

# Análise da Celularidade do Lavado Bronco-Alveolar em Pacientes Submetidos à Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea. Relato de Três Casos \*

## Broncho-Alveolar Lavage Cellularity in Patients Submitted to Myocardial Revascularization with Cardiopulmonary Bypass. Three Case Reports

Luciano Brandão Machado, TSA<sup>1</sup>, Luciana Moraes dos Santos, TSA<sup>2</sup>, Elnara Márcia Negri<sup>3</sup>,  
Luiz Marcelo Sá Malbouisson, TSA<sup>4</sup>, José Otávio Costa Auler Júnior, TSA<sup>5</sup>, Maria José Carvalho Carmona, TSA<sup>6</sup>.

### RESUMO

Machado LB, Santos LM, Negri EM, Malbouisson LMS, Auler Jr JOC, Carmona MJC – Análise da Celularidade do Lavado Bronco-Alveolar em Pacientes Submetidos à Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea. Relato de Três Casos

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A circulação extracorpórea (CEC) é um dos principais determinantes da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) em cirurgia cardíaca. Demonstrou-se em modelo experimental que a CEC pode levar a aumento na produção das citocinas. No intuito de avaliar a ativação celular no pulmão após CEC, foi estudada a celularidade no lavado bronco-alveolar (LBA) em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (RM) com CEC.

**RELATO DOS CASOS:** Foram estudados, prospectivamente, três pacientes adultos submetidos à RM com CEC. Após indução de anestesia geral e intubação traqueal, a ventilação mecânica foi realizada com sistema circular valvular; exceto durante a CEC, o volume corrente foi mantido entre 8 e 10 mL.kg<sup>-1</sup> com O<sub>2</sub> e ar, numa proporção de 50%. Antes do despinçamento da aorta, foram realizadas insuflações pulmonares com pressão de 40 cmH<sub>2</sub>O e coletadas duas amostras de LBA de cada paciente, no início da intervenção cirúrgica e ao final do procedimento, após a reversão da anticoagulação. Após a infusão de 60 mL de solução fisiológica a 0,9% pelo canal do broncofibroscópio, foi aspirado o LBA,

sendo o material encaminhado para processamento laboratorial. A análise evidenciou aumento do número total de células, em média, de 0,6.10<sup>6</sup> cél.dL<sup>-1</sup> para 6,8.10<sup>6</sup> cél.dL<sup>-1</sup> com aumento de neutrófilos de 0,8% para 4,7%; 0,6% para 6,2% e 0,5% para 5,3% em cada paciente, respectivamente. Observou-se na lâmina o aumento de celularidade no fluido pulmonar após a CEC.

**CONCLUSÕES:** O influxo leucocitário é descrito em diversas condições clínicas pulmonares inflamatórias, como na síndrome da angústia respiratória do adulto. Sabe-se que a CEC está relacionada com a inflamação sistêmica e pulmonar, demonstrando aumento do número de células após a CEC com o predomínio de macrófagos.

**Unitermos:** CIRURGIA, Cardíaca: circulação extracorpórea, revascularização; COMPLICAÇÕES: reação inflamatória pulmonar.

### SUMMARY

Machado LB, Santos LM, Negri EM, Malbouisson LMS, Auler Jr JOC, Carmona MJC – Broncho-Alveolar Lavage Cellularity in Patients Submitted to Myocardial Revascularization with Cardiopulmonary Bypass. Three Case Reports

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Cardiopulmonary bypass (CPB) is a primary determinant of systemic inflammatory response (SIRS) during cardiac procedures. It has been shown in an experimental model that CPB may increase cytokine production. This study aimed at evaluating post-CPB lung cell activation by investigating broncho-alveolar lavage (BAL) cellularity in patients submitted to myocardial revascularization (MR) with CPB.

**CASE REPORTS:** Participated in this prospective study 3 adult patients submitted to MR with CPB. After general anesthesia induction and tracheal intubation, mechanical ventilation was installed with valve circle system; except during CPB, tidal volume was maintained between 8 and 10 mL.kg<sup>-1</sup> with 50% O<sub>2</sub> and air. Before aortic unclamping, 40 cmH<sub>2</sub>O pulmonary inflations were performed. Two BAL samples were collected from all patients at beginning and end of procedure, after anticoagulation reversion. BAL was aspirated after 60 mL infusion of 0.9% saline through the bronchofibroscope tube. Material was then referred to laboratorial processing. Analysis has evidenced mean increase in total number of cells from 0.6 × 10<sup>6</sup> cel.dL<sup>-1</sup> to 6.8 × 10<sup>6</sup> cel.dL<sup>-1</sup> with increased neutrophils from 0.8% to 4.7%; 0.6% to 6.2% and 0.5% to 5.3% for each patient, respectively. There has been increased pulmonary fluid cellularity after CPB.

**CONCLUSIONS:** Leukocyte inflow is described in different clinical pulmonary inflammatory conditions, such as adult respiratory distress syndrome. It is known that CPB is related to systemic and pulmonary inflammation with increased number of cells after CPB and predominance of macrophages.

**Key Words:** COMPLICATIONS: pulmonary inflammatory reaction; SURGERY, Cardiac: cardiopulmonary bypass, revascularization

\*Recebido (**Received from**) do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP.

1. Anestesiologista, Doutor em Ciências pela FMUSP.

2. Médica Assistente do Serviço de Anestesiologia e Terapia Intensiva Cirúrgica do InCor do HC-FMUSP; Pós-Graduada em Anestesiologia da FMUSP.

3. Médica Pesquisadora do HC-FMUSP, Médica do Departamento de Pneumologia e Terapia Intensiva do Hospital do Câncer – AC Camargo.

4. Médico Assistente do Serviço de Anestesiologia e Terapia Intensiva Cirúrgica do InCor do HC-FMUSP; Doutor em Ciências pela FMUSP.

5. Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP; Diretor do Serviço de Anestesiologia e Terapia Intensiva Cirúrgica do Instituto do Coração do HC-FMUSP.

6. Professora Associada da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP; Diretora da Divisão de Anestesiologia do Instituto Central do HC-FMUSP.

Apresentado (**Submitted**) em 12 de setembro de 2005

Aceito (**Accepted**) para publicação 27 de janeiro de 2006

Endereço para correspondência (**Correspondence to**)

Dra. Maria José Carvalho Carmona

Rua Rodésia 161/82 – Vila Madalena

05435-020 São Paulo, SP

E-mail: maria.carmona@incor.usp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2006

## INTRODUÇÃO

A circulação extracorpórea (CEC) está entre os principais fatores determinantes da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) em cirurgia cardíaca, tendo sido demonstrado em modelo experimental <sup>1</sup> que a CEC pode levar a aumento na produção das citocinas IL-8, IL-10 e TNF- $\alpha$  <sup>2</sup>. As evidências sugerem que a morbidade associada à ela é, em parte, atribuída à reação inflamatória sistêmica <sup>3</sup> e são aceitos como principais fatores desencadeadores em RM: o trauma cirúrgico, o contato sangüíneo com a superfície não-endotelial e filtros da CEC <sup>1,4,5</sup>, a lesão do tecido por reperfusão, a endotoxemia por hipoperfusão no território arterial mesentérico. Esses fatores desencadeiam uma ativação neutrofílica, que libera grânulos citotóxicos no pós-operatório.

O paciente submetido a tratamento cirúrgico de coronariopatia por meio da revascularização do miocárdio (RM) com circulação extracorpórea (CEC) pode desenvolver SIRS de intensidade variável com comprometimento da sua evolução pós-operatória <sup>6</sup>. A incidência de síndrome de disfunção múltipla de órgãos (SDMO) em RM com CEC pode chegar a 11% e este grupo apresenta mortalidade de 41% <sup>7</sup> imediata, levando a SIRS e à disfunção orgânica <sup>8</sup>.

No intuito de avaliar a ativação celular no território pulmonar após CEC, foi estudada a celularidade no lavado bronco-alveolar (LBA) em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea.

## RELATO DOS CASOS

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) e Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas. Todos os pacientes receberam o Termo de Consentimento esclarecido durante a visita pré-anestésica.

Foram estudados, prospectivamente, três pacientes adultos submetidos à RM com CEC. Os critérios de exclusão foram tabagismo (ou ex-tabagistas por período menor que oito semanas), presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou doença restritiva, presença de pneumonia ou neoplasia pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva grau  $\geq 3$  da *New York Heart Association*. Também foram excluídos aqueles que fizeram uso de antiinflamatório não-hormonal nos últimos 30 dias antes da intervenção cirúrgica, classificados como estado físico ASA  $\geq IV$  ou escore de Higgins  $\geq 4$  <sup>9</sup>, e aqueles com índice de massa corpórea  $\geq 35$ .

Todos os pacientes receberam como medicação pré-anestésica midazolam (0,1 a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> – máximo 15 mg) 90 minutos antes da indução anestésica. Os pacientes foram monitorizados com eletrocardiograma nas derivações D<sub>II</sub> e V5, oxímetro de pulso, pressão arterial invasiva e pressão venosa central, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, temperatura esofágica e diurese.

A indução anestésica foi realizada com midazolam (0,1 a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup>), sufentanil (0,1 a 0,5  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>), etomidato (0,15

a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup>), atracúrio (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>). Para a manutenção anestésica foram utilizadas doses adicionais de sufentanil, isoflurano (0,5-1 CAM) e propofol (alvo 1 a 2,5  $\mu$ g.mL<sup>-1</sup>) durante a CEC. Todos os pacientes receberam metilprednisolona (30 mg.kg<sup>-1</sup> – máximo 1 g) por via venosa periférica. Após a obtenção de inconsciência foi realizada a intubação orotraqueal com cânula 7,5-8 e a ventilação mecânica com sistema circular valvular (Cícero; Dräger, Lübeck, Alemanha); exceto durante a CEC, o volume corrente foi mantido entre 8 e 10 mL.kg<sup>-1</sup> com oxigênio e ar numa proporção de 50%. Imediatamente antes do despinçamento da aorta, foram realizadas três a cinco insuflações pulmonares a 40 cmH<sub>2</sub>O para facilitar a remoção de êmbolos aéreos intracardíacos e para desfazer atelectasias.

Todos os pacientes foram submetidos a CEC (Braile, São José do Rio Preto, Brasil), foi utilizada como dose inicial 1.500 mL de cristalóide (Ringer com lactato) contendo 0,8 g.kg<sup>-1</sup> de manitol e heparina. Não foram adicionados sangue e derivados. Antes da canulação da aorta ascendente e do átrio direito, foi administrada heparina (500 UI.kg<sup>-1</sup> por via venosa). A perfusão foi mantida entre 2 e 4 L.min<sup>-1</sup> durante hipotermia moderada (temperatura esofágica entre 30<sup>o</sup> e 32<sup>o</sup> C) e com a utilização de oxigenador de membrana e fluxo de rolete não-pulsátil. Foi mantida pressão arterial média entre 45 e 65 mmHg durante a CEC. Todos os pacientes receberam durante a saída de CEC, dobutamina (3 a 5  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) e nitroglicerina (10  $\mu$ g.min<sup>-1</sup>), quando necessário. A heparina residual foi neutralizada com protamina (1 mg) para cada 100 UI de heparina.

Foram coletadas duas amostras de LBA de cada paciente, todas pelo mesmo anestesiológista, a primeira no início da intervenção cirúrgica logo após a intubação traqueal, e a segunda ao final do procedimento, após a reversão da anticoagulação com a protamina.

Por meio da cânula traqueal, após três instilações com lidocaína a 10% aerossol, foi introduzido o aparelho de broncofibroscopia (Pentax- FB-15bs), com 4,8 mm de diâmetro e 2 mm de canal. Durante o procedimento o paciente foi ventilado com 100% de oxigênio. Foram utilizados de 60 a 100 mL de solução fisiológica a 0,9%, aquecida a 37<sup>o</sup> C, divididos em alíquotas de 20 mL. Após a injeção pelo canal do broncofibroscópio de 20 mL dessa solução, foi aspirado suavemente o LBA após duas incursões respiratórias do ventilador Cícero. Caso o volume recuperado fosse suficiente, não eram injetadas as alíquotas da solução restante (40 mL). As amostras foram armazenadas em tubos de polietileno para evitar a aderência de macrófagos, em temperatura de 5<sup>o</sup> C até a coleta da segunda amostra. Após a coleta das amostras de cada paciente, os tubos foram levados para processamento laboratorial.

Após a centrifugação do material, foram coletados entre 50 e 100  $\mu$ L de sobrenadante para dosagem das citocinas, e o restante do material foi encaminhado para estudo da celularidade. Todo o material líquido foi retirado com pipeta,

ANÁLISE DA CELULARIDADE DO LAVADO BRONCO-ALVEOLAR EM PACIENTES SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA. RELATO DE TRÊS CASOS

Tabela I – Características das Amostras de LBA

|         | Volume Infundido (mL) | Volume Recuperado (%) | Tempo (min) * |
|---------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| Pré-CEC | 67,69 ± 17,39         | 29,77                 | 35,00 ± 13,84 |
| Pós-CEC | 69,23 ± 19,35         | 25,1                  | 43,23 ± 22,58 |

CEC – circulação extracorpórea

\*Tempo após IOT (Pré-CEC), tempo após CEC (Pós-CEC)

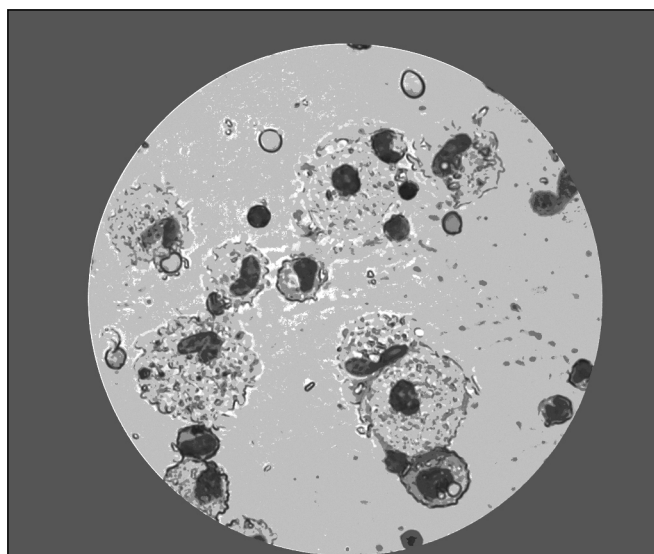


Figura 1 – Celularidade no Lavado Bronco-Alveolar Pré-CEC

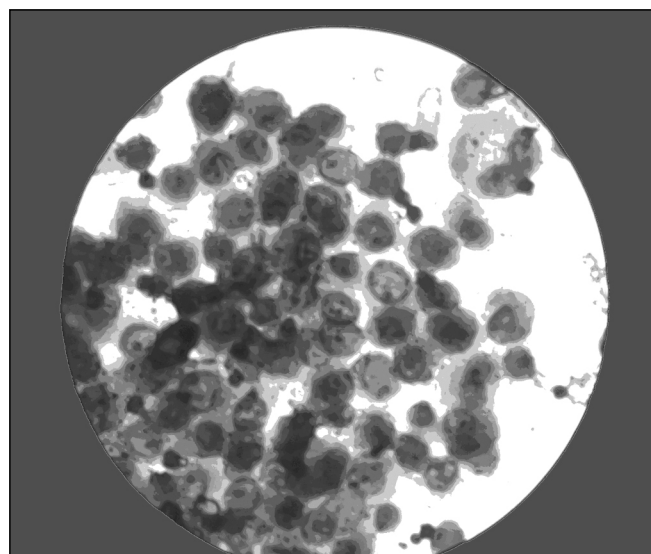


Figura 2 – Celularidade no Lavado Bronco-alveolar Pós-CEC

permanecendo no tubo o *pellet*, que foi misturado a 1 ou 2 mL de solução-tampão PBS. Em um *ependorf* colocaram-se 20  $\mu$ L da solução de células preparadas com 20  $\mu$ L de azul de tripan (corante). O *ependorf* foi então homogeneizado no agitador. O material (células e tripan) foi retirado com pipeta e colocado na câmara de Neubauer para contagem de células viáveis e não viáveis. Considerou-se amostra adequada quando pelo menos 30% das células fossem viáveis. O cálculo do número de células foi então feito pela seguinte fórmula:

$$\text{Células.mL}^{-1} = \left( \frac{E \text{ n}^\circ \text{ total de células contadas}}{\text{n}^\circ \text{ quadrantes contados}} \right) \times \text{vol PBS (mL)} \times 2 \text{ (dil tripan)} \times 10^4.$$

Para a contagem diferencial das células, utilizou-se o citospin para confecção de lâminas que foram analisadas por microscopia óptica. Foram adicionados ao citospin 100

$\mu$ L de material diluído com PBS de tal forma que o material final tivesse entre 1 e 1,5 .  $10^6 \text{ cel.mL}^{-1}$ . As lâminas foram coradas e fixadas para posterior leitura dos tipos celulares e suas respectivas porcentagens. Foi feita análise descritiva das lâminas.

Os dados referentes à coleta do LBA encontram-se na tabela I.

A análise da celularidade foi realizada em três pacientes e evidenciou aumento do número total de células, em média, de  $0,6.10^6 \text{ cel.dL}^{-1}$  para  $6,8.10^6 \text{ cel.dL}^{-1}$ . As figuras 1 e 2 destacam o aumento de celularidade no LBA após a CEC.

A tabela II mostra a contagem diferencial para os três pacientes. Nota-se um aumento na contagem de neutrófilos após a CEC com predomínio de macrófagos em ambas as lâminas.

Tabela II – Distribuição Diferencial das Células nas Três Amostras de LBA

|            | Momentos | Neutrófilos (%) | Macrófagos (%) | Linfócitos (%) | Eosinófilos (%) | Células Não-Identificadas (%) | Células Endoteliais (%) | Total |
|------------|----------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|-------|
| Paciente 1 | Pré-CEC  | 0,8             | 91,4           | 3,0            | 0,1             | 0,6                           | 4,0                     | 100   |
|            | Pós-CEC  | 4,7             | 87,2           | 3,2            | 0,4             | 0,5                           | 4,0                     | 100   |
| Paciente 2 | Pré-CEC  | 0,6             | 87             | 3,4            | 0,0             | 1,0                           | 8,0                     | 100   |
|            | Pós-CEC  | 6,2             | 84,2           | 3,0            | 0,1             | 0,5                           | 6,0                     | 100   |
| Paciente 3 | Pré-CEC  | 0,5             | 89,8           | 3,6            | 0,0             | 0,1                           | 6,0                     | 100   |
|            | Pós-CEC  | 5,3             | 83             | 3,0            | 0,0             | 0,7                           | 8,0                     | 100   |
| Média ± DP | Pré-CEC  | 0,6 ± 0,2       | 89,4 ± 2,2     | 3,3 ± 0,3      | 0,1 ± 0,1       | 0,6 ± 0,5                     | 6,0 ± 2,0               | 100   |
|            | Pós-CEC  | 5,3 ± 0,8       | 84,8 ± 2,2     | 3,1 ± 0,1      | 0,2 ± 0,2       | 0,6 ± 0,1                     | 6,0 ± 2,0               | 100   |

## DISCUSSÃO

A inflamação pode ser entendida como uma resposta de proteção contra as conseqüências de agressão aos tecidos, disfunção orgânica e necrose celular<sup>10</sup>, sendo um processo sistêmico que ocorre mesmo na ausência de infecção denominada síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)<sup>11</sup>. Entretanto, se a SIRS evolui para disfunção orgânica a resposta inflamatória pode ser prejudicial<sup>10</sup> com alterações na função pulmonar, insuficiência renal, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) e choque<sup>11</sup>.

A disfunção pulmonar pós-operatória é freqüente e contribui para morbidade, mortalidade e custos associados à hospitalização<sup>12</sup>. O entendimento das bases fisiopatológicas do desenvolvimento da disfunção pulmonar pós-operatória é fundamental para a avaliação clínica da complicação pulmonar após intervenção cirúrgica e na definição das abordagens terapêuticas.

A patogênese da disfunção pulmonar pós-operatória está associada a alterações na troca gasosa e na mecânica pulmonar, sendo evidenciada pelo aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, aumento da permeabilidade vascular pulmonar<sup>13</sup>, aumento da resistência vascular pulmonar<sup>14</sup>, aumento do *shunt* pulmonar<sup>15</sup> e agregação intrapulmonar de leucócitos e plaquetas<sup>16</sup>.

A presença da resposta inflamatória, localizada principalmente nos pulmões, foi demonstrada pela primeira vez por Massoudy e col.<sup>16</sup> que demonstraram aumento de plaquetas e leucócitos nas veias pulmonares de 20 pacientes submetidos à RM com CEC. Após o término da CEC, os pulmões são o local de surgimento de reação inflamatória de maior intensidade porque o débito cardíaco seria direcionado em sua totalidade para o leito vascular pulmonar, predispondo a agregação de plaquetas e leucócitos durante a reperfusão pulmonar<sup>17</sup>. A presença de retenção celular ou menor *wash-out* leucocitário sugere a interação entre elementos celulares e o endotélio vascular<sup>16</sup>. A presença de menor quantidade de polimorfonucleares na veia pulmonar com relação a artéria pulmonar pós-CEC reflete a retenção de leucócitos ativados nos pulmões<sup>16</sup>. O aumento de leucócitos CD11-b foi

demonstrado após a CEC<sup>18</sup> e a utilização de aprotinina foi associada à redução desse tipo celular<sup>19</sup>.

Um estudo em 80 pacientes submetidos à cirurgia de RM com CEC demonstrou maior participação das interleucinas IL6, IL8, TNF- $\alpha$  no lavado bronco-alveolar e que a resposta inflamatória predomina no território pulmonar com maior concentração de neutrófilos pulmonares com relação ao sangue periférico, sendo menos intensa sistemicamente<sup>8,20</sup>. A idéia do pulmão como importante fonte produtora de IL-8, responsável por aumento do influxo leucocitário após CEC, já havia sido proposta por Jorens e col.<sup>21</sup>. Foi demonstrado que os macrófagos alveolares tiveram ativação precoce e maior produção de citocinas que os monócitos no sangue periférico após CEC<sup>22</sup>.

Embora tenha sido relatada a predominância do aumento de células e citocinas no LBA com relação ao sangue periférico<sup>8</sup>, a disfunção orgânica após CEC é multifatorial, tendo sido demonstrada a produção de citocinas por diversos órgãos incluindo o miocárdio<sup>23</sup>. Estudos recentes têm sido feitos com o objetivo de estudar o papel dos neutrófilos na patogênese da lesão de isquemia-reperfusão após CEC<sup>24,25</sup>. Há evidência de ativação pulmonar de neutrófilos após CEC, como seqüestro cardiopulmonar de neutrófilos, neutropenia circulante, liberação sistêmica de conteúdo granular neutrofílico (elastase, lactoferrina), substâncias oxidativas e liberação de proteases<sup>3</sup>.

A CEC promove aumento da expressão de moléculas de adesão em neutrófilos e células endoteliais levando a aumento na sua adesão ao endotélio. Isso resulta em maior permeabilidade endotelial e subsequente acúmulo de neutrófilos no parênquima pulmonar levando a edemas intersticiais e parenquimatosos, com piora da oxigenação arterial<sup>22</sup>. Os neutrófilos que migram para essas áreas são ativados, causando lesão da arquitetura bronco-alveolar pela liberação de radicais livres e enzimas lisossomais<sup>26</sup>.

Inicialmente, a ativação do complemento e mediadores inflamatórios, devido a exposição do sangue à superfícies não-fisiológicas, é seguida de aumento de receptores de adesão leucocitária<sup>1,27</sup>. As citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , interleucina 1 $\beta$  e endotoxina, induzem a síntese de moléculas

de adesão intercelular nas células endoteliais levando a aumento da adesão de neutrófilos nelas<sup>28</sup>. Conseqüentemente, os neutrófilos aderem a superfície endotelial e liberam altas concentrações de agentes tóxicos, como mieloperoxidase, elastase, radicais livres de oxigênio, incluindo ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila, que podem ser a principal causa da disfunção orgânica após CEC<sup>29-31</sup>. Os níveis de mediadores inflamatórios incluindo IL-6,8 e TNF- $\alpha$  aumentam consideravelmente e alcançam o pico em duas a quatro horas após o término da CEC levando a ativação de moléculas de adesão celular. Aumentos foram detectados para CD62 e CD41 em plaquetas e CD11b em monócitos e neutrófilos polimorfonucleares<sup>18</sup>. A co-agregação entre plaquetas e polimorfonucleares também é aumentada<sup>31</sup>, como demonstrado pela adesão de plaquetas-CD41 nos monócitos e polimorfonucleares.

O influxo leucocitário é descrito em diversas condições clínicas pulmonares inflamatórias, como na síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA)<sup>32</sup>. Sabe-se que a CEC está relacionada com inflamações sistêmica e pulmonar e seria esperado um aumento da celularidade do LBA após CEC. No LBA desses três pacientes observou-se aumento do número de células após a CEC ocorrendo o predomínio de macrófagos. Em geral, o fluido pulmonar normal contém leucócitos alveolares que são predominantemente macrófagos e constituem 90% das células.

O pulmão foi identificado como o principal órgão perpetuador desse processo inflamatório<sup>16,33</sup>. O fluxo não-pulsátil da CEC causa isquemia pulmonar, iniciando a produção local de mediadores inflamatórios e, conseqüentemente, as alterações pulmonares que podem dar origem a SDMO no pós-operatório de RM.

O estudo das alterações da celularidade pulmonar em pacientes submetidos à CEC é fundamental, visto que os pulmões são considerados como fonte de citocinas pró-inflamatórias, provavelmente devido ao regime de relativa isquemia durante a CEC com oferta inadequada de sangue para o epitélio alveolar, ficando a oxigenação pulmonar dependente apenas do fluxo não-pulsátil proveniente das artérias brônquicas<sup>16</sup> e resultando em síntese inadequada de surfactante pelos pneumócitos tipo II<sup>34</sup>. Durante a CEC e o pinçamento aórtico, o coração e os pulmões são excluídos da circulação, e após a reperfusão ocorre uma resposta cardíaca inflamatória como evidenciado pela liberação transcárdica de interleucinas, ativação de moléculas de adesão<sup>35</sup>, aumento da reatividade da microvasculatura pulmonar em modelo animal<sup>36</sup> e humano associado a aumento da produção de tromboxano A-2 e do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio<sup>37</sup>.

A reação inflamatória sistêmica está relacionada com a presença de atelectasia, sendo esta a principal causa de hipoxemia após a CEC<sup>38</sup> com *shunt* intrapulmonar de 25% do débito cardíaco<sup>38,39</sup>. A presença de atelectasias está associada à reação inflamatória levando a produção de citocinas por macrófagos alveolares e a inflamação de pequenas vias aéreas<sup>40</sup>. Nos pacientes descritos, as manobras de recrutamento foram realizadas para desfazer atelectasias e, conseqüentemente, diminuir sua influência na reação inflamatória com aumento da celularidade.

O reconhecimento da reação inflamatória e o entendimento de sua fisiopatologia deve ser o primeiro passo para o desenvolvimento de estratégias com o objetivo de diminuir os efeitos da resposta sistêmica, definir quais os pacientes que se beneficiam e que tratamentos devem ser utilizados em cada caso. Atualmente tem sido discutido o uso de circuitos heparinizados, de aprotinina, de técnicas de RM sem CEC, de leucodepleção, de corticosteróides, de filtros leucocitários, de anticorpos monoclonais anti-C5. São necessários estudos controlados para definir os efeitos dessas estratégias na sobrevida de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

A melhora da biocompatibilidade do circuito de extracorpórea com o objetivo de reduzir a ativação do sistema imunológico pode limitar a resposta inflamatória. A utilização de materiais biocompatíveis e o uso de circuitos cobertos por heparina (CCH) têm sido relacionados com a redução do tempo de UTI em pacientes com alto risco. Em pacientes com baixo risco, os benefícios dos CCH não foram definidos. Os circuitos heparinizados reduzem a reação inflamatória e a disfunção hemostática, diminuindo os índices de disfunções renal, neurológica e miocárdica<sup>41</sup>. A utilização de circuitos reduzidos com menor volume de *priming*, a ausência de reservatório venoso está associada à redução da liberação de citocinas, da ativação neutrofílica e plaquetária<sup>42</sup>. Circuitos recobertos com *Poly* (2-methoxyethylacrylate) foram relacionados com menor reação inflamatória<sup>43</sup>.

Ainda é necessário o estabelecimento de ligações causais diretas entre a resposta inflamatória após cirurgia ou CEC, alterações na fisiologia pulmonar durante a cirurgia de RM com CEC e a evolução clínica dos pacientes. Intervenções terapêuticas não se justificam na ausência de uma relação clara entre causa e efeito<sup>11</sup>.

O aumento da celularidade pode ter um papel importante na perpetuação do processo inflamatório no pós-operatório. Ainda são necessários mais estudos com maior número de pacientes para o melhor entendimento do processo da SIRS em cirurgia cardíaca e possível redução de complicações pulmonares em pacientes submetidos a CEC e possíveis modificações na sobrevida de curto e médio prazos.

## ***Broncho-Alveolar Lavage Cellularity in Patients Submitted to Myocardial Revascularization with Cardiopulmonary Bypass. Three Case Reports***

Luciano Brandão Machado, TSA, M.D.; Luciana Moraes dos Santos, TSA, M.D.; Elnara Márcia Negri, M.D.; Luiz Marcelo Sá Malbouisson, TSA, M.D.; José Otávio Costa Auler Júnior, TSA, M.D.; Maria José Carvalho Carmona, TSA, M.D.

### **INTRODUCTION**

Cardiopulmonary bypass (CPB) is among the primary factors determining Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) during cardiac procedures and an experimental model<sup>1</sup> has shown that CPB may increase IL-8, IL-10 and TNF- $\alpha$ <sup>2</sup> cytokine production. Evidences suggest that CPB-associated morbidity is partly attributed to systemic inflammatory reaction<sup>3</sup> and major triggering factors during MR are: surgical trauma, blood contact with non-endothelial surface and CPB filters<sup>1,4,5</sup>, tissue reperfusion injuries, and hypoperfusion endotoxemia in the arterial mesenteric territory. These factors trigger neutrophils activation releasing postoperative cytotoxic granules.

Patients submitted to myocardial revascularization (MR) with cardiopulmonary bypass (CPB) may develop SIRS of different intensities impairing their postoperative evolution<sup>6</sup>. The incidence of multiorgan failure syndrome (MOFS) during MR with CPB may reach 11% with 41% immediate mortality rate<sup>7</sup>, leading to SIRS and organ failure<sup>8</sup>.

This study aimed at evaluating post-CPB lung cell activation by investigating broncho-alveolar lavage (BAL) cellularity in patients submitted to myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass.

### **CASE REPORTS**

The project was approved by the Scientific Committee, Instituto do Coração (InCor) and the Ethical Committee for Research Project Analysis – CAPPesq, Clinical Board, Hospital das Clínicas. All patients gave their informed consent during pre-anesthetic evaluation.

Participated in this prospective study three adult patients submitted to MR with CPB. Exclusion criteria were smoking (or former-smokers for less than 8 weeks), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or restrictive disease, pneumonia or lung neoplasia, congestive heart failure level  $\geq 3$  of the New York Heart Association, in addition to those under NSAIDs in the last 30 days before surgery and classified as physical status ASA  $\geq$  IV or Higgins score  $\geq 4$ <sup>9</sup>, and those with body mass index  $\geq 35$ .

All patients were premedicated with midazolam (0.1 to 0.3 mg.kg<sup>-1</sup> – maximum 15 mg) 90 minutes before anesthetic induction. Patients were monitored with ECG at D<sub>II</sub> and V5 leads,

pulse oximetry, invasive blood pressure and central venous pressure, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, esophageal temperature and diuresis.

Anesthesia was induced with midazolam (0.1 to 0.3 mg.kg<sup>-1</sup>), sufentanil (0.1 to 0.5  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>), etomidate (0.15 to 0.3 mg.kg<sup>-1</sup>) and atracurium (0.5 mg.kg<sup>-1</sup>). Anesthesia was maintained with additional sufentanil, isoflurane (0.5 – 1 MAC) and propofol (target 1 to 2.5  $\mu$ g.mL<sup>-1</sup>) during CPB. All patients received peripheral intravenous methylprednisolone (30 mg.kg<sup>-1</sup> – maximum 1 g). Tracheal intubation with 7.5 – 8 tube was achieved after unconsciousness and mechanical ventilation was installed with valve circle system (Cícero; Dräger, Lübeck, Germany) and 50% oxygen and air. Lungs were inflated three times immediately before aortic unclamping to help removing intracardiac air embolus and to undo atelectasis. All patients were submitted to CPB (Braille, São José do Rio Preto, Brazil) with initial dose of 1500 mL crystalloids (lactated Ringer's) containing 0.8 g.kg<sup>-1</sup> manitol and heparin. No blood or blood products were added. Intravenous heparin (500 UI.kg<sup>-1</sup>) was administered before ascending aorta and right atrium catheterization. Perfusion was maintained between 2 and 4 L.min<sup>-1</sup> during moderate hypothermia (esophageal temperature between 30° and 32° C) with the aid of membrane oxygenator and non-pulsatile flow. Mean blood pressure was maintained between 45 and 65 mmHg during CPB. At CPB weaning, all patients received dobutamine (3 to 5  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) and nitroglycerine (10  $\mu$ g.min<sup>-1</sup>) when needed. Residual heparin was neutralized with 1 mg protamine for each 100 UI heparin.

Two BAL samples were collected from each patient, all by the same anesthesiologist, the first at beginning of procedure immediately after tracheal intubation and the second at end of the procedure after anticoagulation reversion with protamine.

After three instillations of 10% spray lidocaine, bronchofibroscopie (Pentax – FB – 15 bs) with 4.8 cm diameter and 2 mm channel was introduced through the tracheal tube. Patients were ventilated during the procedure with 100% oxygen. 60 to 100 mL of 0.9% saline solution warmed at 37° C were used, divided in 20 mL quotes. After injection of 20 mL of this solution through the bronchofibroscopie tube, BAL was smoothly aspired after two respiratory incursions of the Cicero ventilator. If recovered volume was enough, the remaining 40 mL of the solution were not injected. Samples were stored in polyethylene tubes to prevent macrophages adherence, in 5° C, until second sample collection. After collection, tubes were referred to laboratorial processing.

After material centrifugation, 50 to 100  $\mu$ L supernatant were collected for cytokine dosage and remaining material was referred to cellularity investigation. All fluid material was removed with pipette and the tube remained with the pellet, which was mixed to 1 or 2 mL of PBS buffer solution. An ependorf received 20  $\mu$ L of cell solution prepared with 20  $\mu$ L trypan blue. Ependorf was then homogenized in the agitator. The material (cells and trypan) was removed with pipette and placed in the Neubauer chamber for viable and unviable

BRONCHO-ALVEOLAR LAVAGE CELLULARITY IN PATIENTS SUBMITTED TO MYOCARDIAL REVASCULARIZATION  
WITH CARDIOPULMONARY BYPASS. THREE CASE REPORTS

cell count. Sample was considered viable with at least 30% of cells were viable. The following formula was used to calculate the number of cells:

$$\text{Cells.mL}^{-1} = (\text{E total number of counted cells} / \text{number of counted quadrants}) \times \text{vol PBS (mL)} \times 2 (\text{dil trypan}) \times 10^4.$$

Samples analyzed under optical microscopy were prepared with citospin for differential cell count. 100  $\mu\text{l}$  of material diluted with PBS were added to citospin so that final material would have 1 to 1.5 .  $10^6$  cel.mL<sup>-1</sup>. They were stained and

fixed for future reading of cell types and their respective percentages. Descriptive dishes analysis was performed. BAL data are shown in table I.

Cellularity was analyzed in three patients and has revealed increased total number of cells, in average from de  $0.6 \times 10^6$  cel.dL<sup>-1</sup> to  $6.8 \times 10^6$  cel.dL<sup>-1</sup>. Figures 1 and 2 show increased BAL cellularity after CPB.

Table II shows differential count for the three patients. There is increased neutrophil count after CPB with predominance of macrophages in both samples.

Table I – Characteristics of BAL Samples

|          | Infused Volume (mL) | Recovered Volume (%) | Time (min) *      |
|----------|---------------------|----------------------|-------------------|
| Pre-CPB  | 67.69 $\pm$ 17.39   | 29.77                | 35.00 $\pm$ 13.84 |
| Post-CPB | 69.23 $\pm$ 19.35   | 25.1                 | 43.23 $\pm$ 22.58 |

CPB – Cardiopulmonary bypass

\* time after TI (Pre-CPB), time after CPB (Post-CPB)

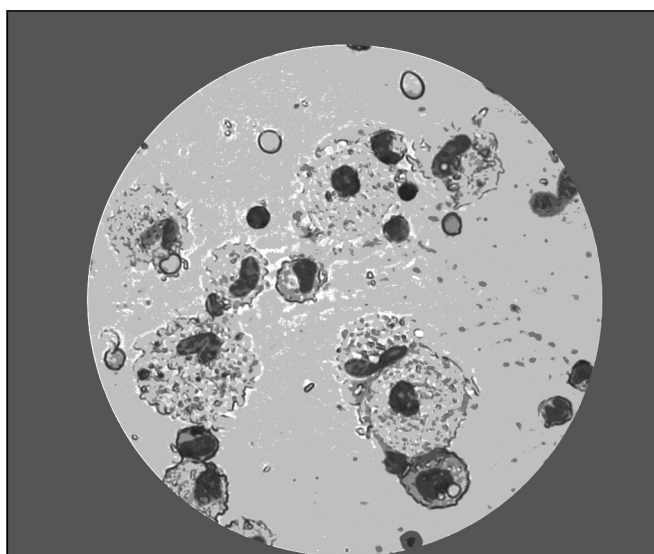


Figure 1 – Pre-CPB Broncho-Alveolar Lavage Cellularity

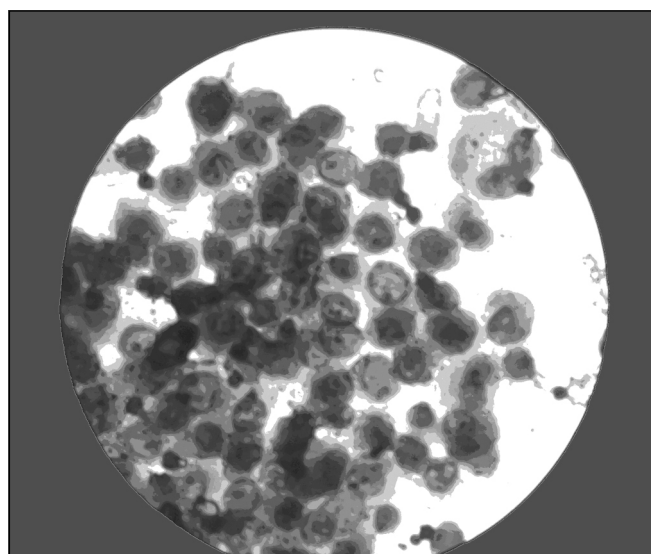


Figure 2 – Post-CPB Broncho-Alveolar Lavage Cellularity

Table II – Differential Cells Distribution in Three BAL Samples

|               | Moments  | Neutrophils (%) | Macrophages (%) | Lymphocytes (%) | Eosinophils (%) | Unidentified Cells (%) | Endothelial Cells (%) | Total |
|---------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|-----------------------|-------|
| Patient 1     | Pre-CPB  | 0.8             | 91.4            | 3.0             | 0.1             | 0.6                    | 4.0                   | 100   |
|               | Post-CPB | 4.7             | 87.2            | 3.2             | 0.4             | 0.5                    | 4.0                   | 100   |
| Patient 2     | Pre-CPB  | 0.6             | 87              | 3.4             | 0.0             | 1.0                    | 8.0                   | 100   |
|               | Post-CPB | 6.2             | 84.2            | 3.0             | 0.1             | 0.5                    | 6.0                   | 100   |
| Patient 3     | Pre-CPB  | 0.5             | 89.8            | 3.6             | 0.0             | 0.1                    | 6.0                   | 100   |
|               | Post-CPB | 5.3             | 83              | 3.0             | 0.0             | 0.7                    | 8.0                   | 100   |
| Mean $\pm$ SD | Pre-CPB  | 0.6 $\pm$ 0.2   | 89.4 $\pm$ 2.2  | 3.3 $\pm$ 0.3   | 0.1 $\pm$ 0.1   | 0.6 $\pm$ 0.5          | 6.0 $\pm$ 2.0         | 100   |
|               | Post-CPB | 5.3 $\pm$ 0.8   | 84.8 $\pm$ 2.2  | 3.1 $\pm$ 0.1   | 0.2 $\pm$ 0.2   | 0.6 $\pm$ 0.1          | 6.0 $\pm$ 2.0         | 100   |

## DISCUSSION

Inflammation may be understood as a protective response against the consequences of tissue aggression, organ dysfunction and cell necrosis<sup>10</sup>, being a systemic process present even in the absence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS)<sup>11</sup>. However, if SIRS evolves to organ dysfunction, the inflammatory response may be noxious<sup>10</sup> with pulmonary function changes, renal failure, multiorgan failure syndrome (MOFS) and shock<sup>11</sup>.

Postoperative pulmonary dysfunction is frequent and contributes to morbidity, mortality and hospitalization-related costs<sup>12</sup>. The understanding of postoperative pulmonary dysfunction pathophysiology is critical for postoperative clinical pulmonary complication evaluation and the definition of therapeutic regimens.

Postoperative pulmonary dysfunction pathogenesis is associated to changes in gas exchange and pulmonary mechanics, being evidenced by increased oxygen alveolar-arterial gradient, increased pulmonary vascular permeability<sup>13</sup>, increased pulmonary vascular resistance<sup>14</sup>, increased pulmonary shunt<sup>15</sup> and intrapulmonary aggregation of leukocytes and platelets<sup>16</sup>.

The presence of localized inflammatory response, especially in lungs, has been firstly shown by Massoudy et al.<sup>16</sup> who have shown increased platelets and leukocytes in pulmonary veins of 20 patients submitted to MR with CPB. After CPB, lungs present more severe inflammatory response because cardiac output is totally directed to pulmonary vascular bed predisposing to platelet and leukocyte aggregation during pulmonary reperfusion<sup>17</sup>. The presence of cell retention or lower leukocyte washout suggests the interaction of cell elements with vascular endothelium<sup>16</sup>. The presence of less post-CPB polymorphonuclears in the pulmonary vein as compared to the pulmonary artery reflects the retention of leukocytes activated in the lungs<sup>16</sup>. Increased CD11-b leukocytes has been observed after CPB<sup>18</sup> and aprotinin is associated to reduction of this cell type<sup>19</sup>.

A study with 80 patients submitted to MR with CPB has shown further participation of interleukins IL6, IL8, TNF- $\alpha$  in broncho-alveolar lavage and that inflammatory response predominates in pulmonary territory with higher pulmonary neutrophil concentrations as compared to peripheral blood, being systemically less severe<sup>8,20</sup>. The idea of the lung as major IL-8 producer, responsible for increased post-CPB leukocyte inflow has been proposed by Jorens et al.<sup>21</sup>. It has been shown that alveolar macrophages had early activation and higher cytokine production as compared to monocytes in the peripheral blood after CPB<sup>22</sup>.

Although the predominance of cell and cytokine increase in BAL as compared to peripheral blood has been reported<sup>8</sup>, post-CPB organ dysfunction is multifactorial and cytokine production has been shown in several organs, including myocardium<sup>23</sup>. Recent studies have evaluated the role of neutrophils in the pathogenesis of post-CPB ischemia-reperfusion in-

jury<sup>24,25</sup>. There are evidences of pulmonary neutrophils activation after CPB with cardiopulmonary scavenging of neutrophils, circulating neutropenia, systemic release of neutrophilic granular content (elastase, lactoferrin), oxidizing substances and protease release<sup>3</sup>.

CPB increases adhesion molecules expression in neutrophils and endothelial cells, leading to increased endothelial neutrophil adhesion. This results in higher endothelial permeability and subsequent build-up of neutrophils in the pulmonary parenchyma, leading to interstitial and parenchymatous edema with arterial oxygenation worsening<sup>22</sup>. Neutrophils migrating to these areas are activated and injure broncho-alveolar structure by free radicals and lysosomal enzymes release<sup>26</sup>. Initially, the activation of inflammatory complement and mediators due to blood exposure to non-physiological surfaces is followed by increased leukocyte adhesion receptors<sup>1,27</sup>. Inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , interleukin 1 $\beta$  and endotoxin induce intercellular adhesion molecules synthesis in endothelial cells leading to increased neutrophils adhesion to them<sup>28</sup>.

As a consequence, neutrophils adhere to the endothelial surface and release high toxic agents concentrations, such as myeloperoxidase, elastase, oxygen free radicals, including superoxide anion, hydrogen peroxide and hydroxyl radical, which may be the primary cause of post-CPB organ dysfunction<sup>29-31</sup>. The levels of inflammatory mediators, including IL-6,8 and TNF- $\alpha$ , are considerably increased and peak within 2 to 4 hours after CPB, leading to the activation of cell adhesion molecules. Increases in CD62 and CD41 were detected in platelets, and of CD11b in monocytes and polymorphonuclears<sup>18</sup>. The co-aggregation of platelets and polymorphonuclears is also increased<sup>31</sup> as shown by the adhesion of CD-41 platelets to monocytes and polymorphonuclears.

Leukocytes inflow is described in different clinical pulmonary inflammatory conditions, such as adult respiratory distress syndrome (ARDS)<sup>32</sup>. It is known that CPB is related to systemic and pulmonary inflammation and increased BAL cellularity after CPB would be expected. BAL of these three patients has shown increased number of cells after CPB with predominance of macrophages. In general, normal pulmonary fluid contains alveolar leukocytes which are predominantly macrophages and make up 90% of cells.

Lungs were identified as major organs perpetuating this inflammatory process<sup>16,33</sup>. Non-pulsatile CPB flow promotes pulmonary ischemia starting local production of inflammatory mediators and, as a consequence, pulmonary changes which may cause MOFS in the postoperative period of MR.

The study of pulmonary cellularity changes in CPB patients is critical since lungs are considered sources of pro-inflammatory cytokines, probably due to the regimen of relative ischemia during CPB with inadequate blood supply to the alveolar epithelium, being pulmonary oxygenation solely dependent on the non-pulsatile flow coming from bronchial arteries<sup>16</sup> and resulting in inadequate surfactant synthesis by pneumocytes type II<sup>34</sup>. During CPB and aortic cross-



clamping, heart and lungs are excluded from circulation, and after reperfusion there is cardiac inflammatory response as shown by transcardiac interleukins release, activation of adhesion molecules<sup>35</sup>, increased pulmonary microvasculature reactivity in animal<sup>36</sup> and human model, associated to increased thromboxane A-2 and oxygen alveolar-arterial gradient production<sup>37</sup>.

Systemic inflammatory reaction is related to atelectasis, which is the primary cause of post-CPB hypoxemia<sup>38</sup> with intrapulmonary shunt of 25% cardiac output<sup>38,39</sup>. The presence of atelectasis is associated to inflammatory reaction leading to cytokine production by alveolar macrophages and inflammation of small airways<sup>40</sup>. In our patients, recruiting maneuvers were performed to undo atelectasis and consequently decrease its influence on inflammatory reaction with increased cellularity.

The identification of the inflammatory response and the understanding of its pathophysiology should be the first step for the development of strategies to decrease the effects of systemic response and to define which patients benefit and which treatment should be used in each case. Currently, the use of heparin-coated circuits, aprotinin, MR techniques without CPB, leukodepletion, steroids, leukocyte filters, and anti C5 monoclonal antibodies has been discussed. Controlled studies are needed to define the effects of such strategies on the survival of patients submitted to cardiac procedures. Improved biocompatibility of CPB circuit aiming at decreasing immune system activation may limit inflammatory response. The use of biocompatible materials and heparin-coated circuits (HCC) has been related to decreased ICU stay in high-risk patients. In low-risk patients, HCC benefits are to be defined. Heparin-coated circuits decrease inflammatory reaction and hemostatic dysfunction, minimizing renal, neurological and myocardial dysfunction rates<sup>41</sup>. Reduced circuits with less priming volume and the lack of venous reservoir are associated to decreased cytokine release, neutrophil and platelet activation<sup>42</sup>. Poly-coated circuits (2-methoxyethylacrylate) have been related to lower inflammatory reaction<sup>43</sup>. It is still necessary to establish direct causal links between postoperative or post-CPB inflammatory response, physiological pulmonary changes during MR with CPB and patients' clinical evolution. Therapeutic regimens are not justified in the absence of a clear cause-effect ratio<sup>11</sup>.

Increased cellularity may be important for postoperative inflammatory process perpetuation. Further studies with a higher number of patients are still needed to better understand SIRS in cardiac procedures and possible decrease in pulmonary complications of CPB patients, in addition to changes in short and medium-term survival.

#### REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Bennett-Guerrero E – Systemic Inflammation, em: Kaplan JA – Cardiac Anesthesia, 4<sup>th</sup> Ed, Cardiac Anesthesia. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000;297-320.

02. Brix-Christensen V, Petersen TK, Ravn HB et al – Cardiopulmonary bypass elicits a pro- and anti-inflammatory cytokine response and impaired neutrophil chemotaxis in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001;45:407-413.

03. Harlan JM – Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand*, 1987;715:(Suppl):123-129.

04. Cain BS, Shannon-Cain J – Cardiopulmonary bypass: homemade sepsis? *Crit Care Med*, 2003;31:1281-1282.

05. Grace PA – Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*, 1994;81:637-647.

06. Hall RI, Smith MS, Rocker G – The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*, 1997;85:766-782.

07. Kollef MH, Wragge T, Pasque C – Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest*, 1995;107:1395-1401.

08. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI et al – Neutrophil number and interleukin-8 and elastase concentrations in bronchoalveolar lavage fluid correlate with decreased arterial oxygenation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 2000;90:1046-1051.

09. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD et al – Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA*, 1992;267:2344-2348.

10. Cotran RS – Inflammation and Repair, em: Cotran RS, Kumar V, Robbins S – Robbins Pathologic Basis of Disease. 5<sup>th</sup> Ed, Philadelphia, Pennsylvania Company WBS, 1994;51.

11. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC – The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 2002;97:215-252.

12. Wynne R, Botti M – Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care*, 2004;13:384-393.

13. Macnaughton PD – Changes in lung function and pulmonary capillary permeability after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*, 1992;20:1289-1294.

14. Asimakopoulos G – Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1999;68:1107-1115.

15. Taggart D – Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1993;56:1123-1128.

16. Massoudy P, Zahler S, Becker BF et al – Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest*, 2001;119:31-36.

17. Bernardes CES, Messias ERR, Carmona MJC et al – Considerações anestésico-cirúrgicas sobre a revascularização do miocárdio através de minitoracotomia. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999;49:196-200.

18. Rinder C, Fitch J – Amplification of the inflammatory response: adhesion molecules associated with platelet/white cell responses. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996;27:(Suppl1):S6-S12.

19. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR et al – Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995;110:1658-1662.

20. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI et al – Cardiopulmonary bypass produces greater pulmonary than systemic proinflammatory cytokines. *Anesth Analg*, 2000;90:1039-1045.

21. Jorens PG, De Jongh R, De Backer W et al – Interleukin-8 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. The influence of pretreatment with methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis*, 1993;148:890-895.

22. Tsuchida M, Watanabe H, Watanabe T et al – Effect of cardiopulmonary bypass on cytokine release and adhesion molecule

- expression in alveolar macrophages. Preliminary report in six cases. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997;156:932-938.
23. Wan S, DeSmet JM, Barvais L et al – Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112:806-811.
  24. Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J et al – Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood*, 1987; 69:324-330.
  25. Riegel W, Spillner G, Schlosser V et al – Plasma levels of main granulocyte components during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988;95:1014-1019.
  26. Luce JM – Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 1998;26:369-376.
  27. Gu YJ, van Oeveren W, Boonstra PW et al – Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1992;53:839-843.
  28. Osborn L – Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation. *Cell*, 1990;62:3-6.
  29. Herskowitz A, Mangano DT – Inflammatory cascade. A final common pathway for perioperative injury? *Anesthesiology*, 1996;85:957-960.
  30. Kharazmi A, Andersen LW, Baek L et al – Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989;98:381-385.
  31. Royston D, Fleming JS, Desai JB et al – Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations. Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986;91:759-766.
  32. Boutten A, Dehoux MS, Seta N et al – Compartmentalized IL-8 and elastase release within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996;153:336-342.
  33. Friedman M, Sellke FW, Wang SY et al – Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1994;90:II262-II268.
  34. Maggart M, Stewart S – The mechanisms and management of noncardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1987;43:231-236.
  35. Zahler S, Massoudy P, Hartl H et al – Acute cardiac inflammatory responses to postschemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res*, 1999;41:722-730.
  36. Shafique T, Johnson RG, Dai HB et al – Altered pulmonary microvascular reactivity after total cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993;106:479-486.
  37. Erez E, Erman A, Snir E et al – Thromboxane production in human lung during cardiopulmonary bypass: beneficial effect of aspirin? *Ann Thorac Surg*, 1998;65:101-106.
  38. Hachenberg T, Tenling A, Nystrom SO et al – Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*, 1994;80:509-519.
  39. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S et al – Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology*, 1997;87:1153-1163.
  40. Kisala JM, Ayala A, Stephan RN et al – A model of pulmonary atelectasis in rats: activation of alveolar macrophage and cytokine release. *Am J Physiol*, 1993;264:R610-R614.
  41. Ranucci M, Mazzucco A, Pessotto R et al – Heparin-coated circuits for high-risk patients: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg*, 1999;67:994-1000.
  42. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O et al – Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002;22:527-533.
  43. Gunaydin S, Farsak B, Kocakulak M et al – Clinical performance and biocompatibility of poly(2-methoxyethylacrylate)-coated extracorporeal circuits. *Ann Thorac Surg*, 2002;74:819-824

## RESUMEN

Machado LB, Santos LM, Negri EM, Malbouisson LMS, Auler Jr JOC, Carmona MJC – Análisis de la Celularidad del Lavado Bronco-Alveolar en Pacientes Sometidos a Revascularización del Miocardio con Circulación Extracorpórea. Relato de Tres Casos.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** *La circulación extracorpórea (CEC) es uno de los principales determinantes de la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en cirugía cardíaca. Quedó demostrado en modelo experimental que la CEC puede llevar a un aumento en la producción de las citocinas. Con el objetivo de evaluar la activación celular en el pulmón después del CEC, se estudió la celularidad en el lavado bronco-alveolar (LBA) en pacientes sometidos a la cirugía de revascularización del miocardio (RM) con CEC.*

**RELATO DE LOS CASOS:** *Se estudiaron, como sondeo, tres pacientes adultos sometidos a la RM con CEC. Después de la inducción de anestesia general e intubación traqueal, la ventilación mecánica se realizó con sistema circular valvular; excepto durante la CEC, el volumen corriente se mantuvo entre 8 y 10 mL.kg<sup>-1</sup> con O<sub>2</sub> y aire, en una proporción de 50%. Antes del despinzamiento de la aorta, se realizaron insuflaciones pulmonares con presión de 40 cmH<sub>2</sub>O y recolectadas dos muestras de LBA de cada paciente, al comienzo de la intervención quirúrgica y al final del procedimiento, después de la reversión de la anticoagulación. Después de la infusión de 60 mL de solución fisiológica a 0,9% por el canal del broncofibroscopio, se aspiró el LBA, siendo el material enviado al laboratorio. El análisis mostró un aumento del número total de células, como promedio, de 0,6.10<sup>6</sup> cél.dL<sup>-1</sup> para 6,8.10<sup>6</sup> cél.dL<sup>-1</sup> con aumento de neutrófilos de 0,8% para 4,7%; 0,6% para 6,2% y 0,5% para 5,3% en cada paciente, respectivamente. Se observó en la lámina el aumento de celularidad en el fluido pulmonar después de la CEC.*

**CONCLUSIONES:** *El influjo de leucocitos se describe en diversas condiciones clínicas pulmonares inflamatorias como en el síndrome de la angustia respiratoria del adulto. Se conoce que la CEC está relacionada con la inflamación sistémica y pulmonar, demostrando aumento del número de células después de la CEC con el predominio de macrófagos.*