outros índices de risco, constituem-se em bons preditores de prognóstico imediato e podem vir a contribuir para decisão do momento cirúrgico ideal, para pacientes com DAC.

Dado a sua disponibilidade para utilização na prática clínica e sua habilidade como marcador de distensão e sobrecarga ventricular, muitas linhas de pesquisa podem se abrir nos campos de hipertensão pulmonar, choque e reposição volêmica, além de já consagrado na IC.

6. CONCLUSÕES

Para a população estudada:

- Níveis pré-operatórios de BNP e sICAM-1 estão mais elevados no grupo com CI do que no grupo controle
- Níveis pré-operatórios de BNP maiores que 190 pg/mL estão associados a internação em UTI superior a 5 dias no pós-operatório
- Níveis pré-operatórios de BNP maiores que 20,5 pg/mL estão associados a uso de dobutamina no pós-operatório
- Níveis pré-operatórios de sICAM-1 elevados podem estar associados a mortalidade no pós-operatório
- Níveis pós-operatórios de BNP, PCR, IL-6 e P-selectina podem ser marcadores de eventos pós RM

7. ANEXOS

ANEXO 1.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD

(.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA .. Comportamento dos marcadores inflamatórios em humanos com disfunção ventricular esquerda submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica com circulação extracorpórea: correlação com a evolução e prognóstico imediato.

PESQUISADOR: Fernando Ganem

CARGO/FUNÇÃO: .Médico Assistente - UTI cirúrgica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N crm: 62.144

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : conclusão 03 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa: Várias doenças, incluindo doenças do coração e cirurgias tanto do coração ou não, podem ser provocadas ou agravadas por uma reação inflamatória. Algumas pesquisas mostram que quanto maior esta reação, maior é a gravidade e pior é o prognóstico (resultado de sucesso). Assim, nossa pesquisa se baseia na coleta de sangue dos pacientes que serão operados do coração e dosagem de substâncias que refletem o grau de inflamação e “agressão” antes e depois da cirurgia. Nossos objetivos são: verificar como as substâncias inflamatórias se comportam nos pacientes operados do coração, isto é, se aumentam muito, o quanto aumentam ou se não se modificam tanto; verificar se a intensidade de inflamação antes e depois da cirurgia tem correlação com o sucesso da cirurgia. Com estas informações tentaremos estudar se aqueles pacientes que antes da operação já têm uma atividade inflamatória mais intensa, evoluem pior ou não, comparados àqueles com baixa atividade inflamatória. Esta conclusão, permitiria saber antes da cirurgia, quais pacientes teriam risco aumentado, por exemplo.
 2. **procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais** : serão analisadas amostras de sangue, colhidas antes da cirurgia (1 amostra) e após cirurgia com 06 e 24 hs - aproveitando a coleta de rotina no pós operatório.
 3. **desconfortos e riscos esperados**: Antes e depois da cirurgia cardíaca é realizada coleta de rotina de amostras de sangue, independente deste estudo. Para o estudo, vamos aproveitar a coleta e avaliar outras substâncias além, dos exames que já são realizados normalmente. Portanto, não haverá maiores riscos ou desconforto em função deste estudo.
 4. **benefícios que poderão ser obtidos**; O estudo visa definir pacientes com maior atividade inflamatória e portanto com maior risco cirúrgico; definir momento ideal para cirurgia; abrir porta para pesquisas com drogas e inibidores da resposta inflamatória, ou seja, tentar minimizar a inflamação através do uso de medicamentos. Assim, se verificarmos quais são os pacientes com maior risco, poderemos programar a cirurgia num momento mais adequado para obter melhores resultados.
 5. **procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo. Não há.**
-

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
 2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
 3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
 4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
 5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.
-

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisador: Fernando Ganem - Médico UTI-cirúrgica InCor Fones: 3722.3202 (residência), 9129.0909(celular) 3813.6862(consultório) - Divisão de Anestesia - UTI Cirúrgica InCor: 3069.5232

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 19 .

Fernando Ganem

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro
1996)

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

TABELA Anexo 2. Dados pré-operatórios do grupo CI

Paciente	Sexo	Idade (anos)	HAS	DM	DLP	Fumo	HF	Cre (mg/dL)	FE	DDVE (cm)
1	F	74	1	1	0	0	0	1,2	0,4	6
2	F	72	1	1	0	0	0	1	0,25	5,2
3	M	71	1	1	1	1	1	1,5	0,4	5
4	M	76	1	0	0	0	0	1,2	0,35	6
5	M	71	1	0	1	1	1	1,1	0,29	6,5
6	M	70	1	1	0	1	0	1	0,25	5,5
7	M	69	1	0	0	0	0	1,2	0,38	5,5
8	M	50	1	1	1	0	1	1,2	0,39	5,4
9	M	49	1	0	1	0	0	1,4	0,4	5,7
10	F	76	1	0	0	0	1	1,4	0,4	6
11	M	44	1	0	1	1	0	1,1	0,3	6
12	F	57	1	1	1	1	0	1,4	0,4	6
13	M	58	1	0	0	0	0	0,8	0,45	5,5
14	M	52	1	0	1	0	0	1,3	0,3	5,8
15	M	64	1	1	1	0	0	1,3	0,39	6,2
16	F	58	1	1	1	0	0	0,9	0,35	6
17	M	63	1	1	1	1	0	1,2	0,3	6,2
18	M	54	1	0	1	0	0	1,2	0,4	5,5
19	M	47	1	1	1	1	0	0,9	0,4	6,3
20	M	74	1	1	0	0	0	1,3	0,4	5,7
21	M	78	1	0	1	1	0	1,4	0,4	5,9
22	F	55	1	1	0	0	1	1	0,35	6,2
23	M	64	1	0	1	0	0	1,2	0,4	5,2
24	M	64	1	1	1	0	1	1,2	0,35	5,5
25	M	61	1	0	0	0	0	1,5	0,3	6,6
26	M	55	1	0	1	0	0	1,3	0,23	5,8
27	M	58	1	1	1	0	1	1	0,35	6,5
28	M	50	1	1	0	0	0	1,2	0,4	5,8
29	M	70	1	1	0	0	1	1,1	0,38	6,5
30	M	41	1	0	1	1	1	1,2	0,4	6,5
31	M	63	1	1	1	0	0	1	0,2	7,6
32	M	58	0	0	1	0	0	1,2	0,29	7
33	M	64	1	0	0	0	1	1,3	0,3	5,2
34	F	76	1	0	1	0	0	1,2	0,38	6

HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; DLP= dislipidemia; HF história familiar para doença coronária; Cre= creatinina; FE= fração de ejeção; DDVE= diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; M= masculino; F= feminino; 1= presença do fator de risco; 0= ausência do fator de risco

TABELA Anexo 3. Dados de intra e pós-operatórios do grupo CI

Paciente	Enxertos+ PA	CEC (min)	SO (min)	Transfu- são	Drogas (h)	T.V.Mec (min)	T. UTI (h)	Pico CKMB	Alta H.PO	Óbito
1	3	130	420	1	8	240	44	26	6	0
2	3	75	360	1	18	720	36	65,3	7	0
3	3	96	360	1	32	420	40	36	8	0
4	1+TVAo	80	285	1	36	720	42	75	20	0
5	2+Aneu	75	440	1	60	480	76	38	12	0
6	1+Aneu	75	285	0	68	480	88	300	9	0
7	1+TVAo	125	450	1	36	840	36	48	7	0
8	2	108	395	1	19	540	43	45	7	0
9	2+Aneu	82	420	0	36	440	44	55	5	0
10	1+Aneu	180	510	1	216	84+432	768	74	32	1
11	1+Aneu	120	480	1	óbito	óbito	óbito	47	óbito	1
12	3	96	410	1	18	360	40	20	22	0
13	3	100	410	1	32	660	42	27	44	0
14	1+Aneu	70	430	1	42	300	50	56	8	0
15	2	80	440	1	40	360	44	29	9	0
16	1+Aneu+ TVMi	96	425	1	70	660	90	26	9	0
17	2+Aneu	100	325	1	31	600	47	74	10	0
18	3	90	380	0	30	240	24	32	8	0
19	3	80	465	0	0	360	58	47,9	8	0
20	3	80	410	1	48	300	58	76	6	0
21	3	85	470	1	44	360	44	27	8	0
22	2+Aneu +TVMi	109	410	1	120	450	192	159	16	0
23	2	120	430	1	óbito	óbito	óbito	óbito	óbito	1
24	3	94	400	1	40	540	60	34	8	0
25	1+TVAo	85	410	1	144	144	144	24	6	1
26	3	120	440	1	8	480	480	40	óbito	1
27	2	85	310	1	59	600	67	19,6	7	0
28	3	120	350	0	16	360	36	27	8	0
29	4	140	540	1	140	5760	240	110	28	0
30	3+Aneu	150	630	1	62	1560	90	73	14	0
31	3	90	410	1	40	210	48	52	9	0
32	2+Aneu	63	430	1	40	400	50	47	10	0
33	3+Aneu	81	360	1	56	360	67	20	13	0
34	1+Aneu	90	420	1	40	320	42	43	10	0

PA= procedimento associado; CEC= circulação extra-corpórea; SO= cirurgia; T.V.Mec= tempo de ventilação mecânica; T. UTI= tempo de terapia intensiva; CKMB= cretina fosfoquinase fração MB; Alta H.PO= dia de alta hospitalar no pós-operatório; TVAo= troca valvar aórtica; Aneu= aneurismectomia ventricular; TVMi= troca valvar mitral

Somente para as colunas Transfusão e Óbito: 1= ocorrência do evento; 0= ausência do evento

TABELA Anexo 4. Níveis de IL-8, IL-6 e sICAM-1 no PRÉ, POI e 1ºPO no grupo CI

Paciente	IL-8 (pg/mL)			IL-6 (pg/mL)			sICAM-1 (ng/mL)		
	PRÉ	POI	1ºPO	PRÉ	POI	1ºPO	PRÉ	POI	1ºPO
1	9,4	11,3	6,8	0,0	16,1	19,7	103,7	143,8	131,1
2	16,8	12,4	7,8	4,6	86,9	29,3	96,5	99,0	93,2
3	12,4	117,3	15,6	10,9	91,1	81,8	260,2	250,1	262,8
4	31,7	37,3	NR	5,4	44,4	NR	134,3	123,4	NR
5	4,4	4,0	12,3	8,6	63,5	171,4	80,7	110,4	95,6
6	38,6	22,2	NR	3,6	22,4	NR	127,0	129,7	NR
7	1,4	30,2	6,9	9,2	350,3	108,5	194,9	226,5	325,3
8	8,6	11,1	10,1	0,0	24,6	21,4	97,9	76,5	74,0
9	2,9	18,6	NR	8,5	32,9	NR	144,5	101,3	NR
10	565,0	30,1	123,9	9,2	29,3	20,7	176,9	170,1	194,7
11	0,0	NR	NR	6,6	NR	NR	288,1	NR	NR
12	13,6	83,1	23,8	6,3	17,1	10,9	184,0	107,8	99,0
13	23,4	123,0	5,1	3,4	150,4	85,5	159,5	90,7	296,6
14	7,7	15,3	4,5	3,7	25,3	18,1	84,1	76,4	65,8
15	2,0	3,1	5,9	6,2	23,4	16,2	79,9	82,4	94,4
16	7,9	36,4	12,1	6,6	26,5	21,7	94,6	76,9	17,7
17	8,9	70,4	12,4	7,1	278,6	28,1	149,2	137,0	95,1
18	4,8	2,2	29,7	6,8	65,4	124,0	112,4	99,2	179,2
19	13,7	17,2	23,2	0,0	105,1	41,6	93,7	85,0	89,8
20	22,2	32,5	22,6	65,4	132,9	17,3	232,5	225,9	234,7
21	0,7	4,5	NR	10,5	77,4	73,1	107,5	130,0	106,8
22	19,5	28,1	25,1	6,5	64,0	28,1	168,3	39,2	139,1
23	0,0	NR	NR	0,0	NR	NR	105,4	NR	NR
24	23,0	31,7	NR	10,2	40,7	NR	320,4	218,1	NR
25	12,6	8,7	NR	55,5	70,6	11,0	166,6	152,2	231,4
26	2,2	NR	NR	6,2	NR	NR	248,6	NR	NR
27	5,9	13,5	NR	5,3	42,8	NR	101,9	88,3	NR
28	10,8	6,7	9,1	0,0	22,8	15,4	100,2	122,3	98,2
29	3,4	52,7	33,2	6,0	23,7	36,0	116,9	129,1	93,8
30	1,6	10,3	44,3	0,0	24,6	23,1	135,2	115,4	122,0
31	NR	7,4	19,6	3,6	21,5	16,5	86,8	87,4	76,4
32	2,1	199,3	4,1	6,4	116,5	25,3	174,1	94,5	137,3
33	9,5	10,3	5,7	6,8	20,7	18,8	150,4	103,3	87,8
34	2,7	6,1	4,9	3,8	75,9	32,3	109,0	78,0	97,0

Pré= pré-operatório; POI= pós-operatório imediato; 1ºPO= primeiro pós-operatório; IL-8= interleucina 8; IL-6= interleucina 6; sICAM-1= molécula de adesão intercelular solúvel; NR= não realizada

TABELA Anexo 5. Níveis de sP-selectina, BNP e PCR no PRÉ, POI e 1ºPO no grupo CI

Paciente	sP-selectina (ng/mL)			BNP (pg/mL)			PCR (mg/L)		
	PRE	POI	1ºPO	PRE	POI	1ºPO	PRE	POI	1ºPO
1	86,6	76,7	60,9	150	201	250	0,52	76,3	101
2	88,8	72,0	64,7	138	336	269	0,44	73	112
3	64,9	73,8	51,7	176	327	266	9,47	85,4	121
4	96,0	153,5	NR	72,1	153	NR	1,75	1,88	NR
5	50,4	60,5	69,7	235	263	189	25,8	30,1	94,9
6	132,4	128,2	NR	114	389	NR	3,42	86,5	NR
7	78,3	85,8	76,1	257	412	373	10,3	14,5	214
8	56,4	100,8	85,6	48,1	59,2	95,5	2,99	8,06	59
9	88,8	65,2	NR	51,1	391	276	3,58	111	113
10	140,4	125,5	136,8	391	570	308	8,02	77,7	118
11	96,1	NR	NR	128	NR	NR	2,61	NR	NR
12	50,9	48,6	37,7	119	158	228	2,39	4,62	23,4
13	74,5	44,3	83,1	33,2	45,8	175	5,89	6,09	114
14	38,3	59,8	39,2	71,9	283	276	0,78	47,9	47,2
15	113,1	60,3	66,9	99,6	258	95	3,75	84,9	137
16	76,6	90,8	78	641	237	330	8,21	17,4	68,1
17	55,9	83,0	66,0	187	320	443	3,8	5,72	101
18	76,0	78,3	63,2	185	253	1150	1,51	3,65	127
19	100,4	74,7	57,1	87,1	262	160	1,52	45,9	172
20	76,2	73,5	64,9	715	656	768	44,7	67,4	46,5
21	89,7	103,7	73,2	664	621	NR	26,1	22,9	NR
22	90,8	34,6	66,4	414	8,3	1220	1,4	2,06	115
23	66,4	NR	NR	26,7	NR	NR	1,19	NR	NR
24	92,6	106,1	NR	96,2	161	NR	22	75,6	NR
25	61,0	70,5	80,3	513	709	NR	2,66	5,3	4,96
26	53,9	NR	NR	71,4	NR	NR	0,52	NR	NR
27	45,3	47,1	NR	110	188	NR	1,49	211	NR
28	65,7	68,9	50,8	24,2	50,6	76,7	1,28	16,8	67,3
29	120,7	105,9	73,3	181	344	111	4,27	83,8	111
30	57,9	112,2	71,7	17,5	71,2	98,5	1,57	7,97	68,7
31	58,8	96,4	87,6	341	988	890	0,16	45,2	77,3
32	108,5	68,7	101,4	27,6	52,9	261	4,16	3,06	83,7
33	76,0	78,3	68,5	100	144	205	2,41	105	94,4
34	73,7	78,2	75,5	570	689	608	0,98	5,97	65,3

Pré= pré-operatório; POI= pós-operatório imediato; 1ºPO= primeiro pós-operatório; PCR= proteína C reativa de alta sensibilidade, BNP= fator natriurético tipo B; NR= não realizada

TABELA Anexo 6. Dados pré-operatórios do grupo controle

Paciente	Sexo	Idade (anos)	HAS	DM	DLP	Fumo	HF	Cre (mg/dL)	FE	DDVE (cm)
1	M	50	1	0	0	1	0	1,1	0,6	4,9
2	M	57	0	1	0	1	0	1	0,65	4,8
3	M	73	1	0	0	1	1	0,9	0,6	5
4	M	55	0	0	0	0	0	0,9	0,7	5
5	M	67	1	0	1	0	0	1,3	0,7	4,6
6	F	68	1	1	0	1	0	0,9	0,75	4,8
7	M	38	0	1	0	0	1	0,7	NR	NR
8	F	58	1	0	0	0	1	1,2	0,7	4,5
9	M	72	1	0	0	0	0	1,5	0,5	5,2
10	M	46	1	0	1	1	0	1,1	0,66	4,7
11	M	51	1	0	0	1	1	1,4	0,65	4,8
12	M	64	0	0	1	1	0	1,4	0,7	4,5
13	M	54	1	1	1	1	1	1	0,72	4,3
14	M	74	1	0	0	1	1	1,1	0,68	4,8
15	M	73	0	0	0	0	1	0,8	NR	NR
16	M	65	0	0	1	1	0	1	NR	NR
17	M	51	1	0	0	1	0	1,2	NR	NR
18	M	49	1	0	0	1	0	1,2	NR	NR
19	F	60	0	0	0	1	1	1,2	0,7	4,2
20	M	69	0	0	0	1	0	1,2	NR	NR
21	F	71	1	1	1	0	1	0,8	NR	NR
22	M	68	0	1	1	1	0	1,1	NR	NR
23	M	65	1	1	1	1	0	1,4	NR	NR
24	F	49	1	0	1	0	1	1	0,7	4,6
25	M	78	0	0	0	0	0	1,1	0,7	4,3
26	M	41	0	0	1	1	1	0,9	0,6	4,9
27	M	52	1	0	1	1	0	1	NR	NR
28	M	65	1	0	0	0	0	1,5	0,6	4,8

HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; DLP= dislipidemia; HF história familiar para doença coronária; Cre= creatinina; FE= fração de ejeção; DDVE= diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; M= masculino; F= feminino; 1= presença do fator de risco; 0= ausência do fator de risco; NR= não realizado

Tabela Anexo 7. Dados de intra e pós-operatório no grupo controle

Paciente	Enxertos	CEC (min)	SO (min)	Transfusão	Drogas (h)	T. V.Mec (min)	T.UTI (h)	Pico MB	Alta H.PO	Óbito
1	4	90	435	0	35	240	39	15	9	0
2	3	90	420	1	4	740	41	35	10	0
3	3	180	480	0	0	720	40	29	72	1
4	2	55	280	0	0	230	43	22	8	0
5	3	123	385	0	18	300	42	28	23	0
6	4	96	300	1	0	230	43	108	53	0
7	3	60	240	1	0	240	35	62	9	0
8	3	35	300	0	0	220	36	34	16	0
9	3	120	210	1	6	360	88	124	10	0
10	3	74	420	1	0	180	42	225	8	0
11	3	90	320	1	0	360	55	30	10	0
12	3	62	420	0	0	240	40	26	8	0
13	4	25	385	1	9	240	42	24	8	0
14	3	45	290	1	4	210	41	22	6	0
15	3	60	360	0	0	360	41	25	9	0
16	2	80	335	1	42	705	43	44	9	0
17	2	40	300	0	0	550	37	28	10	0
18	2	37	450	0	19	220	41	300	7	0
19	2	60	300	0	0	140	36	21	8	0
20	3	52	285	0	0	195	42	30	7	0
21	2	45	300	1	0	430	46	53	8	0
22	3	50	240	1	0	240	43	38	7	0
23	2	53	360	1		185	41	35	9	0
24	3	70	275	1	0	200	36	28	10	0
25	4	120	540	1	68	480	68	115	32	0
26	4	65	240	0	0	780	42	22	8	0
27	2	75	400	1	9	310	42	35	8	0
28	3	120	300	0	0	300	36	23	7	0

CEC= circulação extra-corpórea; SO= cirurgia; T.V.Mec= tempo de ventilação mecânica; T. UTI= tempo de terapia intensiva; CKMB= creatina fosfoquinase fração MB; Alta H.PO= dia de alta hospitalar no pós-operatório; 1= ocorrência do evento; 0= ausência do evento

TABELA Anexo 8. Níveis de IL-8, IL-6 e sICAM-1 no PRÉ, POI e 1ºPO no grupo controle

Paciente	IL-8 (pg/mL)			IL-6 (pg/mL)			sICAM-1 (ng/mL)		
	PRÉ	POI	1ºPO	PRÉ	POI	1ºPO	PRÉ	POI	1ºPO
1	7,9	10,5	0,0	8,5	77,4	19,9	239,9	136,9	186,5
2	12,3	23,2	NR	8,2	67,1	11,6	153,3	161,3	156,2
3	21,5	76,8	43,5	2,8	153,5	32,5	117,0	89,5	95,2
4	7,2	5,8	9,3	8,3	20,0	27,9	105,2	81,0	96,2
5	0,0	7,5	NR	9,5	19,6	NR	142,0	129,6	NR
6	28,5	39,1	80,3	8,6	31,4	12,1	183,9	165,8	156,6
7	18,8	12,7	15,9	8,3	26,7	19,0	220,2	192,3	232,3
8	19,1	18,7	19,6	3,2	74,5	12,2	136,7	128,2	111,5
9	0,0	NR	36,5	11,6	NR	59,8	128,3	NR	171,4
10	21,6	40,0	8,8	5,2	47,5	12,2	63,5	73,0	87,4
11	28,0	35,5	32,7	8,6	33,9	15,6	185,6	208,6	170,3
12	6,7	NR	NR	6,8	NR	NR	68,5	NR	NR
13	20,6	28,5	NR	4,1	50,1	NR	153,6	89,6	NR
14	18,7	21,0	21,6	4,1	84,0	6,4	74,5	73,4	60,1
15	22,3	27,8	23,4	2,5	60,5	16,2	76,0	64,8	83,2
16	12,5	13,7	18,1	140,4	12,7	10,6	96,4	138,2	117,7
17	24,5	178,4	153,1	3,6	384,9	221,5	116,0	187,4	195,5
18	14,3	17,0	28,5	0,0	52,0	38,1	51,2	49,4	37,0
19	29,6	23,0	31,2	2,9	34,1	11,3	85,1	74,6	66,9
20	19,3	21,9	22,3	2,6	32,2	15,9	136,0	147,6	107,8
21	18,7	23,1	21,8	2,9	76,5	53,3	81,1	99,6	72,4
22	20,6	38,9	24,7	0,0	44,6	10,8	89,9	74,6	95,0
23	21,0	52,5	24,7	3,4	99,4	18,3	79,2	84,4	88,5
24	25,7	31,5	46,0	5,3	33,0	37,0	134,9	109,3	114,5
25	26,5	90,5	66,5	3,5	186,1	138,0	69,1	88,6	99,8
26	17,2	31,7	22,9	8,2	23,1	11,9	162,7	153,5	128,5
27	19,1	22,1	25,0	3,0	36,6	19,3	121,1	72,9	128,6
28	36,5	22,4	21,6	2,6	76,4	14,0	66,8	41,2	74,4

Pré= pré-operatório; POI= pós-operatório imediato; 1ºPO= primeiro pós-operatório; IL-8= interleucina 8; IL-6= interleucina 6; sICAM-1= molécula de adesão intercelular solúvel; NR= não realizada

TABELA Anexo 9. Níveis de sP-selectina, BNP e PCR no PRÉ, POI e 1ºPO no grupo controle

Paciente	sP-selectina (ng/mL)			BNP (pg/mL)			PCR (mg/L)		
	PRE	POI	1ºPO	PRE	POI	1ºPO	PRE	POI	1ºPO
1	85,5	83,9	58,5	11.8	11.3	24.8	3,77	3,81	106
2	63,1	78,5	92,6	26.5	68.0	182	0,856	1,12	88,8
3	96,5	124,2	96,0	233	120	379	1,98	4,66	132
4	53,5	39,0	42,2	<5.0	19.8	31.9	1,13	1,49	44,5
5	86,8	85,2	NR	<5.0	5.3	<5.0	8,21	9,59	NR
6	58,0	64,0	112,2	NR	15.9	137	1,97	5,71	120
7	88,5	95,0	67,0	<5.0	<5.0	190	0,612	0,683	44,2
8	48,5	63,6	37,0	<5.0	74.2	153	1,97	66,3	155
9	61,5	NR	70,1	286	NR	272	43	NR	222
10	118,5	75,8	67,9	<5.0	<5.0	19.1	NR	NR	NR
11	97,5	91,5	73,5	<5.0	5.3	17.5	1,5	33,4	73,3
12	40,9	NR	NR	<5.0	NR	NR	22,9	NR	NR
13	101,1	136,1	NR	12.8	10.6	NR	14,5	12,5	NR
14	50,9	104,5	56,9	20.4	10.4	118	3,89	3,22	69,3
15	69,2	90,6	52,0	20.3	22.3	88.0	0,878	0,99	82,9
16	117,0	79,3	64,2	10.3	126	237	1,6	103	62,1
17	97,9	204,8	162,6	10.0	29.0	34.1	2,64	116	182
18	37,6	64,1	52,4	6.5	23.9	68.3	1,72	1,92	81,9
19	61,8	125,6	53,5	13.7	79.2	202	4,17	4,16	106
20	80,4	89,5	71,1	11.0	21.3	138	2,87	4,85	88,9
21	56,5	55,9	67,4	<5.0	<5.0	68.1	2,48	1,94	45,1
22	50,5	153,2	57,6	6.8	17.4	116	4,07	9,22	112
23	142,1	206,5	52,7	32.9	22.3	151	1,6	1,7	104
24	234,1	47,5	43,6	<5.0	27.3	30.6	44,7	88,9	116
25	43,6	66,1	67,6	<5.0	<5.0	5.6	3,63	57,1	140
26	100,5	46,1	81,2	23.3	31.4	129	6,98	8,28	110
27	124,5	70,5	70,9	<5.0	<5.0	14.4	1,16	2,55	80
28	71,3	44,1	59,9	36.9	48.4	49.5	4,06	2,74	160

Pré= pré-operatório; POI= pós-operatório imediato; 1ºPO= primeiro pós-operatório; PCR= proteína C reativa de alta sensibilidade, BNP= fator natriurético tipo B; NR= não realizada

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
2. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
3. Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:435-41.
4. Serrano Jr. CV, Ganem F, Nicolau JC. Marcadores inflamatórios e eventos coronarianos. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000;6:751-60.
5. Blum A, Miller H. Role of cytokines in heart failure. *Am Heart J* 1998;135:181-6.
6. Royston D. Systemic inflammatory responses to surgery with CPB. *Perfusion* 1996;11:177-89.
7. Wan S, Le Clerc J-L, Vincent J-L. Inflammatory response to CPB. *Chest* 1997;112:676-92.
8. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to CPB. *Anesth Analg* 1997;85:766-82.

9. Ridker PM, Hennekens CH, Beatrice Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92.
10. Ridker P, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
11. Ridker P, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149-53.
12. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
13. Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghide M. The problem of descompensated heart nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* 2003;145(2 Suppl):S18-S25
14. American Heart Association: 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: *American Heart Association*; 2000
15. Guimarães JI, Mesquita ET, Bocchi EA, Vilas-Boas F, Montera MW, Moreira MCV, et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras* 2002;79 (Suppl 4)
16. DATASUS. Morbidade Hospitalar do SUS. Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) 2003. Ref Type: Eletronic Citation

17. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vuppturi S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Inter Med* 2001;161(7):996-1002
18. Mendez GF, Cowie MR. Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review in literature. *Int J Cardiol* 2001;80(2-3):213-9
19. Braunwald E. Congestive heart failure, a half century perspective. *Eur Heart J* 2001;22:825-36
20. Ross J, Braunwald E. Studies on Starling's law of the heart: the effect of impeding venous return on the performance of the normal and failing human left ventricle. *Circulation* 1964;30:719-27
21. Stein BC, Levin R. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-23
22. Levine B, Kalman J, Mayer L. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41
23. Schier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341(8):577-85
24. Conh JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23
25. Paulus WJ. How are cytokines activated in heart failure? *Eur J of Heart Fail* 1999;1:309-312

26. Man DL. Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation* 1999;100: 999-1008
27. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. A new natriuretic peptide in human brain. *Nature* 1988;332:78-81
28. Maisel A . B-Type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clin* 2001;19(4):557-71
29. Cowie MR. BNP: soon to become a routine measure in the care of patients with heart failure ? *Heart* 2000;83(6):617-8
30. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:757-8
31. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, et al. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:431-6
32. Khono M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992;92:29-34
33. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001;86(1):21-6
34. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction: comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999;20:1799-807

35. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000;118:503-08
36. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994;105:897-904
37. Packer M. Is tumor necrosis factor an important neurohormonal mechanism in chronic heart failure? *Circulation* 1995;92:1379-1382
38. Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997;95:778-781
39. Feldman AM, Combes A, Wagner D et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:537-44
40. Adams V, Lenk K, Schubert A et al. Differentially expressed genes in L6 rat skeletal muscle myoblasts after incubation with inflammatory cytokines. *Cytokine* 2001;13:342-348
41. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly patients without a prior myocardial infarction. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;104:1486
42. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL: Proinflammatory cytokines levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the SOLVD study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-1206
43. Orús J, Roig E, Perez-Villa F et al. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:419-425

44. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:391-8
45. Finn A, Naik S, Klein N, et al. Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;105:234-241
46. Dinarello CA, Gelfand GA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1993;269:1829-1835
47. Kawamura T, Wakusaka R, Okada K et al: Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: Participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 1993;40:1016-1021
48. Shotellius A, Mayo MW, Sartor RB, Baldwin Jr AS. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kB kinase activity and nuclear factor kB DNA binding. *J Bio Chem* 1999;274:31868-31874
49. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules - Part I. *N Engl J Med* 1996;334:1526-29
50. Devaux B, Scholz D, Hirche A, et al. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:470-9
51. Pradahn AD, Rifai N, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1 and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation* 2002;106:820-825

52. Haim M, Tanne D, Boyko V, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and long-term risk of acute coronary events in patients with chronic coronary heart disease: data from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1133-1138
53. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96:4219-4225
54. Yin WH, Chen JW, Jen HL et al. The prognostic value of circulating soluble cell adhesion molecules in patients with chronic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5(4):507-16
55. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2001;103:491-495
56. Rallidis LS, Zolidanski MG, Manioudaki HS, et al. Prognostic value of C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6, and macrophage colony stimulating factor in severe unstable angina. *Clin Cardiol* 2002;25:505-10
57. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, et al. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;144:782-9
58. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001;32:133-8

59. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1512-21
60. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992-7
61. PyeM, Era AP, Cabbe SM. Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure. *Br Heart J* 1990;63:228-30
62. Kaneko K, Konda T, Yamauchi Y, et al. C-reactive protein in dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1999;91:215-9
63. Steele IC, Maguire NS, Campbell HG, et al. Cytokine profile in chronic cardiac failure. *Eur J Clin Invest* 1996;26:1018-22
64. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin(IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol* 1999;22:811-3
65. Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniity J, et al. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996;17:1345-9
66. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray M, et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:431-6
67. Yin WS, Chen JW, Jen HL, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J* 2004;147:931-8

68. Garret HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. *JAMA* 1993;223:792-9
69. Rogers WJ, Coggin CJ, Gersh BJ, et al: Ten-year follow-up of quality of life in patients randomized to receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery. The Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation* 1990;82:1647-58
70. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group : Eleven-year follow-up in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 1984;311:1333-9
71. Varnauskas E. Survival, myocardial infarction, and employment status in a prospective randomized study of coronary bypass surgery. *Circulation* 1985;72:90-7
72. Hendel RC, Chaudhry FA, Bonow RO. Myocardial viability. *Curr Probl Cardiol* 1996;21:145-200
73. Baxx JJ, Wijns W, Cornel JH, et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: Comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451-60
74. Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, et al. Prediction of reversible ischemia after revascularization. Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995;91:1697-1705
75. Sthale E, Bergstrom R, Edlund B, et al. Influence of left ventricular function on survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997;64:437-44

76. Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnston TS, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1632-39
77. Myers WO, Davis K, Foster ED, et al: Surgical survival in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Ann Thorac Surg* 1985;40:245-60
78. Edmunds LH Jr. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66(5 Suppl) S12-6; discussion S25-8.
79. Hill GE. Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important ? *J Cardiothor Vasc Anesth* 1998;vol12 S 1: 21-25
80. Raimondo A, Clinton L, Malcom JU, Attilio AL, Antonis AP, Gianni DA. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1198-204
81. Gu YJ, Mariani MA, van Oeveren W, Grandjean JG, Boonstra PW. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998;65:420-4
82. Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-9
83. Buffolo E, Silva de Andrade JC, Rodrigues JN, et al. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;61:63-6
84. Fransen EJ, Maessen JG, Hermens WT, Glatz JFC. Demonstration of ischemia-reperfusion injury separate from postoperative infarction in CABG patients. *Ann Thoracic Surg* 1998;65:48-53

85. Khuri SF Wolfe JA, Josa M, Axford TC, Szymanski , Assousa S, Ragno G, Patel M, Silverman A, Park M, Valeri R. Hematologic changes during and after CPB and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:94-107
86. Kirklin JK, Kirklin JW: Management of the cardiovascular subsystem after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1981;32: 311
87. Dietzman RH, Ersek RA, Lillehei CW, et al: Low output syndrome: Recognition and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;57:138
88. Laden RN, Berkowity DE: Cardiopulmonary bypass and the lung, in Gravlee GP, Davis RE, Utley JR, (eds): *Cardiopulmonary bypass. Baltimore, MD Williams and Wilkins,1993: 468-487*
89. Meldrum DR, Donahoo KK. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. *J Surg Res* 1999;85(2),185-99
90. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1873-9
91. Wasni OM, Martin DO, Marrouche NF et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2004;110:124-7
92. Velthuis H, Jansen PG, Oudemans HM, et al. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Cardiothorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1663-9

93. Royblat L, Talmor D, Rachinsky M, et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998;87:266-71
94. Hennein HÁ, Ebba H, Rodriguez JL, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Cardiothorac Cardiovasc Surg* 1994;108:626-35
95. Oddis CV, Finkel MS. Cytokines and nitric oxide synthase inhibitor as mediators of adrenergic refractoriness in cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997;320:167-74
96. Slabotzki A, Mann V, Simm A, et al. Changes in cytokine network through escalating SIRS after heart surgery. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:552-9
97. Hayward R, Nossuli TO, Scalia R, et al. Cardioprotective effect of interleukin-10 in murine myocardial ischemia-reperfusion. *Eur J Pharmacol* 1997;334:157-63
98. Donnely SC, Strieter RM, Reid PT, et al. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1996;125:191-6
99. Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, et al. Preoperative C-reactive protein level, and outcome following coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:521-6
100. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol* 1999;84:459-61

101. Biancari F, Lahtinen J, Lepojärvi Samuli, et al. Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2007-12
102. Khan NE, Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Eng J Med* 2004;350:21-28
103. Rosner B. - *Fundamentals of Biostatistics* - Boston, PWS Publishers, Second edition, 1986
104. Timm NH. *Multivariate Analysis with Applications in Educations and Psychology* - Monterrey, CA Brooks/Cole, 1975
105. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79:3-12
106. Dupuis JY, Wang F, Nathan H, Lam M, Grimes S, Bourke M. The cardiac anesthesia risk evaluation score: a clinically useful predictor of mortality and morbidity after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2001;94:194-204
107. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Hassan N, Ivankovich AD. Morbidity and duration of ICU stay after cardiac surgery: a model for preoperative risk assessment. *Chest* 1992;102:36-44
108. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranadi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients: a clinical severity score. *JAMA* 1992;267:2344-8

-
109. Tu JV, Jaglal SB, Naylor D. The Steering Committee of the Provincial Adult Care Network Ontario. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. *Circulation* 1995;91:677-84
 110. Magovern JÁ, Sakert T, Magovern JG,Jr, et al. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1147-53
 111. Tamura K, Takahashi N, Nakatani Y, Onishi S, Iwasaka T. Prognostic impact of plasma brain natriuretic peptide for cardiac events in elderly patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;47:46-51
 112. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16.
 113. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and risk of coronary heart disease in men and women. *N Eng J Med* 2004;351:2599-610