

Relação das pressões atriais com o peptídio natriurético atrial e seus efeitos na diurese e natriurese durante operação cardíaca com circulação extracorpórea

Lísia Maria Galant FRANÇOIS*, Renato A.K. KALIL*, João Batista PEREIRA*, João R.M. SANT'ANNA*, Ivo A. NESRALLA*

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido para publicação em março de 2002. * Do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

RBCCV 44205-598

Resumo

Objetivo: Estudar as variações do peptídio natriurético atrial (PNA) introduzidas pela circulação extracorpórea (CEC) durante operação cardíaca e testar a hipótese de que existe correlação entre os níveis plasmáticos de PNA, pressão atrial direita (PAD) pressão atrial esquerda (PAE), diurese e natriurese.

Método: Estudo de coorte de 15 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio com CEC. Os intervalos de tempo de observação foram: t_0 = 10 minutos antes da CEC (valor controle); t_1 = 10 minutos depois de fluxo total em CEC; t_2 30 minutos em fluxo total em CEC; t_3 = fase final da CEC em temperatura nasofaríngea de 36° C; e t_4 = 30 minutos após o término da CEC.

Resultados: Os valores do PNA, PAE e PAD variaram significativamente ($p < 0,001$). O PNA diminuiu de t_0 para t_1 (NS) e após elevou-se progressivamente até t_4 ($p < 0,001$). A PAE e a PAD reduziram ($p < 0,001$) entre t_0 e t_1 , elevando-se progressivamente até t_4 ($p < 0,001$). O Na^+ urinário aumentou entre t_0 e t_3 ($p < 0,001$), com queda em t_4 . A diurese aumentou progressivamente em todos os tempos considerados ($p < 0,001$). Foi encontrada correlação significativa entre PNA e o volume de diurese no t_0 , coeficiente de correlação de 0,535 ($p = 0,040$), e no tempo igual a t_2 entre PNA e PAD, coeficiente de correlação de 0,590 ($p = 0,021$).

Conclusão: As concentrações do PNA apresentam variações durante a operação de revascularização com CEC, o que favorece o conceito de estar relacionadas com as pressões atriais, e ao término da CEC, têm uma importante função na excreção de sódio e no volume da diurese.

Descritores: Fator natriurético atrial. Cirurgia cardíaca. Circulação extracorpórea.

Abstract

Objective: To study the variations of the atrial natriuretic peptide (ANP) introduced by extracorporeal circulation (ECC) during cardiac surgery, and to test the hypothesis that there is a correlation between the ANP plasma levels, right atrial pressure (RAP), left atrial pressure (LAP), diuresis and natriuresis.

Method: Study of a cohort of 15 patients submitted to myocardial revascularization using ECC. The intervals of the observation times were: t_0 = 10 minutes before ECC (control value); t_1 = 10 minutes after total flow in ECC; t_2 = 30 minutes into total flow in ECC; t_3 = end stage of ECC at a nasopharyngeal temperature of 36° C; and t_4 = 30 minutes after ECC has ended.

Results: The ANP, LAP and RAP values varied significantly ($p < 0.001$). The ANP dropped from t_0 to t_1 (NS), and then rose progressively until t_4 ($p < 0.001$). The LAP and RAP were reduced ($p < 0.001$) between t_0 and t_1 , rising progressively until t_4 ($p < 0.001$). The urinary Na^+ rose between t_0 and t_3 ($p < 0.001$) with a drop at t_4 . The diuresis increased progressively at all times considered ($p < 0.001$). A significant correlation was found between ANP and the diuresis volume at t_0 , correlation coefficient of 0.535 ($p = 0.040$) and at the time equal to t_2 between ANP and RAP, a correlation coefficient of 0.590 ($p = 0.021$).

Conclusion: The ANP concentrations present variations during revascularization surgery with ECC, favoring the idea that they are related to atrial pressures and, at the end of ECC, they have an important function in sodium excretion and the volume of diuresis.

Descriptors: Atrial natriuretic factor. Cardiac surgery. Extracorporeal circulation.

INTRODUÇÃO

De BOLD et al. ⁽¹⁾, em um trabalho pioneiro, demonstraram que o átrio cardíaco contém uma substância capaz de reduzir a pressão sanguínea sistêmica e induzir a natriurese. Este hormônio, o peptídeo natriurético atrial (PNA), é liberado principalmente através de mudança na tensão das paredes atriais e tem repercussões sobre o equilíbrio hidroeletrolítico e a homeostase ⁽²⁾. Subseqüentes contribuições também confirmaram efeitos de vasodilatação e inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, por meio da redução da liberação de renina, supressão da atividade da enzima de conversão da angiotensina e bloqueio da conversão da aldosterona ⁽³⁾.

A operação cardíaca através da circulação extracorpórea (CEC) provoca alterações nas tensões das paredes atriais, variações agudas de volume sanguíneo e induz aumento de hormônios como os do sistema renina-angiotensina-aldosterona e de catecolaminas, podendo provocar alteração do volume urinário e dos líquidos corporais ⁽⁴⁾.

A correlação entre as pressões nos átrios e os níveis plasmáticos do PNA, bem como entre estes e a diurese e a natriurese, estimulou o desenvolvimento de estudos sobre o comportamento destas variáveis durante a CEC.

O objetivo deste trabalho é estudar as variações do peptídeo natriurético atrial introduzidas pela circulação extracorpórea durante cirurgia cardíaca e testar a hipótese de que existe correlação entre os níveis plasmáticos de PNA, pressão atrial direita (PAD), pressão atrial esquerda (PAE), diurese e natriurese.

MÉTODO

Em um estudo de coorte com controle tipo antes-depois foram considerados para o estudo 15 pacientes portadores de cardiopatia isquêmica submetidos à operação eletiva de revascularização do miocárdio. Os critérios de exclusão foram: existência de lesões cirúrgicas associadas (valvopatia, aneurisma ventricular ou bloqueio intracardíaco de grau avançado), reoperação, insuficiência renal (creatinina > 1,2 mg/dl), uso de diuréticos no período pré-operatório, insuficiência cardíaca classe funcional III e IV (NYHA), diabetes mellitus e demais doenças endócrinas, idade superior a 70 anos, fração de ejeção < 30 %, pacientes que necessitaram infusão de drogas cronotrópicas e inotrópicas positivas antes ou durante a operação (até o período de avaliação).

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Instituição e foi obtido consentimento informado de cada paciente antes da operação.

O grupo de estudo ficou constituído por 13 pacientes do sexo masculino e 2 do feminino, com idade média de 57,7 ± 9,0 anos (40 a 69 anos). O peso dos pacientes foi 72,6 ± 14,0 kg e a altura média de 1,65 ± 0,8m. Todos se encontravam em ritmo sinusal. As medicações pré-operatórias de efeito

cardiovascular, como nitratos, β-bloqueadores e inibidores da enzima de conversão, foram mantidas.

Todos eram ASA III pela classificação de estado físico da American Society of Anesthesiologists.

Dez eram classe funcional I e cinco classe II da New York Heart Association (NYHA). Oito pacientes tinham infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio e dois haviam sido submetidos a angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP). A fração de ejeção (FE) variou entre 41 e 88 % (69 ± 15), a pressão diastólica final de ventrículo esquerdo (Pd₂VE) entre 10 e 34 mmHg (19 ± 6). Os níveis de creatinina variaram de 0,75 a 1,04 mg.dl⁻¹ (0,9 ± 0,1) - Tabela 1.

Tabela 1. Dados pré-operatórios de pacientes portadores de cardiopatia esquêmica submetidos à operação eletiva de revascularização do miocárdio.

Pacientes	NYHA	IAM e/ou ACTP prévio (meses)	FE (%)	Pd ₂ VE (mm Hg)	Creatinina (mg/dl)
1	I	Não	60	20	0,85
2	I	IAM (2)	88	10	0,97
3	I	IAM (3) +ACTP	82	16	0,78
4	I	IAM (1)	41	20	0,98
5	II	ACTP (3)	54	34	0,70
6	II	Não	85	20	0,85
7	II	IAM (36)	88	20	0,83
8	II	IAM (44)	63	24	1,01
9	I	Não	64	22	1,04
10	I	Não	73	10	0,97
11	I	IAM (23)	58	14	1,01
12	I	IAM (2)	70	15	0,97
13	I	IAM (61)	86	15	0,75
14	I	Não	47	20	0,83
15	II	Não	86	20	0,95
Total - 15			69 ± 15	19 ± 6	0,9 ± 0,1

New York Heart Association (NYHA), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Angioplastia Coronariana Transluminal Percutânea (ACTP), Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo (FE), Pressão Diastólica Final de Ventrículo Esquerdo (pd₂ve), e níveis de creatinina

Os pacientes foram pré-medicados com flunitrazepan, 2 mg, via oral (VO), na véspera e duas horas antes do início da operação.

A anestesia geral foi induzida com thiopental sódico (4 mg/kg), pancurônio (0,1 mg/kg), fentanil (10 µg/kg) e concomitante inalação de halotano em oxigênio a 60%. A manutenção da anestesia foi realizada com halotano e fentanil. Durante a circulação extracorpórea (CEC), a amnésia foi obtida com midazolam em doses intermitentes (0,06 mg/kg).

A monitorização incluiu: eletrocardiograma, saturômetro de pulso, pressão arterial invasiva, pressão venosa central e temperaturas nasofaringeana e retal, monitoradas continuamente através do sistema Hewlett-Packard M1166A. Para monitorização da diurese foi realizada cateterização vesical com sonda de Foley.

Para acesso cardíaco usou-se toracotomia medioesternal. Foi dissecada a artéria mamária interna esquerda e segmentos de veia safena para revascularização das artérias coronárias.

A anticoagulação foi obtida pela administração de heparina na dose inicial de 4mg/kg de peso (400 UI/kg). A avaliação foi realizada através do teste de tempo de coagulação ativado (TCA). Após a pericardiotomia, o coração foi preparado para inserção de uma cânula arterial aórtica e uma cânula venosa atrial direita única.

O oxigenador de membrana capilar (Modelo OXIM II 34 e RV 40 MACCHI SP-BR) foi preenchido com uma mistura de solução glicosalina a 5%, mais 500 ml de expansor plasmático (Isocel®), em volume total de 1.500 ml. A composição do volume de adição obedeceu ao critério de manutenção do hematócrito mínimo de 25%. O procedimento de CEC foi realizado por uma bomba de roletes não pulsátil (Sarns, Ann Arbor, MI USA), com um fluxo arterial de 2,4l/min.m² de superfície corporal, mantendo-se hipotermia (32 a 28°C). Foi realizado o pinçamento aórtico e a preservação do miocárdio pela infusão na aorta ascendente da solução de cardioplegia cristalóide hipotérmica (St. Thomas II) em volume de 250ml/m² de superfície corporal para a primeira dose e de 150 ml/m² para doses subsequentes. A descompressão das câmaras cardíacas foi realizada por aspiração da aorta ascendente através de cateter 14G.

Ao final do implante da artéria mamária interna esquerda e da interposição de segmentos de veia safena entre as artérias coronárias e a aorta ascendente, os pacientes foram aquecidos pelo sistema de CEC e a reperfusão miocárdica realizada pela remoção da pinça aórtica. Após a recuperação dos batimentos cardíacos, a CEC foi suspensa, o coração foi descanulado e realizada a hemostasia. Neutralizou-se a heparina com sulfato de protamina na proporção de 1/1.

Após, colocou-se dreno de mediastino, implantou-se fio de marcapasso transitório no ventrículo direito e realizou-se a toracotomia.

Ao término do procedimento os pacientes foram conduzidos à Unidade Pós-Operatória.

Os procedimentos cirúrgicos realizados, tempos totais de anestesia, operação, CEC e pinçamento de aorta estão relacionados na Tabela 2.

A colocação de cateter em átrio direito foi realizada por punção percutânea, através de veia jugular interna direita e no átrio esquerdo foi realizada sob visão direta pelo cirurgião. A correção do posicionamento, nos dois procedimentos, foi verificada pela observação da curva de pressão no monitor Hewlett-Packard (HP).

As amostras de sangue foram coletadas sempre das linhas arteriais, tanto dos pacientes como do oxigenador.

Para amostras da diurese, quando da inflação do balonete da sonda vesical usou-se 30ml de soro fisiológico para impedir o acúmulo de urina na bexiga. Com o objetivo de aumentar a precisão da medida da diurese utilizou-se uma bureta graduada de 100 ml. Junto à sonda vesical era adaptado um dispositivo composto de agulha, extensão e seringa de 20 ml com o qual, através de injeção de ar nos momentos preestabelecidos, foi possível drenar o sistema para verificação de volume e análise da diurese.

Tabela 2. Dados intra-operatórios de pacientes portadores de cardiopatia esquêmica submetidos à operação eletiva de revascularização do miocárdio.

Casos	Artérias coronárias revascularizadas	Tempo de anestesia (min)	Tempo de operação (min)	Tempo de CEC (min)	Tempo de pinçamento da aorta (min)
1	Da, Dg	285	225	65	24
2	Da,	270	210	44	25
3	Da, Dg e Mg	255	200	69	43
4	Da, Dg e 2 ^o Mg	315	225	93	60
5	Da, Dg, Mg, D	305	245	109	70
6	Da, Dg e Mg	255	210	70	42
7	Da, Dg e Dp	290	240	86	59
8	Da, D e 2 ^o Dg	290	250	92	50
9	Da, Mg e Dp	315	255	79	52
10	Da, Dp, 1 ^o e 2 ^o Mg	300	240	90	55
11	Da, Dp 1 ^o e 2 ^o Mg	260	210	78	39
12	Da, D e Mg	300	255	84	50
13	Da, Mg, Cx e D	360	300	120	80
14	Da, Mg, Cx e D	240	180	109	53
15	Da, Dg, Mg e Dp	300	255	82	50
Total -15		289± 30	235± 30	85±19	50±15

Artéria descendente anterior (Da), Artéria diagonal (Dg), Artéria marginal (Mg), Artéria direita (D), Artéria descendente posterior (Dp), Artéria circunflexa (Cx).

Nos períodos determinados, cinco minutos antes e após a coleta de sangue, totalizando dez minutos, fazia-se a drenagem para buretas graduadas por ml para medida de volume e após retiravam-se amostras para determinação de eletrólitos.

As variáveis em estudo foram pressão em átrio direito (PAD), pressão em átrio esquerdo (PAE), níveis sanguíneos de PNA arterial, volume urinário e análise de Na⁺ urinário. Também foram registrados para cada paciente a pressão arterial média (PAM), ritmo cardíaco, frequência cardíaca e temperatura. Na coleta das amostras de sangue para determinação quantitativa do PNA também foram dosados hematócrito e hemoglobina.

Em tubos de ensaio contendo EDTA, em banho de gelo, foram adicionados 5ml de sangue arterial. Estes tubos foram conservados em banho de gelo antes e após a coleta, e logo encaminhados para o laboratório em embalagem térmica. Após a chegada ao laboratório, o sangue foi centrifugado e o plasma transferido para tubos contendo aprotinina (Trasylo® Bayer AG Alemanha), e congelados a -20°C para posterior análise.

A concentração do PNA foi determinada por técnica de radioensaio descrita previamente^(5,6) e utilizando o protocolo e material do Nichols Institute Diagnosis, CA, USA. A sensibilidade deste teste é de aproximadamente 15 pg/ml. Os valores dos coeficientes de variação interteste e intratestes são, respectivamente, 14,5% e 7,7%. A medição foi realizada no Contador Gama Logical Model 101, Abbott.

Nas amostras de urina enviadas ao laboratório foi dosado

sódio no analisador de íons por eletrodo seletivo EASYLYTE (Medica, Bedford, MA 01730).

Em outro tubo de ensaio com EDTA era coletado sangue arterial simultaneamente ao anterior e utilizado para determinação do hematócrito e hemoglobina, usando o aparelho CELL DYN 1400 Abbott Diagnosis 60064, USA.

A correção dos valores do PNA para hemodiluição foi realizada através de equação I ^(7,8).

$$PNA_{corr} = PNA_{med} * \left[\frac{V_0}{V_t} \right]$$

PNA_{corr}, PNA corrigido;
 PNA_{med}, PNA medido;
 V₀, Volume inicial de células vermelhas;
 V_t Volume de células vermelhas no tempo de amostragem.

Todos os dados coletados foram tabelados e digitados em um banco de dados informatizado especialmente elaborado para este fim com o auxílio de software EPI-INFO, distribuído pela Organização Mundial da Saúde e Center for Diseases Control em Atlanta, EUA ⁽⁹⁾.

A análise estatística consistiu na elaboração inicial de tabelas de frequências simples para todas as variáveis e gráficos para a avaliação de sua distribuição, através do pacote estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) ⁽¹⁰⁾.

A seguir, foram elaborados gráficos para as variações do PNA, sódio, diurese, PAD e PAE durante os tempos de coleta. O teste de Friedman foi utilizado para avaliar se houve diferenças significativas entre estes valores, complementado por um teste de comparações múltiplas para encontrar diferenças específicas entre os tempos.

A correlação entre PNA e os demais parâmetros foi analisada separadamente para cada tempo previsto de coleta através da correlação de Spearman.

O nível de significância estatística utilizado foi de 0,05%.

RESULTADOS

As variações observadas nos níveis plasmáticos do PNA, pressões em átrio esquerdo, átrio direito, resultados obtidos para sódio urinário e volume de diurese são descritos e apresentados na Tabela 3, e também são representados graficamente nas Figuras 1 e 2.

Em t₀, isto é, 10 minutos antes da CEC, logo após a pericardiotomia e imediatamente antes de canular aorta e veias cavas, o PNA apresentou o valor médio de 91,80 pg/ml. Este valor diminuiu em t₁ (10 minutos depois de atingir fluxo arterial total em CEC) para 62,73 pg/ml.

Tabela 3. Valores do peptídeo natriurético atrial e das pressões atrial esquerda e atrial direita (média±dp)

	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
PNA (pg/ml) ^a	91,80 ± 35,57	62,73 ± 56,81	109,66 ± 69,96	144,73±68,02	203,26±78,61
PAE (mmHg) ^b	8,66 ± 5,3	0,26 ± 4,9	4,86 ± 4,3	5,46 ± 4,0	11,40 ± 2,9
PAD (mmHg) ^c	5,53 ± 3,4	-1,60 ± 5,1	2,06 ± 4,8	4,80 ± 2,8	9,60 ± 3,6
Na ⁺ urin (mEq/l) ^d	50,66 ± 33,6	72,66 ± 37,5	97,73 ± 36,5	108,66 ± 22,8	99,26 ± 35,7
Diurese (ml) ^e	14,26 ± 6,01	26,82 ± 25,6	57,00 ± 56,5	61,86 ± 45,5	94,60 ± 46,3

(a) Existe diferença significativa entre o PNA nos diferentes tempos ($\chi^2 = 26,29$; p< 0,001);

(b) Existe diferença significativa entre a PAE nos diferentes tempos ($\chi^2 = 35,36$; p< 0,001);

(c) Existe diferença significativa entre os tempos da PAD ($\chi^2 = 31,66$; p<0,001).

(d) Existe diferença significativa entre os tempos do Na⁺urinário ($\chi^2 = 28,97$; p<0,001);

(e) Existe diferença significativa entre a diurese nos diferentes tempos ($\chi^2 = 28,35$; p<0,001).

t₀: 10 minutos antes da CEC; t₁: 10 minutos depois de atingir fluxo total; t₂: 30 minutos depois de atingir fluxo total; t₃: ao atingir temperatura nasal de 36°C; t₄: 30 minutos após o término da CEC. PNA: peptídeo natriurético atrial; PAE: pressão de átrio esquerdo; PAD: pressão de átrio direito.

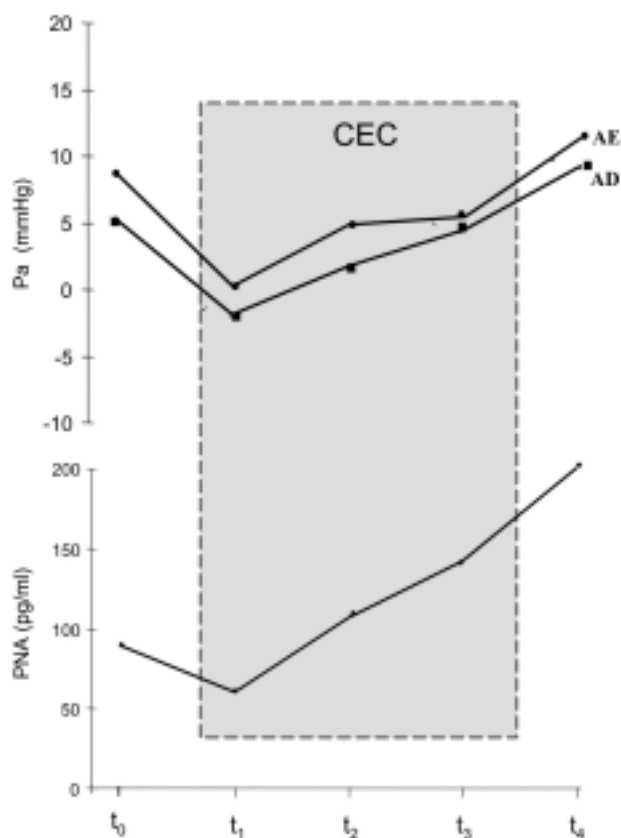


Fig. 1 - Variações de pressão do átrio esquerdo e direito comparativamente ao PNA. PNA: peptídeo natriurético atrial; AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; Pa: pressão atrial. t₀: 10 minutos antes da CEC; t₁: 10 minutos depois de atingir fluxo total; t₂: 30 minutos depois de atingir fluxo total; t₃: ao atingir temperatura nasal de 36°C; t₄: 30 minutos após o término da CEC.

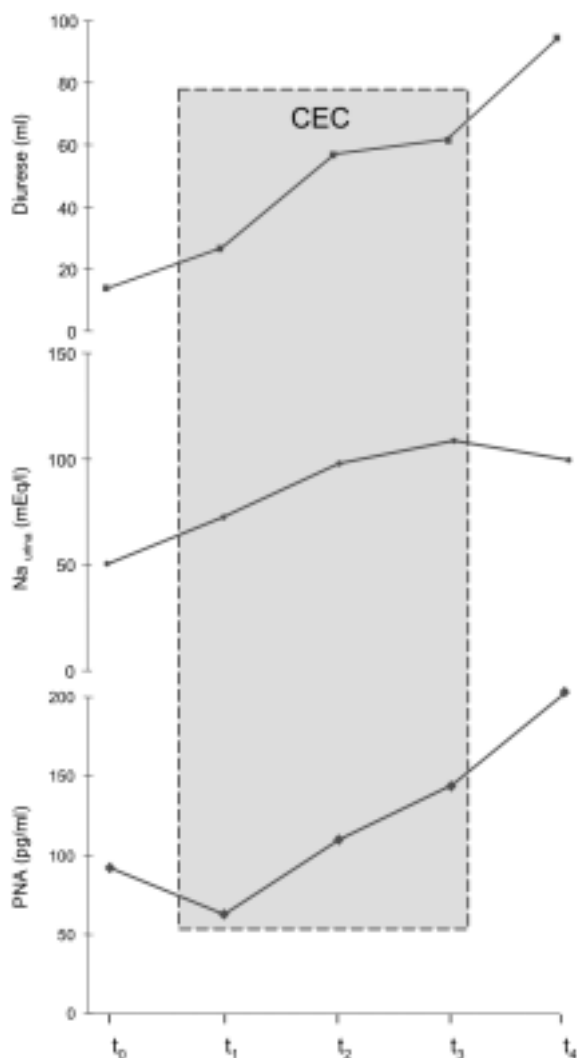


Fig. 2 - Demonstração gráfica do comportamento do PNA, do Na e da diurese. CEC: circulação extracorpórea; PNA: peptídeo natriurético atrial; t₀: 10 minutos antes da CEC; t₁: 10 minutos depois de atingir fluxo total; t₂: 30 minutos depois de atingir fluxo total; t₃: ao atingir temperatura nasal de 36°C; t₄: 30 minutos após o término da CEC.

Nos tempos t₂ (30 minutos depois de atingir fluxo arterial total em CEC), t₃ (na fase final da CEC, ainda em fluxo arterial total e quando a temperatura nasofaringeana atingiu 36°C) e em t₄ (30 minutos após o término da CEC) estes valores aumentaram progressivamente, sendo t₂ = 109,66, t₃ = 144,73 e t₄ = 203,26 pg/ml. Através do teste de comparação múltipla verifica-se que o valor encontrado após a CEC, 203,26 pg/ml foi significativamente superior aos valores nos demais tempos e duas vezes maior que o valor inicial de 91,80 pg/ml (p<0,001), anterior a CEC.

Os valores t₁, t₂ e t₃ não variaram significativamente (NS) para (p<0,001) em relação ao t₀. Além disso, o valor no t₃ foi superior ao valor encontrado no t₁ (p<0,001).

A pressão em átrio esquerdo teve um valor inicial médio

em t₀ de 8,66 mmHg, após a CEC diminuiu significativamente em t₁ para 0,26 mmHg (p<0,001) em relação ao t₀, t₃ e t₄. Depois elevou-se continuamente em t₂ 4,86 mmHg, t₃ 5,46 mmHg e t₄ 11,40 mmHg, sendo este último valor, t₄, significativamente aumentado (p<0,001), em relação a t₁, t₂ e t₃.

A pressão em átrio direito teve valor inicial médio de t₀ 5,53 mmHg, caiu significativamente após o início da CEC para t₁ -1,60 mmHg (p<0,001) em relação a t₀ e t₃. Em 30 minutos de fluxo total em CEC, no t₂ 2,06 mmHg (NS) e em fase de aquecimento de 36°C, t₃ 4,80 mmHg (p<0,001) significativo em relação ao t₁. Após 30 minutos de término da CEC aumentou ainda mais em t₄ 9,60 mmHg (p<0,001), significativamente maior que todos os outros tempos.

O Na⁺ no tempo t₀ apresentou um valor médio de 50,66 mEq/l, este valor aumentou no t₁ 72,66 mEq/l (NS), subiu mais no t₂ 97,73 mEq/l (p<0,001), e ainda mais no t₃ 108,66 mEq/l (p<0,001), e apresentou uma leve queda em t₄ 99,26 mEq/l (p<0,001), ainda significativa em relação a t₀. O maior valor ocorreu em t₃, 108,66 mEq/l, sendo mais que o dobro de t₀, 50,66 mEq/l. Também existe variação significativa entre o t₁ e o t₃ (p<0,001).

A diurese na primeira medida t₀ teve um valor médio total de 14,26 ml e aumentou progressivamente em todos os demais tempos.

Em t₁ o valor foi de 26,82 ml (NS), em t₂ 57,00 ml (NS), em t₃ 61,86 ml (p<0,001) aumento significativo em relação a t₀ e a t₁. O valor em t₄ 94,60 ml (p<0,001) foi seis vezes maior que o valor inicial de 14,26 ml, e variou significativamente em relação aos tempos t₀, t₁ e t₂.

Nos resultados dos testes de correlação realizados entre PNA e as diversas variáveis, no t₀, foi encontrada correlação significativa entre PNA e volume de diurese, sendo o coeficiente de correlação igual a 0,535 (p = 0,040). No tempo t₂ foi encontrada correlação significativa de 0,590 (p=0,021) entre pressão em átrio direito e PNA. Para as demais variáveis não foi encontrada correlação significativa ao nível de 5% - Tabela 3, Figuras 1 e 2.

COMENTÁRIOS

A concentração endógena circulante do PNA em pacientes humanos normais e euvolêmicos é aproximadamente de 10-70 pg/ml⁽¹¹⁾. Alterações cardiovasculares fisiológicas não causam grandes modificações na tensão atrial, e as concentrações de PNA não se elevam acima de 100 pg/ml.

Em condições fisiopatológicas associadas com marcado aumento nas pressões atriais ou alterações na frequência cardíaca ocorre aumento substancial da concentração circulante de PNA no plasma, chegando a níveis tão elevados como 400 a 500 pg/ml⁽¹²⁾.

FLEZZANI et al.⁽¹³⁾, estudando os níveis de PNA em pacientes valvulares e isquêmicos, imediatamente antes da anestesia e operação, encontraram níveis mais elevados em ambos, em relação a voluntários sadios. Em pacientes

isquêmicos foram encontrados níveis de PNA três a quatro vezes maiores que os valores normais⁽¹⁴⁾, o que tem sido atribuído a leve ou moderada depressão da função ventricular encontrada nestes pacientes.

No presente estudo, onde o valor controle (t_0) foi obtido após estabelecida a anestesia e durante a operação, coincidente com os autores acima referidos, foram encontrados níveis basais relativamente elevados (91,80 pg/ml). Entretanto, considerando que os dados em (t_0) foram obtidos durante a anestesia e operação, havia a possibilidade de que os níveis elevados de PNA se devessem a fatores introduzidos por estes procedimentos.

Em estudos anteriores onde foram comparados valores de PNA antes e após a indução da anestesia^(7,13-16) com uso clínico de vários agentes anestésicos inalatórios, de narcóticos e de relaxantes musculares, não ocorreram variações significativas do PNA. DEWAR et al.⁽⁷⁾, também não encontraram alterações significativas dos níveis plasmáticos de PNA causados por toracotomia para realização de operações pulmonares. Estes dados indicam que a técnica anestésica utilizada neste estudo e a esternotomia não devem ser responsabilizadas pelos níveis plasmáticos de PNA aumentados no tempo (t_0).

Na primeira amostra durante a CEC (t_1), coletada após 10 minutos com fluxo total, os níveis de PNA apresentaram queda não significativa (NS) quando comparados com os níveis de (t_0). Este achado foi semelhante a outros relatos⁽¹⁵⁻¹⁸⁾, indicando variações não significativas neste momento. Entre os mecanismos propostos para explicar esta diminuição inicial do PNA se destacam a hemodiluição e a descompressão atrial^(14,17).

A hemodiluição tem sido responsabilizada pela redução nos níveis plasmáticos do PNA no início da CEC. Por esta razão, DEWAR et al.⁽⁷⁾ e PIPIEN et al.⁽⁸⁾ sugerem que seja feita correção para a hemodiluição, a partir do hematócrito, em todas as amostras colhidas após o início da CEC, conforme equações semelhantes apresentadas por estes autores. Segundo LEHOT et al.⁽¹⁸⁾, a correção é desnecessária porque os valores absolutos seriam mais prováveis de influenciar os receptores hormonais do que os valores corrigidos. HYNENEN et al.⁽¹⁹⁾ contestam a correção pelo hematócrito em vista dos estudos atuais de farmacocinética e farmacodinâmica indicarem que o PNA tem um volume de distribuição maior que o volume do plasma, e uma meia vida curta (2,5 a 4,5 min) durante as fases de distribuição e eliminação. No presente estudo, quando aplicamos as equações sugeridas por DEWAR et al.⁽⁷⁾ e PIPIEN et al.⁽⁸⁾ aos valores do PNA em (t_1), encontramos um leve aumento não significativo em relação aos valores de (t_0). Considerando que em (t_1) já haviam decorrido entre 12 a 13 minutos após o início da CEC, e que nas demais amostras o hematócrito indicou não ter ocorrido posterior hemodiluição, concluímos que neste estudo, a hemodiluição como proposta por estes autores não deveria ser utilizada como fator de correção para as amostras

retiradas nos diversos tempos considerados. O resultado da amostra colhida em (t_1) demonstra, portanto, uma redução real dos níveis plasmáticos de PNA.

Em nosso estudo logo no início da CEC, o colapso dos átrios, conseqüente ao pinçamento aórtico e estabelecimento de fluxo arterial total coincidiu com redução não significativa nos níveis plasmáticos de PNA. Em outros estudos^(14,15,20), durante a CEC em operação de revascularização do miocárdio, foram realizados pinçamentos parciais da aorta com manutenção das pressões atriais, dos batimentos cardíacos e normotermia por aproximadamente 30 minutos após o início da CEC. Nestes ocorreu queda significativa nos níveis de PNA, somente após o estabelecimento de pinçamento aórtico total.

Quando observamos o comportamento do PNA durante a CEC, aos 30 minutos em fluxo arterial total, (t_2), e na fase de aquecimento, (t_3), verificamos um aumento progressivo de seus níveis plasmáticos que alcançam valor máximo após 30 minutos do término da CEC, (t_4).

O exame da Tabela 3 indica em (t_1) redução dos valores do PNA, da PAE e da PAD, quando comparados com os valores obtidos em (t_0). A esta redução, segue-se um aumento progressivo nos tempos (t_2), (t_3) e (t_4). O gráfico exibido na Figura 1, construído com os valores constantes na Tabela 3, torna mais evidente a relação entre as variações negativas e positivas das variáveis em questão. Entretanto, é de se destacar que apenas em (t_2) foi encontrada correlação significativa de 0,590 ($p=0,021$) entre os valores do PNA e os das pressões no átrio direito.

Quando estudamos comparativamente os resultados do PNA, natriurese e diurese, nos tempos determinados, registrados na Tabela 3 e representados graficamente na Figura 2, verificamos discordância entre os valores esperados de PNA, natriurese e diurese em (t_1) e entre PNA e natriurese em (t_4).

Entre (t_0) e (t_1) houve uma redução do valor do PNA que, diferentemente do esperado, acompanhou-se de uma elevação da natriurese e da diurese. SCHAFF et al.⁽²¹⁾, que tiveram aumento de diurese e natriurese não acompanhado por elevação do PNA no início da CEC, semelhante ao encontrado neste estudo, explicaram esta resposta em parte pela hemodiluição, técnica também usada nos pacientes deste estudo.

Entre os tempos (t_1) e (t_3) houve aumento progressivo e paralelo nos valores do PNA, da natriurese e da diurese. Este achado está de acordo com o esperado devido às propriedades intrínsecas deste hormônio⁽²²⁾, também relatadas desde os primeiros trabalhos, e confirmadas durante a realização de CEC por diversos autores^(8,18,20,21).

Em (t_4) a diurese atingiu volume maior do que seis vezes o valor encontrado em (t_0), concomitante com os valores aumentados em mais de duas vezes do PNA. O sódio urinário que apresentava uma elevação constante de (t_0) a (t_3) sofreu uma pequena queda em (t_4). Entretanto, devemos considerar que esta redução na concentração urinária de sódio foi

proporcional ao excessivo aumento na excreção de água. Se calculássemos as massas de sódio excretadas, a elevação da natriurese seria constante de (t_0) a (t_4).

Em todos os trabalhos revisados, o PNA aumentou ao final da CEC, ou imediatamente após a retirada da pinça de aorta, simultaneamente com o aumento da temperatura, o retorno dos batimentos cardíacos e o enchimento dos átrios. Concentrações de PNA elevadas no pós-operatório de pacientes isquêmicos foram encontradas por RUDIS et al. ⁽²³⁾ e ASHCROFT et al. ⁽²⁴⁾. PASAOGLU et al. ⁽²⁵⁾ observaram que os níveis de PNA aumentaram bem acima dos valores basais após a CEC e assim permaneceram nas primeiras horas do pós-operatório.

Possivelmente, os mecanismos responsáveis por um aumento do PNA, ao fim da CEC, incluem respostas fisiológicas ao reaquecimento, taquicardia, elevação das catecolaminas, reperfusão atrial e trauma ou isquemia durante a CEC ^(13,14,17), respostas estas que coexistem com pressões atriais mais elevadas.

Ao término da CEC, o coração que foi sujeito a um processo isquêmico, apesar da proteção recebida mediante a cardioplegia e o resfriamento, encontra-se submetido a um impedimento funcional, decorrente da isquemia sofrida, de tal maneira que, ao ser confrontado com as exigências da manutenção de uma circulação normal, comporta-se como um coração insuficiente. Esta situação se traduz por uma disfunção sistólica ou diastólica, com o decorrente aumento das pressões diastólicas finais nas câmaras cardíacas.

A análise estatística das relações do PNA com a natriurese e com a diurese, apesar das considerações anteriores, indicou que houve correlações destas variáveis apenas em (t_0).

As concentrações plasmáticas de PNA apresentam variações durante operação cardíaca para revascularização do miocárdio com CEC. Estas variações são significativas ao término da CEC. As evidências favorecem o conceito de que as pressões atriais influem nos níveis plasmáticos do PNA.

Pelo menos ao término da CEC, o PNA tem uma importante função na excreção de sódio e no volume de diurese, devido à evolução paralela entre eles.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H - A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
2. Bolli P, Muller FB, Linder L et al. - The vasodilatory potency of atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. *Circulation* 1986; 73: 1155.
3. Atlas SA & Maack T - Effects of atrial natriuretic factor on the kidney and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 107-43.
4. Butterworth JF & Prielipp RC - Endocrine, metabolic, and electrolyte responses. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR, eds. *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. 2. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2000: 342-66.
5. Tan AC, Rosmalen FM, Hofman JA - Evaluation of a direct assay for atrial natriuretic peptide. *Clin Chim Acta* 1989; 179: 1-12.
6. Rosmalen FM, Tan AC, Tan HS, Benraad TJ - A sensitivity radioimmunoassay of atrial natriuretic peptide in human plasma, using tracer with an immobilized glycouril agent. *Clin Chim Acta* 1987; 165: 331-40.
7. Dewar ML, Walsh G, Chiu R et al. - Atrial natriuretic factor: response to cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 266-70.
8. Pipien I, Mebazaa A, Galen FX, Tenenhaus D, Cousin MT - Natriurèse et facteur atrial natriurétique au cours des circulations extracorporelles pour chirurgie cardiaque. *Cah Anesthesiol* 1995; 43: 343-50.
9. Dean AG, Dean JA, Coulambier D - Epi-Info, version 6: A word-processing, Database and Statistic Program for Public Health on IBM - compatible microcomputers. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 1995.
10. Norusis MJ - SPSS for windows. Base Systems User's Guide. Chicago: SPSS Inc., 1993.
11. Tan AC, Kloppenborg P W, Benraad T J - Influence of age, posture and intra-individual variation on plasma levels of atrial natriuretic peptide. *Ann Clin Biochem* 1989; 26: 481-6.
12. Azizi C, Maistre G, Kalotka H et al. - Plasma levels and molecular forms of proatrial natriuretic peptides in healthy subjects and in patients with congestive heart failure. *J Endocrinol* 1996; 148: 51-7.
13. Flezzani P, McIntyre RW, Xuan YT, Su YF, Leslie JB, Watkins WD - Atrial natriuretic peptide plasma levels during cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2: 274-80.
14. Kharasch ED, Yeo KT, Kenny MA, Amory DW - Influence of hypothermic cardiopulmonary bypass on atrial natriuretic factor levels. *Can J Anaesth* 1989; 36: 545-53.
15. Hedner J, Towle A, Saltzman L et al. - Changes in plasma atrial natriuretic peptide - immunoreactivity in patients undergoing coronary artery bypass graft placements. *Regul Pept* 1987; 17: 151-7.
16. Curello S, Ceconi C, De Giulio FD et al. - Time course of human atrial natriuretic factor release during cardiopulmonary bypass in mitral valve and coronary artery diseased patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 205-10.
17. Oyama T, Kudo T, Kudo M et al. - Plasma concentration of alpha-human atrial natriuretic polypeptide during cardiopulmonary bypass under fentanyl anaesthesia. *Aggressologie* 1986; 27: 687-9.

18. Lehot JJ, Villard J, Piriz H et al. - Hemodynamic and hormonal responses to hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 132-9.
19. Hynynen M, Olkkola KT, Palojoki R, Tikkanen I, Fyhrquist F - Pharmacokinetics and effects of atrial natriuretic factor during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 647-50.
20. Asari H, Kondo H, Ishihara A, Ando K, Marumo F - Extracorporeal circulation influence on plasma atrial natriuretic peptide concentration in cardiac surgery patients. *Chest* 1989; 96: 757-60.
21. Schaff HV, Mashburn JP, McCarthy PM, Torres EJ, Burnett JC - Natriuresis during and early after cardiopulmonary bypass: relationship to atrial natriuretic factor, aldosterone, and antidiuretic hormone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 979-86.
22. Bergman A, Odar-Cederlöf I, Westman L, Öhqvist G - Effects of human atrial natriuretic peptide in patients after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 490-6.
23. Rudis E, Elami A, Kalish E, Merin G - Atrial natriuretic peptide (ANP) at the perioperative period following cardiothoracic surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33(Suppl): 67-8.
24. Ashcroft GP, Entwisle SJ, Campbell CJ, Holden MP, Keene ON - Peripheral and intracardiac levels of atrial natriuretic factor during cardiothoracic surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39:183-6.
25. Pasaoglu I, Erbas B, Varoglu E et al. - Changes in the circulating endothelin and atrial natriuretic peptide levels during coronary artery bypass surgery. *Jpn Heart J* 1993; 34: 693-706.