



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**VIVIANA UGENTI**

ESTUDO DA MICROCIRCULAÇÃO PELA TÉCNICA DE FLUXOMETRIA LASER  
DOPPLER EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA  
COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

RIO DE JANEIRO

2018

VIVIANA UGENTI

ESTUDO DA MICROCIRCULAÇÃO PELA TÉCNICA DE FLUXOMETRIA LASER  
DOPPLER EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA  
COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Cardiovasculares, do  
Instituto Nacional de Cardiologia,  
como requisito à obtenção do título de  
Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Orientador: Dr. Eduardo V. Tibiriçá

RIO DE JANEIRO

2018

S26eUgenti, Viviana.

Estudo da microcirculação pela técnica de fluxometria laser doppler em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea / Viviana Ugenti. – Rio de Janeiro, 2018.

82 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Fluxometria laser doppler 2. Cirurgia cardíaca. 3. Microcirculação I. Título.

**VIVIANA UGENTI**

ESTUDO DA MICROCIRCULAÇÃO PELA TÉCNICA DE FLUXOMETRIA LASER  
DOPPLER EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA  
COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Cardiovasculares, do  
Instituto Nacional de Cardiologia,  
como requisito à obtenção do título de  
Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Aprovada em

---

(Nome do membro da banca, sua titulação e Instituição a que pertence)

---

(Nome, titulação e instituição a que pertence)

---

(Nome, titulação e instituição a que pertence)

Gostaria de dedicar com especial afeto esta tese aos meus pais - Gustavo Ugenti e Stefania Simini Ugenti, pois eles me fizeram chegar até aqui.

Gostaria de dedicar esta dissertação a todas as pessoas que acreditaram que este estudo seria possível, e deram-me meios para continuar. Especial agradecimento ao Dr. Eduardo Tibiriçá, que acolheu minha idéia e me orientou na tese.

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos colegas Arthur Siciliano, Ana Catarina Romano, Marcio Gonzalez, Fabiana Bergamin Muccillo, Cleusa Schafhauser, Andrea Rodrigues Viviani, pelo auxílio e apoio inestimáveis.

“Look deep into nature, and then you will understand everything better.”

— Albert Einstein

## RESUMO

A cirurgia cardíaca é amplamente realizada na população pediátrica para correção das cardiopatias congênitas. O uso da Circulação Extracorpórea (CEC) durante cirurgia cardíaca está associado a uma gama de alterações na perfusão microvascular e oxigenação tecidual que podem levar à disfunção orgânica. O estudo teve por objetivo avaliar pela técnica de Fluxometria Laser Doppler a microcirculação dos pacientes pediátricos, entre 1 mês e 9 anos de idade, com cardiopatia congênita, submetidos à cirurgia cardíaca com CEC. O estudo foi realizado durante o período intraoperatório e incluiu 100 pacientes, 61 acianóticos e 39 cianóticos, e a avaliação consistiu em testar a reatividade endotelial microvascular através da avaliação da resposta vasodilatadora, ou Hiperemia Térmica obtida pela estimulação térmica sobre a região cutânea da fronte. Foram analisados três períodos: um período pós-indução anestésica, um período durante a CEC e um período final, após a saída de CEC. O fluxo basal da microcirculação foi analisado em cada período, durante um tempo mínimo de 20 minutos e em seguida foi aplicado o aquecimento da sonda a 42° C, para provocar uma resposta vasodilatadora. Os resultados são apresentados como média e desvio padrão para dados paramétricos, ou como mediana e intervalo interquartil para dados não-paramétricos. A análise de normalidade foi obtida pelo teste de Shapiro-Wilk. Análise dos dados paramétricos foi obtida pelo teste one-way ANOVA seguido do teste de Dunn para comparação de medidas repetidas. A razão entre as medidas de fluxo, expressas em Unidades Arbitrárias de Perfusão (APU), e as medidas de pressão arterial média em mmHg, obtidas no período, são representadas como condutância vascular cutânea (CVC) em unidades APU/mmHg, e expressa a resposta vasodilatadora máxima. A análise dos dados demonstrou reatividade endotelial microvascular presente nos dois grupos de pacientes acianóticos e cianóticos, após a indução anestésica, durante a CEC e após a saída de CEC. No entanto, a vasodilatação induzida pela hiperemia térmica foi significativamente reduzida durante a CEC nos dois grupos, quando comparada aos momentos antes e após a CEC. A reatividade endotelial microvascular foi quase normalizada após o retorno da circulação normal. As conclusões principais deste estudo são: a avaliação da microcirculação pela fluxometria laser Doppler é possível durante cirurgia cardíaca



com CEC em pacientes pediátricos com cardiopatia congênita cianótica e acianótica, a resposta vasodilatadora microvascular dependente do endotélio encontra-se reduzida durante a CEC em ambos os grupos AC e C, e tende à normalização após o retorno da circulação normal, os aumentos percentuais da CVC durante a hiperemia térmica parecem ser maiores no grupo de pacientes cianóticos do que no grupo de acianóticos, durante e após a CEC, e o fluxo basal microvascular em pacientes acianóticos apresentou um aumento ao final da cirurgia, enquanto que permaneceu próximo aos valores iniciais nos pacientes cianóticos.

Palavras-chave: fluxometria laser Doppler, cirurgia cardíaca, microcirculação, disfunção endotelial, cardiopatia congênita.

## ABSTRACT

Cardiac surgery is widely performed in the pediatric population for the correction of congenital heart defects. The use of Extracorporeal Circulation (CPB) during cardiac surgery is associated with a range of alterations in microvascular perfusion and tissue oxygenation that may lead to organ dysfunction. The aim of the study was to evaluate the microcirculation of the pediatric patients between 1 month and 9 years of age with congenital heart disease submitted to cardiac surgery with CPB using the Laser Doppler Flowmetry technique. The study was performed during the intraoperative period and included 100 patients, 61 acyanotic and 39 cyanotic, and the evaluation consisted of testing the microvascular endothelial reactivity through the evaluation of vasodilator response, or Thermal Hyperemia obtained by thermal stimulation on the cutaneous region of the forehead. Three periods were analyzed: an anesthetic post-induction period, a period during CPB and a final period after CPB. The basal microcirculation flow was analyzed at each period for a minimum of 20 minutes and then the probe heating was applied at 42 ° C to elicit a vasodilator response. Results are presented as mean and standard deviation for parametric data, or as median and interquartile range for non-parametric data. The normality analysis was obtained by the Shapiro-Wilk test. Analysis of the parametric data was obtained by the ANOVA one-way test followed by the Dunn test for comparison of repeated measures. The ratio of flow measurements, expressed in Arterial Perfusion Units (APU), and mean arterial pressure measures in mmHg obtained in the period, are represented as cutaneous vascular conductance (CVC) in units APU / mmHg, and expresses the maximal vasodilator response. Data analysis demonstrated microvascular endothelial reactivity in the two groups of patients AC and C, after anesthetic induction, during CPB and after CPB. However, thermal-induced vasodilation was significantly reduced during CPB in both groups, when compared to the time before and after CPB. Microvascular endothelial reactivity was almost normalized after return of normal circulation. The main conclusions of this study are: the evaluation of microcirculation by laser Doppler flowmetry is possible during cardiac surgery with CPB in pediatric patients with cyanotic and acyanotic congenital heart disease, the endothelium-dependent microvascular vasodilator response is reduced during CPB in both acyanotic and cyanotic patients, and tends to normalize

upon return to normal circulation, percent increases in CVC during thermal hyperemia appear to be greater in the group of acyanotic patients than in the group of cyanotic patients during and after CPB, and microvascular basal flow in acyanotic patients has increased at the end of surgery, while remaining close to the initial values in cyanotic patients.

Keywords: laser-based methods; microvascular endothelial dysfunction; congenital heart disease; cardiac surgery, infants.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Curva bifásica microcirculação .....	27
Figura 2A,2B- Sistema operacional de fluxometria Laser Doppler .....	37
Figura 3 - Grupo Acianótico (AC) e Cianótico(C) divididos por sexo.....	40
Figura 4 - Valores de PAM compreendendo o total de pacientes (N=100.....	45
Figura 5- Valores de PAM expressos em gráficos separados dos grupos AC e C....	46
Figura 6- Comparações de gráficos de PAM entre os grupos AC e C .....	47
Figura 7 - Dosagens de lactato sérico em mmol/L dos grupos C e AC .....	48
Figura 8 - Comparação dos valores de lactato entre AC e C nos momentos PI, CEC e F .....	49
Figura 9 - CVC no grupo AC. ....	50
Figura 10 - CVC no grupo C.....	50
Figura 11 - Comparações dos valores de CVC entre os grupos AC e C.....	52
Figura 12 - Percentuais de aumento de CVC.....	54
Tabela 1 - Critérios diagnósticos da SIRS.....	18
Tabela 2- Características dos pacientes .....	41
Tabela 3 - Características da CEC.....	43
Tabela 4-Registro das pressões arteriais médias (PAM).....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BL	Basal
CEC	Circulação Extracorpórea
CH	Coerência Hemodinâmica
CVC	Condutância Vascular Cutânea
F	Final
HT	Hematócrito
IL	Interleucina
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
LDPM	Monitor de perfusão laser Doppler
LDF	Fluxometria Laser Doppler
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
NO	Óxido Nítrico
PAM	Pressão arterial média
PCT	Parada Circulatória Total
PI	Pós-indução anestésica
RACHS	<i>Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery</i>
SvO <sub>2</sub>	Saturação venosa central de oxigênio
SaO <sub>2</sub>	Saturação arterial de oxigênio
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TH	Hiperemia Térmica
TF	Fator Tecidual
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1. INFLAMAÇÃO E CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA.....	17
2.2. CASCATA DO COMPLEMENTO .....	19
2.3. CITOCINAS.....	20
2.4. CASCATA DA COAGULAÇÃO .....	21
2.5. MICROCIRCULAÇÃO, ENDOTÉLIO VASCULAR E ÓXIDO NÍTRICO.....	21
2.6. FATORES MODULADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA CEC .....	28
3. OBJETIVOS.....	32
3.1. OBJETIVO GERAL .....	32
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	32
4.METODOLOGIA .....	33
4.1. DESENHO DO ESTUDO .....	33
4.2.SELEÇÃO DE PACIENTES .....	33
4.3. PROTOCOLO DO ESTUDO .....	34
4.3.1 Anestesia, preparo pré-operatório, condução e saída de CEC.....	34
4.4. ESTUDO E ANÁLISE DA MICROCIRCULAÇÃO .....	36
4.4.1 Fluxometria laser doppler e avaliação da reatividade microvascular .....	36
4.5. METODOLOGIAS ESTATÍSTICAS .....	38
5. RESULTADOS .....	40
6. DISCUSSÃO.....	56
7. CONCLUSÃO .....	64
REFERÊNCIAS .....	65
APÊNDICES.....	77
ANEXOS.....	79

## 1. INTRODUÇÃO

O uso da Circulação Extracorpórea (CEC) durante cirurgia cardíaca está associado a uma gama de alterações na perfusão microvascular e oxigenação tecidual que podem levar à disfunção orgânica (1). Mesmo quando os parâmetros hemodinâmicos sistêmicos encontram-se dentro da normalidade, a microcirculação pode estar alterada e permanecer disfuncional (1,2). A cirurgia cardíaca pediátrica para correção de cardiopatia congênita leva a alterações fisiológicas de maior magnitude devido a características fisiológicas e anatômicas próprias desta faixa etária e destas patologias, que as tornam mais susceptíveis a desenvolverem uma resposta inflamatória sistêmica mais intensa e, conseqüentemente, dano de maior proporção à microcirculação (3).

A monitorização da microcirculação durante a cirurgia cardíaca pediátrica poderia auxiliar os anestesiólogistas na identificação precoce dos distúrbios perfusionais ocasionados pela CEC, permitindo intervenções precoces através de terapias guiadas para melhorar o fluxo sanguíneo microvascular e oxigenação tecidual. Neste contexto, a introdução de técnicas de monitorização direta e não-invasiva para acessar a perfusão e função da microcirculação, incluindo os métodos baseados em técnicas que utilizam luz laser, poderiam oferecer mais informações sobre as alterações microvasculares que ocorrem durante e após a cirurgia cardíaca.

Técnicas de avaliação direta e não-invasiva da microcirculação demonstraram uma correlação da disfunção endotelial com doenças cardiovasculares (4), correlação na redução da densidade capilar com uma atenuação da resposta vasodilatadora ao teste de oclusão vascular em pacientes com sepse grave e choque séptico (5), e revelaram ter valor prognóstico em crianças pós-parada cardio-respiratória em terapia hipotérmica (6). Estudos mostram que as alterações microcirculatórias cutâneas poderiam refletir uma condição patológica endotelial global (7). Estes métodos ainda não são utilizados na prática clínica. Em cirurgia cardíaca pediátrica, assim como na cirurgia cardíaca do adulto, utilizam-se medidas indiretas de avaliação da perfusão tecidual, tais como lactato arterial, diferença artério-venosa de CO<sub>2</sub>, a saturação venosa central de O<sub>2</sub> (SvO<sub>2</sub>), o teste de enchimento capilar e a diurese.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

A cirurgia cardíaca pediátrica evoluiu nos últimos anos, e foi capaz de alcançar melhores resultados na sobrevida, com a realização de correções cardíacas mais complexas. No final dos anos 1960, Barrat-Boyes e Castaneda iniciaram a usar a parada circulatória total (PCT) sob hipotermia profunda para a correção dos defeitos cardíacos congênitos em pacientes pediátricos. Menos de duas décadas depois, a cirurgia cardíaca pediátrica e a anestesia evoluíram de tal modo a proporcionar a correção ou palição em múltiplos estágios, especialmente em pacientes neonatais (8).

Boa parte destes resultados deve-se ao aprimoramento da técnica cirúrgica, mas a cirurgia só pode evoluir graças à evolução da circulação extracorpórea (CEC) e a sua adaptação aos pacientes pediátricos, com a introdução de circuitos de extensão e diâmetros reduzidos, reservatórios miniaturizados e sistemas a vácuo, com o objetivo de minimizar a hemodiluição da criança, embora ainda se esteja longe do ideal, pois a redução não é proporcional ao tamanho do paciente (9).

Os princípios básicos da CEC continuam os mesmos desde a sua introdução nos anos 1950, com a substituição da função cardiorrespiratória durante as correções intra ou extracardíacas. Embora o princípio seja o mesmo, existem diferenças entre a CEC de adultos e de crianças devido à própria patologia (shunts), e devido a aspectos fisiológicos diversos. A hemodiluição constitui o fator mais importante na diferença entre pacientes adultos e pediátricos, que se constitui em risco real no desenvolvimento de coagulopatias e sangramento após o término da CEC. Se considerarmos uma criança de 3 kg, por exemplo, o cálculo do seu volume sanguíneo estimado será de 85 ml/kg, ou 255 ml, que contrasta com a média do *prime* do circuito de 300-400 ml. A partir daí pode-se verificar que ocorrerá uma hemodiluição maior de 100-150% do volume sanguíneo do neonato quando comparado ao paciente adulto, onde a hemodiluição permanece em torno de 25-35% (8). Torna-se necessária a adição de sangue homólogo ao *prime* destes pacientes de até 10 kg, aproximadamente, e a tendência atual tem sido a de corrigir os defeitos cardíacos congênitos em idade mais precoce, antes que o coração sofra alterações irreversíveis da fisiologia contrátil, evitando intervenções paliativas que muitas vezes criam dificuldades técnicas em um segundo momento cirúrgico (10).



A CEC eleva a maioria dos hormônios da resposta ao stress e trauma cirúrgico. Os níveis de adrenalina e noradrenalina têm um aumento importante no início da CEC, que persiste no pós-operatório (11). A hipotermia também tem o efeito de elevar as catecolaminas plasmáticas, não só pelo aumento da produção, mas também pela regulação negativa dos receptores de catecolamina. Os níveis de cortisol também se elevam, no início da CEC, e tendem a reduzir-se nas 24 subseqüentes até atingir os níveis normais (12).

A hipotermia pode ser classificada em três faixas: leve (30-34°), moderada (23-29°) e profunda (13-22°) (13). Muitos centros vêm utilizando uma faixa de temperatura mais alta durante a CEC, entre 28-32 graus Celsius (°C), contrastando com a faixa de temperatura que vinha sendo habitualmente utilizada, de 18-20 °C. Sabe-se que a hipotermia é um fator protetor contra a lesão orgânica. A cardioplegia fria mantém um baixo metabolismo miocárdico e a hipotermia utilizada na CEC é objeto principal quando se trata de proteção do sistema nervoso central (SNC) (14). Entretanto, a hipotermia tem efeitos deletérios no sistema de coagulação, na função microcirculatória, causa aumento da permeabilidade capilar, liberação de endotoxina, distúrbio do metabolismo glicêmico e alterações na oxigenação tecidual (14,15). A reação inflamatória que ocorre durante a CEC não parece ser minimizada por baixas temperaturas, mas sim postergada (12). Por estes motivos, tem-se utilizado cada vez mais a CEC normotérmica ou em hipotermia leve (32-34°C), tentando reduzir as complicações associadas à hipotermia, embora não seja possível eliminá-las visto que a CEC é, por si só, um potente ativador da inflamação.

## **2.1. INFLAMAÇÃO E CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA**

Em cirurgia cardíaca a resposta inflamatória sistêmica (*Systemic Inflammatory Response Syndrome– SIRS*) resulta basicamente de quatro mecanismos:

- 1 . contato do sangue com componentes da superfície artificial do circuito da CEC,
- 2.lesão de isquemia-reperfusão,
3. endotoxemia,
4. trauma cirúrgico.

A fisiopatologia que leva à disfunção orgânica pode incluir: alterações hemodinâmicas globais, alterações do fluxo sanguíneo regional, disfunção mitocondrial e alterações da microcirculação. O evento final é caracterizado por choque ou hipóxia tecidual e celular (16).

Segundo JL.Vincent e De Backer, choque é um estado fisiopatológico caracterizado por redução sistêmica da oxigenação tecidual e celular, causada por redução da oferta, pelo aumento do consumo ou pela extração inadequada de oxigênio pelos tecidos (17).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da SIRS

---

SIRS: o diagnóstico requer a presença de dois ou mais dos seguintes itens:

Temperatura > 38° C ou <36° C

Frequência cardíaca > 90 bpm

Frequência respiratória > 20 rpm ou PaCO<sub>2</sub>< 32mmHg

Leucócitos > 12000 ou < 4000/mm<sup>3</sup> ou > 10% da forma imatura (bastões)

---

MODS: disfunção orgânica múltipla no paciente crítico que não pode ser resolvido sem intervenção.

---

SIRS, *Systemic inflammatory response syndrome*; MODS , *Multiple organ dysfunction syndrome*.

Fonte: The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery Implications for the Anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97:215–52.(18)

A exposição do sangue aos plásticos, polipropileno dos filtros do oxigenador, metais dos aspiradores, inicia uma cascata de respostas inflamatórias, incluindo ativação do sistema complemento, do sistema calicreína e do sistema de coagulação. Devido à imaturidade do sistema imunológico do neonato e do lactente, a resposta inflamatória tende a ser mais exagerada do que a da criança maior e do adulto (9,19). Em crianças, a expressão de moléculas de adesão está relacionada à duração da CEC, sugerindo que a CEC resultaria em ativação progressiva de neutrófilos, com redução da velocidade de rolamento destes, adesão ao endotélio vascular, e migração trans-endotelial ocasionando dano tecidual (20).

Do ponto de vista humoral, a CEC dá início a um desequilíbrio entre as moléculas pró e anti-inflamatórias. Na fisiopatologia após o insulto estariam incluídas

a habilidade de ativação de neutrófilos, com o seqüestro pulmonar dos leucócitos e o subsequente aumento da liberação de citocinas. Um primeiro mecanismo envolve a ativação direta do sistema imune pelo contato do sangue com componentes do circuito, a injúria de isquemia-reperfusão miocárdica, cerebral, pulmonar, renal e hepática que se segue ao clampeamento da aorta, com produção de radicais livres de oxigênio e a produção de padrões moleculares associados ao risco de dano celular tais como heme livre, ácido hialurônico, proteínas de choque térmico, que levam à liberação de citocinas pró-inflamatórias (21). A hipoperfusão mesentérica aumenta a translocação bacteriana e ocasiona a endotoxemia, embora ela possa ocorrer por qualquer contaminação inclusive do circuito da CEC (18). A resposta inflamatória sistêmica e a injúria de isquemia-reperfusão que ocorrem durante a CEC estimulam a lesão endotelial resultando em extravasamento capilar e áreas de má perfusão e oxigenação tecidual e resultam em aumento da morbi-mortalidade (18). O segundo mecanismo consiste na perpetuação da resposta inflamatória pela ativação do sistema adrenérgico hipotálamo-córtico-adrenal e sistema renina-angiotensina-aldosterona com liberação de catecolaminas e cortisol (21).

Os componentes da resposta inflamatória incluem a cascada do complemento, a cascada das citocinas, o endotélio e o óxido nítrico (NO), a resposta celular e os componentes da coagulação.

## **2.2. CASCATA DO COMPLEMENTO**

A cascada do complemento é ativada durante a CEC através da ativação da via alternativa (proteólise de C3), na reperfusão dos tecidos isquêmicos, e pela formação do complexo heparina-protamina com a ativação da via clássica (C4a) do complemento. A interação heparina-protamina ativa a resposta inflamatória por vários caminhos, incluindo a ativação do complemento, temos a liberação de histamina, a produção de tromboxano e óxido nítrico, e a formação de anticorpos(22)

O segundo pico de ativação do complemento ocorre após aproximadamente 5 dias da cirurgia e parece ser mediada pela produção de proteína C em resposta aos complexos heparina-protamina. A demonstração que o bloqueio da formação de C3a e inibição de C3a e C5b-9, através do uso de anticorpos monoclonais, impediu a ativação dos neutrófilos, monócitos e plaquetas em modelos de CEC, evidenciou a

participação da cascata do complemento na resposta inflamatória da CEC e a disfunção orgânica (23). Concentrações de C3a pós-operatórias podem prever a disfunção orgânica e hemostática e a probabilidade de desenvolver MODS em crianças (24).

### **2.3. CITOCINAS**

As citocinas são proteínas e polipeptídios solúveis que formam um sistema mensageiro do sistema imune. São produzidas por uma variedade de células incluindo os monócitos ativados, macrófagos teciduais, linfócitos e células endoteliais (25).

Dentre as citocinas podemos destacar as citocinas pró-inflamatórias Interleucina IL-1, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). São produzidos primariamente pelos macrófagos, mas não exclusivamente. O TNF-alfa e a IL-1 se elevam precocemente após a cirurgia cardíaca, e a IL-6 e IL-8 têm um pico tardio (26). Concentrações séricas de IL-6 se correlacionaram com a mortalidade após cirurgia cardíaca pediátrica (27). As citocinas pró-inflamatórias inibem a produção do óxido nítrico e de fatores antiplaquetários vasodilatadores, acarretando a perda do efeito vasodilatador e antitrombótico do NO, o que altera a perfusão miocárdica, e expõe a um risco aumentado de evento vaso-espástico nos pacientes com ateroma e portanto isquemia miocárdica (28).

A resposta pró-inflamatória é contrabalanceada pela liberação de citocinas anti-inflamatórias e produção de receptores antagonistas às citocinas (27). As citocinas anti-inflamatórias são a IL-10, IL-2, antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra), receptor solúvel 1 e 2 do TNF-alfa (TNFs RI e II) e fator de crescimento transformador. A IL-10 é produzida pelos macrófagos e tem elevação precoce, e constitui o principal inibidor da produção das interleucinas pró-inflamatórias. O prognóstico clínico após a CEC parece depender do equilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias (29).

## **2.4. CASCATA DA COAGULAÇÃO**

A cascata da coagulação e a resposta inflamatória, embora sejam processos distintos, estão intimamente conectadas, sendo a ativação da coagulação o ponto chave do desencadeamento da resposta inflamatória aguda e vice-versa (30). A inflamação ativa a coagulação por basicamente três mecanismos distintos. O mecanismo central ocorre pela indução da exposição do fator tecidual (TF) pelas citocinas pró-inflamatórias, especialmente a IL-6. Os outros dois mecanismos são por redução da produção do sistema proteína C e da inibição da fibrinólise (31). A exposição do sangue ao circuito da CEC ativa a cascata da coagulação através do atrito dos componentes do sangue, perda da integridade endotelial e exposição do colágeno, além da exposição de moléculas de adesão leucocitária com ativação plaquetária. Todos estes fatores resultam em um estado pró-coagulante, e ativação sistema inflamatório (31).

A trombina e o fator Xa possuem propriedades pró-inflamatórias. O complexo heparina-protamina ativa a via clássica do complemento (C4a), formação de anticorpos, liberação de histamina, produção de tromboxano e NO (22).

A lesão endotelial que advém da injúria da CEC, perpetua a ativação plaquetária, geração de trombina e promove a coagulação intravascular disseminada (CIVD). O evento final é a oclusão da microcirculação pelos depósitos de fibrina formada, com dano tissular, disfunção orgânica múltipla e morte (32,33).

## **2.5. MICROCIRCULAÇÃO, ENDOTÉLIO VASCULAR E ÓXIDO NÍTRICO**

A microcirculação é formada por vasos sanguíneos com diâmetro menor de 150  $\mu\text{m}$ , é composta primariamente por arteríolas, capilares e vênulas. Os capilares por sua vez, possuem um braço proximal arterializado, uma alça capilar e um braço venular distal. Este padrão é encontrado em todo o território tecidual do corpo humano, com exceção do fígado, baço e medula óssea, onde os capilares são substituídos pelos sinusóides, e da córnea que não apresenta microcirculação. A microcirculação é o sítio principal de troca entre o sangue e os tecidos, onde ocorre a entrega de oxigênio e nutrientes e a remoção do gás carbônico e produtos residuais do metabolismo celular, auxilia na regulação da pressão arterial e atua

como termorreguladora (especialmente a microcirculação cutânea) (34). A microcirculação é extremamente dinâmica podendo sofrer variações de acordo com a temperatura do indivíduo, com a pressão arterial sistêmica, com o uso de medicamentos, durante atividade física e mental, com a idade e em processos patológicos. O fluxo sanguíneo microvascular, normalmente controlado pelo tônus vascular em resposta à demanda local de oxigênio, sofre alterações nos processos inflamatórios de origem não infecciosa, assim como em doenças sistêmicas de evolução lenta, onde o acometimento vascular é a alteração fisiopatológica principal, gerando alterações microvasculares que podem surgir antes mesmo do aparecimento dos sintomas clínicos (35). Conseqüentemente, a manutenção da perfusão e oxigenação da microcirculação é um pré-requisito à preservação da função orgânica (36).

A disfunção endotelial descreve o dano à vasodilatação dependente do endotélio, causada por uma perda da biodisponibilidade do NO(3). Em estados inflamatórios, a microcirculação é acometida em todos os seus segmentos - arteríolas, capilares e vênulas - sofre alterações funcionais e estruturais e atua como perpetuadora da resposta inflamatória. Estas alterações incluem redução da capacidade dilatadora das arteríolas, comprometimento da perfusão capilar, adesão de leucócitos e plaquetas nas vênulas, aumento do estado pró-coagulante, aumento da permeabilidade vascular à água e proteínas plasmáticas, estimulação de proliferação vascular e linfática. Estes efeitos têm por objetivo aumentar a oferta de células inflamatórias ao tecido, como medida de proteção, isolar o tecido comprometido das áreas adjacentes não-afetadas, e promover sua regeneração. Estas alterações funcionais se instalam minutos ou horas após a iniciação do processo inflamatório (35). Em contrapartida, a resposta tardia é amplificada pelo recrutamento de mastócitos e macrófagos perivasculares, ativação de leucócitos e plaquetas, ativação da cascata da coagulação, ativação endotelial, injúria ao glicocálix, formação de micro trombos, perpetuação do edema com alteração estrutural tecidual e formação de áreas heterogêneas de perfusão, alterando, por fim, a arquitetura da microcirculação e levando à hipóxia tecidual (37,38).

Para uma melhor compreensão da disfunção endotelial e das vias alternativas de produção de NO, descreve-se um breve resumo sobre o seu metabolismo. O NO endógeno é produzido por vias enzimáticas, proveniente da degradação da L-arginina em L-citrulina e NO. A família de isoenzimas NO sintase (NOS) possui três

isoformas: a forma endotelial (eNOS ou NOS3), a forma neuronal NOS (nNOS ou NOS1) e a forma induzível (iNOS ou NOS2). As isoformas NOS1 e NOS3 são enzimas presentes em estados fisiológicos normais como na regulação do tônus vascular, produzida em células endoteliais vasculares, na secreção de insulina, na angiogênese e no desenvolvimento neuronal, sendo controladas pela concentração de cálcio intracelular. A NOS2 é uma enzima induzível ao nível de transcrição genética, independente da regulação de cálcio intracelular, expressa em macrófagos e outros tecidos por mediadores pró-inflamatórios (37,38). As células endoteliais vasculares produzem e liberam NO pela atividade da enzima NOS3, um dos moduladores mais importantes na regulação do tônus da musculatura lisa vascular (41). A produção de NO independente da NOS ocorre por diversas vias metabólicas a partir do nitrito, um produto de degradação do NO, especialmente em condições de acidose tais como as que ocorrem durante ou após insultos isquêmicos, pela redução do nitrito ( $e^- + 2H^+ + NO_2^- \rightarrow NO + H_2O$ ) na presença das enzimas xantina oxidase (XO) e aldeído oxidase (AO), sendo predominantemente sua produção a nível tecidual e não sanguíneo (42,43). Um estudo demonstrou que durante anóxia, quando a reação da NOS dependente de oxigênio está comprometida, pode ocorrer produção de NO a partir do nitrito igualmente pela NOS3, revelando uma função redutase no domínio oxigenase na mesma enzima (44).

O NO apresenta papel protetor na resposta inflamatória. A suplementação da cardioplegia e perfusato com o precursor do NO ( arginina ) ou de doador de NO (SPM -5185) possui efeitos benéficos no acúmulo de neutrófilos pós-reperfusão, na função endotelial, e na performance miocárdica em modelos experimentais de isquemia miocárdica, possivelmente inibindo a aderência dos neutrófilos e a citotoxicidade (45). A produção de óxido nítrico é considerada fisiológica e é produzida pela NOS constitutiva (cNOS) e a sua produção está relacionada ao padrão do fluxo pulsátil. Fluxos não-pulsáteis durante a CEC reduzem a liberação de NO, levando ao fechamento de capilares funcionais nos órgãos-alvo (46). A cirurgia cardíaca, com ou sem CEC, está associada à reação inflamatória que pode promover alterações da microcirculação (47). O endotélio vascular é um tecido com função dinâmica e influencia diretamente a função orgânica, controla o tônus e permeabilidade vascular, regula a coagulação e trombose, e expressa proteínas durante processos inflamatórios para permitir a passagem de leucócitos. Participa de uma variedade de processos fisiológicos e patológicos em situações de stress como

a cirurgia cardíaca com ou sem CEC. A resposta inflamatória à CEC é caracterizada por um estado de ativação endotelial disseminada e disfunção endotelial difusa (48). Ativação de genes no núcleo das células endoteliais leva à alteração na produção de proteínas (translação) incluindo moléculas de adesão (ex.E-selectina) e citocinas (ex.IL-8), resultando na ativação endotelial. Este processo requer aproximadamente 4 horas com o auge entre 8-24h (49).

O estudo da microcirculação tem sido tema de debate recente em cirurgia cardíaca e se conhece ainda pouco sobre os fatores que podem alterar ou modular a microcirculação na CEC. O NO produzido na inflamação deixa de ser benéfico e passa a ser potencialmente deletério. A deterioração da função miocárdica associada à inflamação parece estar relacionada ao aumento do NO produzido pela enzima NOS induzível (iNOS) no miocárdio, que se encontra em maior quantidade na CEC (50).

Enquanto o papel do NO é também o de eliminar radicais livres, o NO pode-se combinar com radicais livres superóxido e formar peroxinitrito, um radical livre tóxico (51). O NO liberado pelas células endoteliais durante o fluxo, se difunde até os tecidos subjacentes onde exerce inibição potente do metabolismo mitocondrial, reduz a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e inibe a inflamação (52).

O tipo e quantidade de NO produzido são a chave para estes papéis paradoxais. O NO produzido pelo endotélio vascular em pequenas quantidades (de ordem picomolar) é responsável pela manutenção do tônus vascular basal, assim como da adesividade plaquetária e leucocitária ao endotélio. Esta isoforma parece ser inibida nas fases iniciais da resposta inflamatória, de qualquer origem. Concomitantemente, a isoforma produzida pela iNOS, ocorre em vários tecidos e é produzida em quantidades bem mais elevadas (de ordem nanomolar) e a redução da medida do NO exalado após a instituição da CEC representaria um índice de gravidade da resposta inflamatória por estar relacionada à disfunção endotelial pulmonar e supostamente de outros órgãos (53).

Vários estudos demonstraram disfunção vasomotora e redução da resposta vasoconstrictora na microcirculação periférica à utilização de noradrenalina e vasopressina após a CEC em animais e humanos (54). Há uma desregulação na produção e expressão de moléculas e proteínas como o receptor de endotelina A, tromboxano A<sub>2</sub>, NO, prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (FHDE) (55).



A CEC diminui a resposta miogênica contrátil da microcirculação periférica em humanos pela endotelina-1 (ET-1), embora seus níveis não sejam reduzidos durante a CEC, ocorre uma internalização dos receptores de endotelina A, que são os principais encontrados na microcirculação periférica de humanos e são os responsáveis pela resposta contrátil à endotelina-1 (56). O início da circulação extracorpórea gera um perfil circulatório sistêmico não-fisiológico, de alto fluxo, baixa resistência, baixa viscosidade e não-pulsátil, que em muitos aspectos se assemelha às alterações hemodinâmicas que ocorrem no choque séptico (37). Este padrão circulatório altera significativamente o stress de cisalhamento aplicado ao endotélio, levando à redução da produção de substâncias vasodilatadoras derivadas do endotélio como NO, e prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) (57). Além disso, o dano ao glicocálix induzido por mediadores inflamatórios somado à produção de substâncias vasoconstrictoras potentes como a endotelina-1 (ET-1), adrenalina, trombina e angiotensina II, resulta em alteração da resposta miogênica e disfunção microvascular e orgânica (57).

Portanto, o evento final da resposta inflamatória da CEC culmina com a má distribuição do fluxo sanguíneo na microcirculação por fechamento da microcirculação e má oxigenação tissular (58).

Em pacientes adultos, as alterações tipicamente incluem diminuição da densidade vascular e perfusão nos capilares. Além disso, também pode existir grande heterogeneidade na perfusão microvascular entre áreas adjacentes, levando à hipóxia tissular(16).

O estudo da microcirculação possui relevância clínica a partir do momento em que, identificados os fatores capazes de modificá-la (ex CEC, sepse), seja possível interferir, no intuito de melhorar o perfil microcirculatório, a perfusão e a oxigenação teciduais e, conseqüentemente, o prognóstico dos pacientes.

Os efeitos da cirurgia cardíaca e da CEC na perfusão tecidual em pacientes pediátricos são ainda pouco conhecidos. Recentemente, alguns autores conduziram estudos na população pediátrica em ambiente de terapia intensiva e em contexto per-operatório, utilizando técnicas não-invasivas de avaliação da microcirculação sublingual, como a videomicroscopia de campo escuro (59,60). Ranucci et.al avaliaram o impacto da CEC na microcirculação de 24 crianças abaixo de cinco anos de idade, submetidas à cirurgia cardíaca para correção de cardiopatia congênita, utilizando a técnica de Imagem por Microscopia de Campo Escuro na

visualização dos vasos da microcirculação da região sublingual, em inglês *Sidestream Darkfield Imaging* - SDF. Neste estudo os autores não encontraram correlação significativa entre parâmetros hemodinâmicos e variáveis microcirculatórias. Os autores também observaram que os pacientes cianóticos demonstraram um aumento na proporção de pequenos vasos perfundidos ao longo do tempo, enquanto pacientes acianóticos permaneceram estáveis em relação aos valores encontrados nas medidas iniciais, além de um impacto negativo no índice de fluxo microvascular (*microvascular flow index* - MFI) e transfusão de concentrados de hemácias com maior tempo de estocagem (59). Algumas limitações do estudo foram a não avaliação da reatividade microvascular, que ofereceria uma estimativa da função endotelial, e a análise das imagens em computador após o evento, o que dificulta sua utilização como monitor à beira do leito.

Deste modo, torna-se de importância primordial o desenvolvimento de métodos capazes de acessar a perfusão tecidual sistêmica e função microvascular de maneira direta, não-invasiva e em tempo real. Algumas técnicas foram desenvolvidas para o estudo da microcirculação cutânea. O método de monitorização da perfusão tecidual por laser Doppler, ou em inglês *Laser Doppler Perfusion Monitoring* (LDPM), é um método experimental capaz de obter uma leitura do fluxo sanguíneo microvascular tecidual em uma área onde a sonda é colocada.

Baseada no princípio de Doppler, descrito pela primeira vez por Christian Johann Doppler em 1842, da frequência da luz refletida das estrelas de acordo com a velocidade de aproximação ou afastamento destes corpos celestes em relação à Terra(61) a fluxometria laser Doppler permite medir de forma não invasiva variações de parâmetros microcirculatórios sistêmicos, tais como a velocidade e variação de fluxo em uma área da pele ao qual o fluxômetro é sensível. A introdução do laser possibilitou a detecção de partículas em deslocamento mais lento. O fluxômetro laser Doppler é sensível a pequenos deslocamentos: na ordem de 0,01 mm/s(62).

A reatividade microvascular cutânea foi avaliada através da técnica de LDF, padronizada e validada em diversos estudos clínicos (63–65). A avaliação do fluxo sanguíneo e reatividade microvascular em cirurgia cardíaca pode ser realizada de modo não-invasivo na pele utilizando o LDPM. O método foi estudado em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, com CEC, e

demonstrou que a integridade microvascular está mantida em pacientes submetidos à CEC em hipotermia leve [temperatura central mediana durante a CEC 35 °C (34.9-35.5)](66). Pode, portanto, ser uma ferramenta útil e confiável no monitoramento em tempo real da perfusão tecidual (67). Testes provocativos realizados para avaliar a reatividade microvascular podem ser dependentes ou independentes do endotélio vascular. Estimulação térmica pelo calor ou pelo frio, estimulação induzida pela pressão local, hiperemia reativa pós-oclusiva, administração local de agentes farmacológico são métodos utilizados para a avaliação da função microvascular (68). O aquecimento local da pele a 42 °C induz potente efeito vasodilatador bifásico na região estimulada. A resposta vasodilatadora é caracterizada por um pico inicial de rápida duração (1-2 min), mediado por reflexos axonais de nervos sensoriais locais, seguido por um platô tardio que se estende por cerca de 20 a 30 minutos e depende predominantemente de fatores endoteliais como eicosanóides (prostaciclina - PGI<sub>2</sub>, metabólitos do citocromo P450, etc.) que formam a via do FHDE, e da via do NO, que é responsável por dois terços da resposta vasodilatadora (62,69).

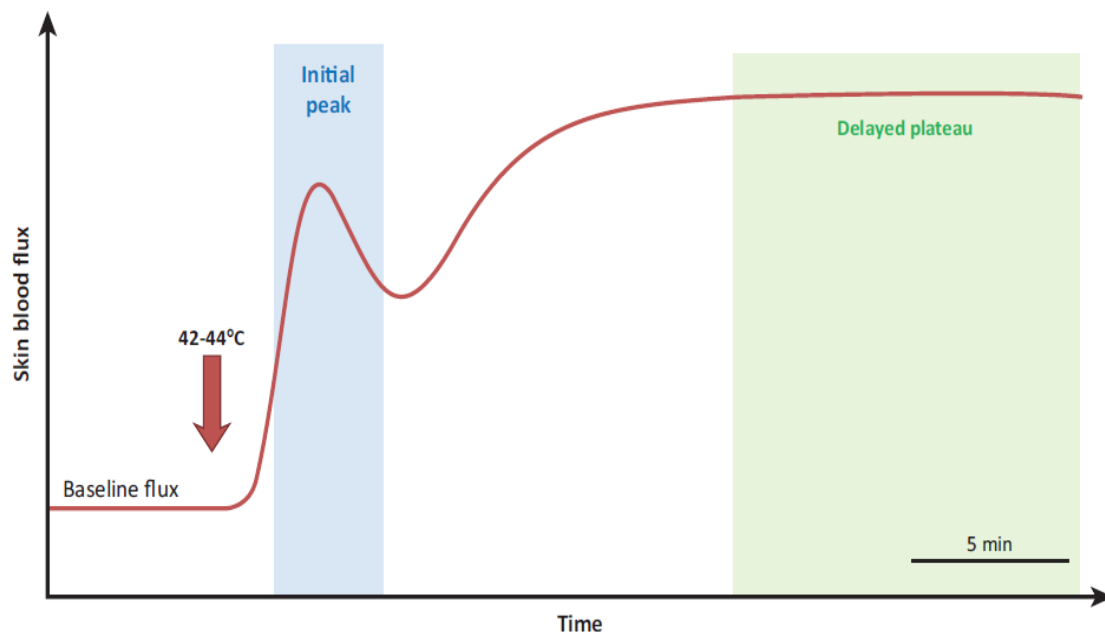


Figura 1. Curva bifásica de fluxo sanguíneo mediante estimulação cutânea por aquecimento local. *Initial Peak* - Pico inicial – reflexo axonal de nervos sensoriais locais; *Delayed plateau* – Platô tardio- resposta endotelial.

Fonte: Roustif M, Cracowski J - *Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods - Microcirculation* ( 2012 ) 19 (1), 47–64.(62)

## 2.6. FATORES MODULADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA CEC

Existem alguns fatores que podem influenciar a extensão da resposta inflamatória à cirurgia cardíaca e CEC. Podemos citar fatores inerentes ao paciente, como doenças associadas (diabetes, a disfunção ventricular esquerda, a doença renal crônica), embora possa-se controlar a doença não é possível eliminá-la. Concentrações aumentadas de IL-6 foram diretamente relacionadas a maior morbimortalidade em cirurgia cardíaca pediátrica (19), da mesma forma que no adulto, onde níveis aumentados de IL-6 foram associados à disfunção ventricular esquerda, episódios de isquemia miocárdica, e instabilidade hemodinâmica pós-operatória(70,71).

Fatores perioperatórios, como controle hemodinâmico, estão intimamente relacionados a melhores resultados de sobrevida após a CEC. Estudos comprovaram que a hipoperfusão esplâncnica está diretamente relacionada ao seqüestro de neutrófilos na circulação pulmonar após a reperfusão, expressão de iNOS e lesão por radicais livres (72). A otimização do volume intravascular pode ser benéfica mesmo em pacientes aparentemente estáveis (73). No entanto a hemodiluição excessiva durante a CEC pode agir favorecendo a síndrome de baixo débito cardíaco pós CEC (74).

Intervenções farmacológicas e não farmacológicas com o intuito de maximizar a perfusão esplâncnica são objetos de estudo nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, principalmente durante a CEC. O valor do lactato durante a CEC é considerado um bom indicador de perfusão tecidual, e a hiperlactatemia pode ocorrer em até 20% dos pacientes submetidos à CEC, estando associada ao aumento do risco de morbi-mortalidade (75).

Tratamentos usados rotineiramente em cirurgia cardíaca com CEC podem ser citados:

- uso de corticosteróides
- ultrafiltração
- aprotinina (não mais utilizada na prática clínica)
- depleção leucocitária: sangue leucodepletado na solução prime e filtro arterial.

O uso dos corticosteróides na cirurgia cardíaca começou no início da década de 60 (76). Não obstante o uso de corticosteróides seja capaz de interromper a

resposta inflamatória a nível do núcleo celular, modificando a taxa de transcrição de moléculas inflamatórias, estes efeitos não são imediatos, e, portanto, não são capazes de prevenir completamente a resposta inflamatória à CEC, e para serem eficazes no momento da CEC deveriam ser administrados 4 ou mais horas antes do seu início (13). Estudos recentes demonstraram que o uso profilático de metilprednisolona em cirurgia cardíaca do adulto não teve impacto na redução da mortalidade em 30 dias, na incidência de infarto miocárdico, acidente vascular encefálico, insuficiência renal e respiratória em 30 dias (77). A resposta inflamatória ocasionada pela CEC é multifatorial e o uso do corticosteróide não foi capaz de modificar o prognóstico clínico a curto prazo de pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca (78,79). No entanto, devido à reduzida quantidade de estudos clínicos randomizados bem desenhados, evidências contra ou a favor da utilização de corticosteróides em cirurgia cardíaca pediátrica ainda estão em discussão (80). Entretanto, nos pacientes com categoria mais baixa de risco cirúrgico estratificado pela patologia - escore RACHS -1 (*Risk adjustment in congenital heart surgery*) (81), foi observado um aumento da morbidade com o uso de corticóide, como aumento de infecção, aumento no tempo de internação em UTI e aumento da necessidade de insulina (82)

A ultrafiltração ou hemofiltração, é um processo que promove convecção ou osmose sob gradiente de pressão hidrostática, para remover fluidos e substâncias de baixo peso molecular. Possui efeito benéfico pois retira da corrente sanguínea mediadores inflamatórios, reduzindo níveis de TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 e C3a, muito utilizado nos pacientes pediátricos, com seus efeitos já bem estabelecidos(29). O uso da ultrafiltração modificada (UFM) em pacientes pediátricos, realizada após o término da CEC, tem o objetivo de reduzir a água corporal total, limitando os efeitos indesejados da CEC(83,84).

Alguns fármacos utilizados em anestesia e agentes vasoativos também podem ser considerados neste tópico. Dentre algumas drogas propostas para otimizar a perfusão na microcirculação, teríamos o uso de inibidores da fosfodiesterase (PDE). As células imunológicas produzem fosfodiesterase tipo III e IV, e inibidores da PDE parecem limitar diretamente a ativação inflamatória e a disfunção orgânica em modelos de sepse(85).

A milrinona é um composto biperidínico, inibidor seletivo da fosfodiesterase III, aumenta os níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) melhorando as

propriedades inotrópicas sem aumentar o consumo miocárdico de oxigênio, possui efeito vasodilatador, com atividade cronotrópica mínima ou ausente (86).

A disfunção miocárdica que ocorre em crianças submetidas à cirurgia cardíaca, dentre outros fatores, é também ocasionada pela resposta inflamatória que leva ao edema miocárdico por infiltração intersticial, com redução da função diastólica por limitação do enchimento cardíaco. Mecanismos para a prevenção e tratamento da disfunção miocárdica incluem o uso de ultrafiltração e drogas anti-inflamatórias, como corticóides(9). O uso profilático de milrinona mostrou prevenir a síndrome do baixo débito cardíaco pós-CEC em lactentes, mesmo quando a função cardíaca se apresentasse adequada no período pós-operatório imediato(87,88). Embora seja motivo de debate, alguns estudos demonstraram que o uso de milrinona reduziu a produção de IL-6, evidenciado no pós-operatório imediato de pacientes submetidos à CEC, assim como mostrou uma atenuação da redução do pH gástrico intramucoso, sugerindo uma melhor perfusão e diminuição da inflamação (89).

O nitroprussiato de sódio, um doador de NO, é um potente vasodilatador periférico não seletivo de ação direta sobre a musculatura lisa vascular; é potencialmente tóxico se utilizado por períodos prolongados por liberar cianeto e seu produto de metabolismo hepático, o tiocianato. Ao interagir com a oxihemoglobina, o nitroprussiato reduz a molécula formando metemoglobina e se dissocia imediatamente liberando cianeto e NO (90). O uso de nitroprussiato durante a CEC é feito há décadas com o intuito de melhorar a perfusão tecidual por promover vasodilatação periférica e esplâncnica contrabalanceando a vasoconstricção que ocorre em decorrência das alterações descritas no texto. Melhora o aquecimento durante a fase final da CEC, e parece estar associado a uma redução dos níveis de lactato durante a CEC(91,92). Deve-se ter presente, no entanto, que durante a CEC hipotérmica, as concentrações de cianeto podem se elevar, podendo alcançar níveis tóxicos, especialmente em crianças onde há menor reserva de tiosulfato para a eliminação dos íons cianeto ( $\text{tiosulfato} + \cdot\text{CN} = \text{tiocianato}$ ) (93). Infusões de nitroprussiato de sódio parecem estar associadas a uma menor disfunção endotelial durante a CEC (94).

Embora nenhum agente anestésico seja capaz de mudar o desfecho clínico, quando se trata da resposta inflamatória originada da CEC, alguns estudos demonstraram que a administração de baixas doses de cetamina (0,25mg/kg) antes

da instituição da CEC evitou o aumento da IL-6 nos primeiros sete dias após a CEC (95). Agentes anestésicos inalatórios, especialmente o sevoflurano, demonstraram menor inflamação induzida por endotoxina, além de estar associado a uma preservação do glicocálix endotelial, e menor ativação neutrofílica, quando comparado ao propofol, sugerindo uma interferência direta sobre função endotelial e a microcirculação (96,97).

O uso destas drogas, instituídas no início e durante a CEC, poderiam modificar o perfil microcirculatório, melhorando a perfusão tecidual.

Até o momento não há consenso sobre a estratégia mais eficaz na redução da resposta inflamatória sistêmica, intimamente relacionada à disfunção endotelial durante a CEC. Nenhuma intervenção farmacológica se traduziu em benefício clínico evidente(98), e técnicas como miniaturização dos circuitos, com o objetivo de reduzir-se a hemodiluição e a necessidade de hemotransfusão, a condução de uma CEC normotérmica e a redução do contato do sangue com filtros e reservatórios são estratégias que devem ser adotadas, pois possuem impacto direto na ativação dos componentes da resposta inflamatória do sangue.

Diante dos fatores apresentados, a literatura ainda permanece com várias questões a serem elucidadas quanto às melhores estratégias farmacológicas e não-farmacológicas para minimizar a resposta inflamatória e a disfunção da microcirculação que acompanha a cirurgia cardíaca com CEC, e mais especificamente, ainda são insuficientes estudos sobre o comportamento da microcirculação na população pediátrica cianótica e acianótica, e quais os fatores que poderiam influenciá-la.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

O objetivo do trabalho foi estudar o comportamento da microcirculação sistêmica com o uso da LDF nos pacientes pediátricos com cardiopatia congênita durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC).

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Demonstrar a utilidade da LDF na avaliação não-invasiva da função endotelial dependente de endotélio durante a CEC em pacientes pediátricos.
2. Avaliar possíveis diferenças nos perfis microcirculatórios entre pacientes cianóticos e não-cianóticos.
3. Avaliar a correlação das alterações microcirculatórias observadas durante a cirurgia e, especialmente no período da CEC, com os marcadores clássicos de perfusão tecidual e de oxigenação.



## **4.METODOLOGIA**

### **4.1. DESENHO DO ESTUDO**

Estudo observacional transversal das alterações do fluxo e reatividade microvascular pela técnica de LDF em pacientes pediátricos durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, em centro de atenção à saúde no nível terciário. Uma amostra de conveniência de 100 pacientes foi incluída no estudo. Os pacientes foram avaliados no período compreendido entre 2014 e 2017. Os resultados foram analisados e apresentados no primeiro semestre de 2018. O estudo foi desenvolvido no centro cirúrgico do Instituto Nacional de Cardiologia (INC). O INC é referência nacional para o tratamento e pesquisa de doenças cardiovasculares e é o principal centro de tratamento de cardiopatia congênita infantil, realizando em torno de 280 procedimentos cirúrgicos pediátricos por ano.

### **4.2.SELEÇÃO DE PACIENTES**

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do hospital, e em acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, revisado em 2000, foram incluídos no estudo pacientes pediátricos de idade compreendida entre 1 mês e 9 anos, de ambos os sexos com diagnóstico de cardiopatia congênita cianótica e acianótica, que foram submetidas à cirurgia cardíaca eletiva corretiva ou paliativa com CEC. Os responsáveis ou tutores dos participantes foram informados da natureza do estudo e forneceram consentimento informado por escrito, o qual foi previamente aprovado pelo CEP do INC.

Não foram incluídos no protocolo de estudo os pacientes cujo responsável não tenha autorizado a participação, pacientes com instabilidade hemodinâmica definida por uma redução da pressão arterial sistólica associada à um quadro de hipoperfusão sistêmica com necessidade de suporte vasopressor (hipotensão em pediatria é definida por faixa etária e é pela redução da pressão arterial sistólica abaixo do quinto percentil do normal para a idade- ver tabela em anexo 1), em

curso de infecção ou sepse. Pacientes com idade inferior a um mês não foram incluídos no protocolo do estudo por pertencerem ao grupo de pacientes neonatais, que apresentam sistema cardiovascular, pulmonar, renal, hepático e imunológico imaturos comparados aos lactentes e crianças maiores, tornando esta população mais propensa a desenvolverem reação inflamatória de maior gravidade. Os pacientes acima de 9 anos foram excluídos do estudo para que fossem preservadas as características pré-puberais, evitando-se desta forma a influência hormonal sobre a microcirculação, mais especificamente no gênero feminino (99), visto que o estrogênio aumenta a expressão de eNOS, modulando de forma favorável a liberação de NO endotelial (100).

### **4.3. PROTOCOLO DO ESTUDO**

#### **4.3.1. Anestesia, preparo pré-operatório, condução e saída de CEC**

O estudo consistiu em avaliar o fluxo e reatividade microvascular durante a cirurgia cardíaca corretiva ou paliativa com CEC nos pacientes pediátricos com defeitos cardíacos congênitos, internados no INC. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados seguindo normatização do serviço. A técnica anestésica utilizada seguiu protocolo da rotina do Serviço de Anestesiologia do INC para a cirurgia infantil e consistiu em indução anestésica balanceada (venosa e inalatória) incluindo midazolam 0,2 mg/kg, fentanil 5-10 µg/kg, cisatracúrio 0,15 mg/kg, sevoflurano 5-7% em O<sub>2</sub> 100%, e manutenção da anestesia com sevoflurano 2% conforme tolerado, em oxigênio e ar em proporções de acordo com a patologia. Uma infusão de fentanil 5 µg/kg e cisatracúrio 2 µg/kg/min foi mantida durante todo o procedimento cirúrgico. Os pacientes foram ventilados em modo controlado a pressão, garantindo volumes correntes entre 6-8 ml/kg, pressão expiratória final positiva (PEEP) entre 3 a 5mmHg, e frequência respiratória compatível com a idade, com o objetivo de manter uma PaCO<sub>2</sub> entre 35-45 mmHg, e uma SpO<sub>2</sub> acima de 90% em pacientes acianóticos e acima de 75% em pacientes cianóticos. Uma pressão arterial invasiva e uma linha de infusão venosa central são obtidas após a indução anestésica e intubação orotraqueal. A sonda do monitor laser Doppler foi posicionada sobre a região cutânea da frente e presa por meio de esparadrapo, de

modo que não houvesse perda da leitura e de modo que a sonda não exercesse pressão excessiva e compressão dos pequenos vasos subjacentes. Os pacientes foram registrados no computador e informações como idade, sexo, dados antropométricos e tempo operatório foram anotados em folha de registro de dados.

Os parâmetros clínicos obtidos durante a cirurgia foram: pressão arterial média, frequência cardíaca, diurese, temperatura e fluxo de sangue da bomba durante a circulação extracorpórea também foram registrados. Antes da entrada em CEC, todos os pacientes receberam uma dose inicial de heparina na dose de 500 UI /kg IV, para atingir anticoagulação sistêmica com tempo de coagulação ativado (TCA) acima de 480 segundos. Durante a CEC, doses adicionais de midazolam e cisatracúrio foram administradas com o objetivo de garantir hipnose e imobilidade do paciente, além da infusão contínua de fentanil durante todo o ato cirúrgico. O fluxo da CEC é determinado pelo peso do paciente e temperatura; a CEC foi do tipo não-pulsátil em bomba de rolete e a temperatura do paciente durante a CEC permaneceu entre 28-34 °C. A solução de cardioplegia foi administrada após o pinçamento aórtico, e foi determinada de acordo com a escolha do cirurgião, tendo sido basicamente de dois tipos: solução sanguínea fria de cardioplegia ou Custodiol®. A escolha do oxigenador foi determinada por critérios de peso do paciente e foram da marca TERUMO® Capiiox FX 05 and FX 10. Os circuitos e reservatórios da CEC foram preenchidos com solução cristalóide, albumina em crianças abaixo de 10 kg, e concentrado de hemácias de acordo com o hematócrito desejado durante a condução da CEC. Durante a CEC, se a PAM fosse maior que 50 mmHg, utilizou-se infusão contínua de solução de nitroprussiato de sódio com o objetivo de manter-se uma PAM entre 50-60mmHg. O fluxo foi mantido de acordo com protocolos estandardizados baseados em dados antropométricos específicos para pacientes pediátricos (fluxo médio entre 100-200ml/kg/min). Uma infusão intravenosa de milrinona (bolus de 50µg/kg) é iniciada de rotina ao final da CEC, seguida de infusão contínua de 0,5 µg/kg/min. Para a saída de CEC normalmente é necessária a administração de drogas vasoativas, e consiste usualmente na utilização de adrenalina, milrinona ou noradrenalina; a escolha da terapia é determinada pelo anestesiolegista. A heparina foi totalmente antagonizada utilizando-se protamina na proporção 1:1, após a decanulação da aorta. A administração de hemocomponentes e/ou hemoderivados, foi realizada caso-a-caso, baseada em critérios clínicos e análises viscoelásticas do sangue.

Foram colhidos exames laboratoriais de rotina (gasometria arterial e venosa, dosagem de lactato) após a indução anestésica, logo após o início da CEC, antes da saída de CEC, antes da saída de sala operatória. Uma amostra de sangue de volume aproximado de 3 ml para a dosagem de TNF-alfa, interleucinas 1, 6, 8 e 10, foi colhida após a indução anestésica e outra após a saída CEC. De acordo com a Resolução CNS nº. 441, de 12 de maio de 2011, as amostras serão guardadas por um período de cinco anos para estudos complementares necessários (biorrepositório). O material será utilizado exclusivamente para as finalidades previstas no protocolo e no termo de consentimento e no final do estudo será descartado de acordo com protocolo operacional padrão do INC.

O fluxo da microcirculação foi avaliado em três momentos distintos em períodos de 20-30 minutos, registrando-se fluxo basal (BL) e seguido de registro de fluxo durante teste provocativo de resposta vasodilatadora pelo aquecimento da região cutânea subjacente - para eliciar hiperemia térmica (TH):

- 1ª. após a indução anestésica;
- 2ª. após 10-15 minutos do início da CEC;
- 3ª. ao final da cirurgia.

Os parâmetros foram transferidos para um banco de dados criado para cada paciente, para posterior correlação com os achados laboratoriais e microcirculatórios.

#### **4.4. ESTUDO E ANÁLISE DA MICROCIRCULAÇÃO**

##### **4.4.1. Fluxometria laser Doppler e avaliação da reatividade microvascular**

Um sistema de LDF de ponto único (comprimento de onda de 780 nm; Periflux 5001, Perimed AB, Järfälla, Suécia) foi utilizado para a avaliação contínua e não-invasiva das variações de fluxo microvascular dependentes de endotélio.

2A.



2B.

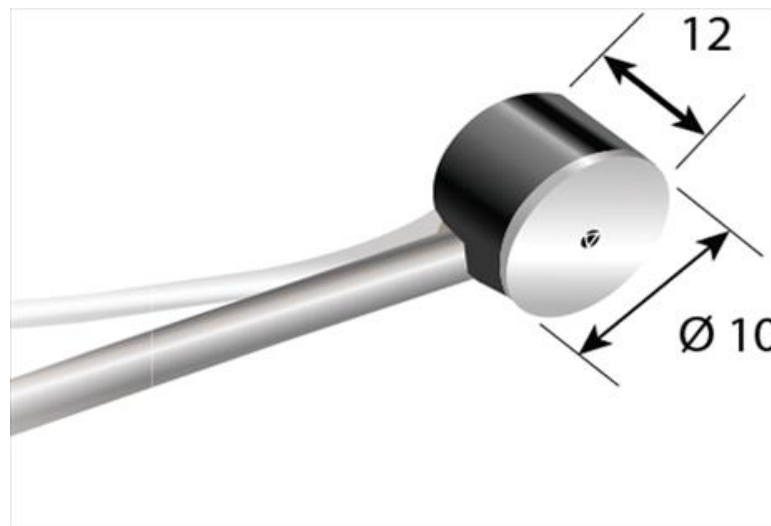


Figura 2. A- *Periflux System 5000*<sup>®</sup> - Sistema operacional de monitorização de perfusão Laser Doppler. (MONITOR), B- *Thermostatic Small Angled Probe* - SONDA termostática de leitura óptica.  
 Fonte: <https://www.perimed-instruments.com/products/periflux-system-5000-ldpm> <https://www.perimed-instruments.com/products/laser-doppler-probes> (2018).

O sinal luminoso emitido pelo laser Doppler penetra na pele e sofre reflexão pelas células em movimento nos microvasos superficiais, sendo esta reflexão proporcional ao número e velocidade das células sanguíneas em trânsito. De acordo com o princípio Doppler, ocorre uma mudança de frequência, gerando um sinal correlacionado de maneira linear com o fluxo de hemácias. O sinal é semi-quantitativo e expresso em unidades de perfusão de voltagem de saída (1 UP = 10 mV), de acordo com o consenso europeu (European Laser Doppler Users Groups,

London 1992). É possível acessar o fluxo sanguíneo sobre pequeno volume de tecido ( $1\text{mm}^3$ ) e permite uma coleta de dados em alta frequência (32 Hz- 32 registros por segundo), possuindo boa acurácia na detecção de rápidas variações do fluxo sanguíneo cutâneo(101). Os valores de perfusão são expressos em Unidades Arbitrárias de Perfusão (UAP) e são analisados utilizando o programa específico da Perisoft para Windows, versão 2.5.5 (Perimed AB, Järfälla, Suécia).

Como o sinal do Doppler não pode ser traduzido facilmente em valores absolutos de fluxo, as alterações de fluxo cutâneo são calculadas com relação ao fluxo basal. Os valores máximos de fluxo também são expressos sob a forma de condutância vascular cutânea (CVC), representada pela relação entre o fluxo máximo medido pelo laser Doppler e a pressão arterial média (mV/mmHg). Para efeitos comparativos, foram analisados o fluxo máximo em unidades arbitrárias de perfusão (UAP), a CVC máxima em UAP/mmHg e a área sob a curva definida de modo semi-automático(67).

O registro do fluxo em resposta ao aquecimento da sonda de luz laser (41-42°C) aplicada sobre a pele da testa dos pacientes foi monitorado durante um período mínimo de 20 minutos. O fluxo máximo obtido desta forma é considerado como a resposta vasodilatadora máxima obtida pelo protocolo de exame.

No presente estudo, o fluxo máximo em resposta à hiperemia térmica e a CVC dele derivada foram obtidos no platô do registro, fase em que a influência vasodilatadora dependente de endotélio é mais pronunciada. Foi calculada igualmente a área sob a curva de hiperemia térmica.

#### **4.5.METODOLOGIAS ESTATÍSTICAS**

A análise descritiva apresentou os resultados expressos pela média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apresentam distribuição normal (paramétrica) ou não, respectivamente, segundo o teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

A análise inferencial foi composta pelos seguintes testes:

a) teste de Tukey foi utilizado para comparação medidas da pressão arterial entre os grupos;

- b) teste de Friedman para análise estatística de P dos valores de lactato sérico, e teste de Dunn para comparações múltiplas entre os 3 momentos de observação;
- c) análise da variância (ANOVA) para medidas repetidas, juntamente com o teste de comparações múltiplas de Dunn, na análise repetida em cada grupo para verificar diferença da CVC nos diferentes momentos da cirurgia, e na comparação geral pareada entre os grupos AC e C;
- d) o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação individual de medidas pareadas dos momentos equivalentes, entre os dois grupos;
- e) para a análise pareada da porcentagem de aumento da CVC, foi utilizado o teste de Wilcoxon.
- f) análises de correlação foram realizadas com o teste de Pearson ou Spearman, quando apropriado.

O critério de determinação de significância foi o de 5%. A análise foi processada pelo programa estatístico *Prismversion 7.0 (GraphPad Software Inc. La Jolla, CA, USA)*.

## 5. RESULTADOS

Os pacientes foram separados e analisados em dois grupos: Acianóticos (AC) e Cianóticos (C). As tabelas 1 e 2 apresentam as características dos pacientes baseadas na idade, sexo, peso, tipo de cardiopatia e escore RACHS-1. Cem pacientes foram estudados: 61% (61 pacientes) no grupo AC, e 39% (39 pacientes) no grupo C. Sessenta e dois por cento (62%) dos pacientes era do sexo feminino (n= 38) e 38% do sexo masculino (n=23) no grupo AC, enquanto que 36% dos pacientes eram do sexo feminino (n=14) e 64% do sexo masculino (n=25) no grupo C (figura 1).

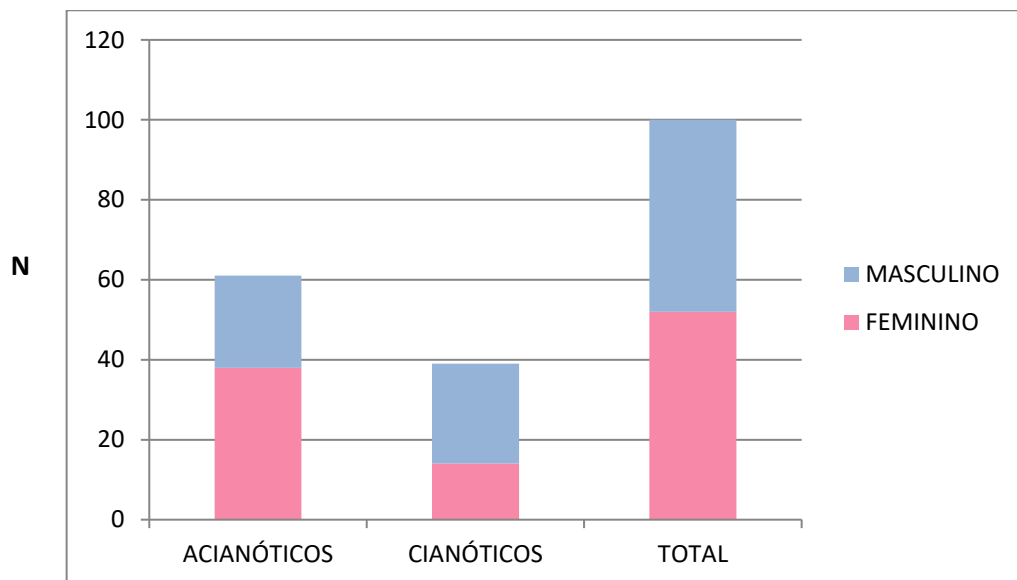


Figura 3 - Grupo Acianótico (AC) e Cianótico(C) divididos por sexo.



Tabela 2 - Características dos pacientes

PARÂMETROS	ACIANÓTICOS n=61 n (%)	CIANOTICOS n=39 n (%)	P Valor
Gênero	38 F (62%) 23M (38%)	14 F (36%) 25M (64%)	0,0137
Idade (meses)			
Todos -mediana +IIQ (Q1-Q3)	16 (8,5 - 60)	30 (13 - 60)	0,3142
1- 6 meses	11 (18%)	8 (20,5%)	
>6-12 meses	14 (23%)	0	
>12-24 meses	13 (21%)	7 (18%)	
>24-48 meses	4 (6,5%)	11 (28%)	
>48-108 meses	19 (31%)	13 (33,3%)	
Peso (Kg)			
Todos - mediana (IQ)	8 (5,75 - 16,9)	12 (8,5-16,7)	0,3701
<8 Kg	31 (51%)	9 (23%)	
8-16 Kg	15 (24,5%)	20 (51,3)	
>16 Kg	15 (24,5%)	10 (25,6%)	
Tipo de cardiopatia (%)			
Tetralogia de Fallot	-	20 (51,2%)	
Defeito do septo AV parcial ou total	17 (27,9%)	-	
TGA	-	5 (12,8%)	
CIV simples	15 (24,6%)	-	
Atresia pulmonar	-	3 (7,6%)	
CIA -OS	4 (6,5%)	-	
Atresia tricúspide	-	2 (5,1%)	
CIV residual	2 (3,2%)	-	
DVSVD	-	2 (5,1%)	
ALCAPA	1 (1,6%)	-	
Anomalia de Ebstein	-	1 (2,5%)	
Truncus arteriosus	1 (1,6%)	-	
Interrupção do arco aórtico	1 (1,6%)	-	
DATVP(>30 dias)	1 (1,6%)	-	
Lesões mistas	19 (31%)	6 (15,4%)	

---

**RACHS-1 SCORE**

N (%)		
Risco 1	4 (6,5%)	-
Risco 2	29 (47,5%)	24 (58,97%)
Risco 3	26 (42,63%)	6 (15,38%)
Risco 4	2 (3,27%)	9 (23,07%)

---

Os valores que não seguiram distribuição Gaussiana após o teste de normalidade de Shapiro Wilk, são apresentados como medianas e intervalos interquartis IIQ (Q1-Q3 25-75%). Os valores de P foram estimados usando teste de Mann-Whitney. O gênero foi analisado usando o teste exato de Fisher (qui quadrado). Valores de P em negrito denotam diferença estatisticamente significativa.

CIV, comunicação interventricular; CIA OS, comunicação interatrial tipo *Ostium secundum*; ALCAPA, *anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery*- origem anômala da artéria coronariana esquerda a partir da artéria pulmonar; DATVP, drenagem anômala total das veias pulmonares; TGA, transposição das grandes artérias; DVSVD, dupla via de saída de ventrículo direito; RACHS-1 score (ANEXO 2) *Risk assessment for congenital heart surgery* - Categoria de avaliação de risco em cirurgia para cardiopatia congênita (102).

A idade mediana foi de 16 e 30 meses nos grupos AC e C respectivamente, com valor médio de 33,36 meses (SD+/-32,9) e 38,05 (SD+/- 30,4). A análise do escore RACHS-1 evidenciou a maioria dos pacientes em uma categoria de risco 2: 29 pacientes do grupo AC (47,54%) e 24 do grupo C (59%). Idade e peso não foram estatisticamente diferentes entre os grupos AC e C ( $P > 0,05$ ).

Características relativas à CEC estão expostas na tabela 3, e incluem os tempos de CEC e pinçamento aórtico, temperatura central e fluxo durante a CEC. A temperatura mediana durante a CEC foi de 33°C (IQ<sup>25-75</sup> 32- 34) e 32°C (IQ<sup>25-75</sup> 30 - 33) para os grupos AC e C, respectivamente, sem significância estatística ( $P = 0,1448$ ). O fluxo mediano na CEC foi de 150 ml/kg/min (IQ<sup>25-75</sup> 110 -150) - AC e 125 ml/kg/min (IQ<sup>25-75</sup> 100-150 ) - C, sem significância estatística. Os tempos de CEC e pinçamento aórtico foram maiores no grupo C ( $P = 0,0032$  e  $0,0058$  - respectivamente) refletindo correções cirúrgicas mais complexas nesta população.

Tabela 3 - Características da CEC

Variáveis	Média (+/-DP)	Min	Q1	Mediana	Q3	Máx	P
Temperatura (°C)							0,1448
AC	32,27 (2,09)	24	32	33	34	35,5	
C	31,68 (2,41)	27	30	32	33	36,8	
Fluxo CEC (ml/kg/min)							0,2268
AC	139,8 (34,52)	60	110	150	150	200	
C	131,7 (40)	70	100	125	150	250	
Tempo CEC (min)							0,0032
AC	90,26 (39,33)	20	67,5	85	104,5	228	
C	115,3 (42,28)	25	85	106	135	235	
Tempo XClamp Ao (min)							0,0058
AC	69,08 (31,33)	18	47	65	83	192	
C	89 (36,99)	20	63,5	77	116	188	

Os resultados da tabela 3 são apresentados como médias +/- desvio padrão (DP) e medianas e intervalos interquartis IIQ (Q1-Q3 25-75%), após o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Valores de  $P < 0,05$  denotam diferença estatisticamente significativa. Os valores de P foram estimados utilizando o teste U de Mann-Whitney. AC, acianóticos; C, cianóticos; CEC, circulação extracorpórea; XClampAo, pinçamento aórtico.

As pressões arteriais médias (PAM) foram registradas durante a cirurgia e são exibidas na tabela 4. A análise de medidas repetidas com ANOVA one-way mostrou que as medidas de PAM no grupo AC durante o período basal (BL) da CEC foram mais baixas quando comparadas com os demais momentos, como mostra a figura 2. Uma diferença estatisticamente significativa foi observada em testes de comparações múltiplas nas medidas de PAM do grupo AC, e é apresentada a seguir: BL-PI vs. BL-CEC = 58,33 vs 50,54 mmHg [dif. média 7,78 (95% CI 2,03 a 13,55) - P 0,0025], TH-PI vs .BL-CEC = 56,3 vs 50,54 [dif. média 5,76 (95%CI 0,41 a 11,11)- P 0,0275], BL-CEC vs TH-CEC = 50,54 vs 54,55 [dif. média. -4,01 (95%CI -7,57 a -0,44) P 0,0187], BL-CEC vs BL-F = 50,54 vs 55,8 [dif. média. -5,26 (95%CI -9,90 a -0,61) P 0,0175], e BL-CEC vs. TH-F = 50,54 vs 57,01 [dif. média -6,47 (95%CI -11,11 a -1,834) - P 0,0016].

A figura 2 mostra a média das pressões arteriais no total de pacientes (N=100) e compara o período pós-indução anestésica (PI), o período da CEC (CEC) e o período pós-CEC ou final (F). Pode-se observar uma redução da PAM no momento da CEC quando comparado aos demais períodos cirúrgicos.

Tabela 4 - Registro das pressões arteriais médias (PAM)

Variáveis	Média (+/-DP)	P
PAM AC (mmHg)		0,0002
BL-PI	58 (12)	
TH-PI	56 (11)	
BL-CEC	50 (8)	
TH-CEC	54 (7)	
BL-F	56 (10)	
TH-F	57(8)	
PAM C (mmHg)		0,038
BL-PI	59 (8)	
TH-PI	56 (10)	
BL-CEC	52 (9)	
TH-CEC	55 (9)	
BL-F	56 (8)	
TH-F	56 (8)	

Os resultados de PAM são apresentados como médias +/- desvio padrão (DP). Valores de  $P < 0,05$  denotam diferença estatisticamente significativa. Os valores de P foram estimados utilizando o teste U de Mann-Whitney. PAM, pressão arterial média; BL-PI, fluxo basal pós-indução; TH-PI, hiperemia térmica pós indução; BL- CEC, fluxo basal na CEC; TH-CEC, hiperemia térmica na CEC; BL-F, basal final; TH-F hiperemia térmica final.

No grupo C, a análise da PAM demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre BL-PI vs BL-CEC 58,76 vs 52,24 [dif. média 6,51 ( 95% CI 0,48 a 12,55) P 0,027], indicando uma redução da PAM logo após o início da CEC, que foi considerada estatisticamente significativa comparada às medidas iniciais basais registradas após a indução anestésica (figura 3). Na comparação pareada das

medidas de PAM entre os grupos AC e C não foi verificada diferença significativa (figura 4).

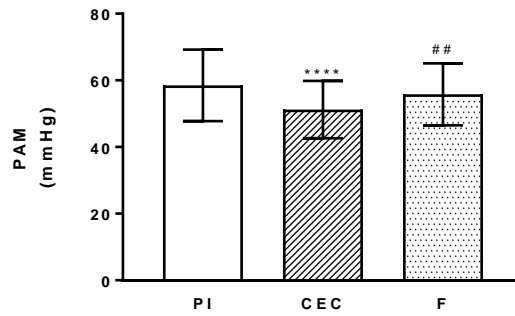


Figura 4 - Valores de PAM compreendendo o total de pacientes (N=100). Os valores são expressos em médias e desvio-padrão. Foi utilizado o teste de Tukey para múltiplas comparações. PI, pós-indução; CEC, circulação extracorpórea; F, final. \*\*\*\* $P < 0,0001$  comparado à PI. ## $P < 0,001$  comparado à CEC.

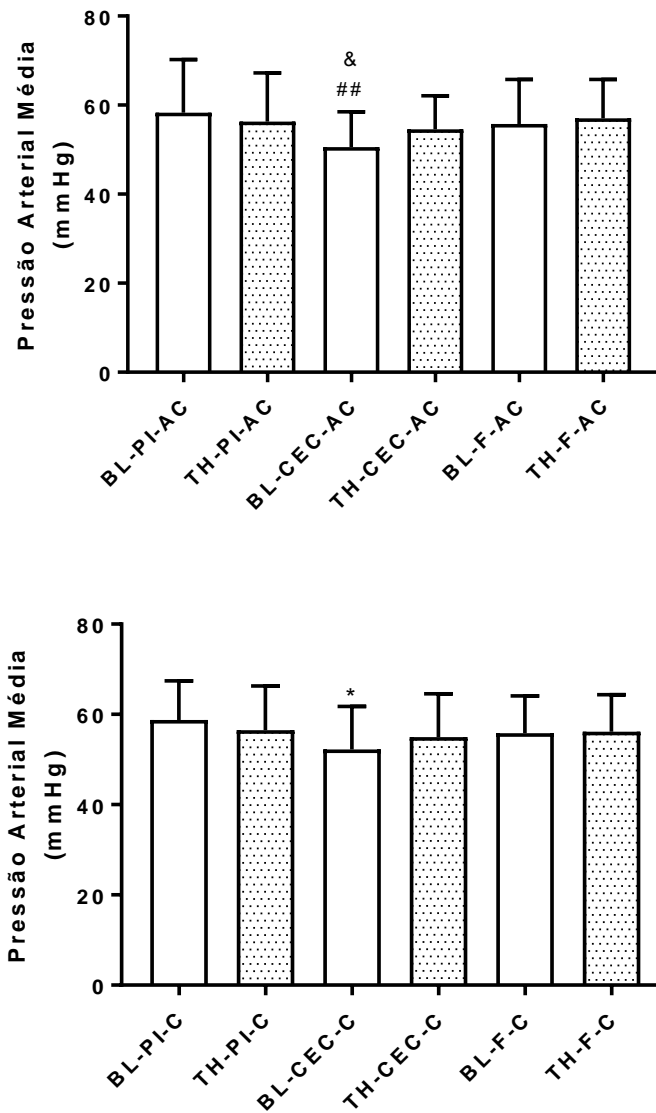


Figura 5 - Valores de PAM expressos em gráficos separados dos grupos AC e C. As medidas são expressas em médias e desvio-padrão. Foi utilizado o teste de Tukey para múltiplas comparações. AC, acianóticos; C, cianóticos. PI, pós-indução anestésica; CEC, circulação extracorpórea; F final. BL, basal; TH, hiperemia térmica. &P<0.05 comparado a TH-PI-AC, TH-CEC-AC e BL-F-AC, ##P<0.01 comparado a BL-PI-AC e TH-F-AC. \*P<0.05 comparado a BL-PI-C.

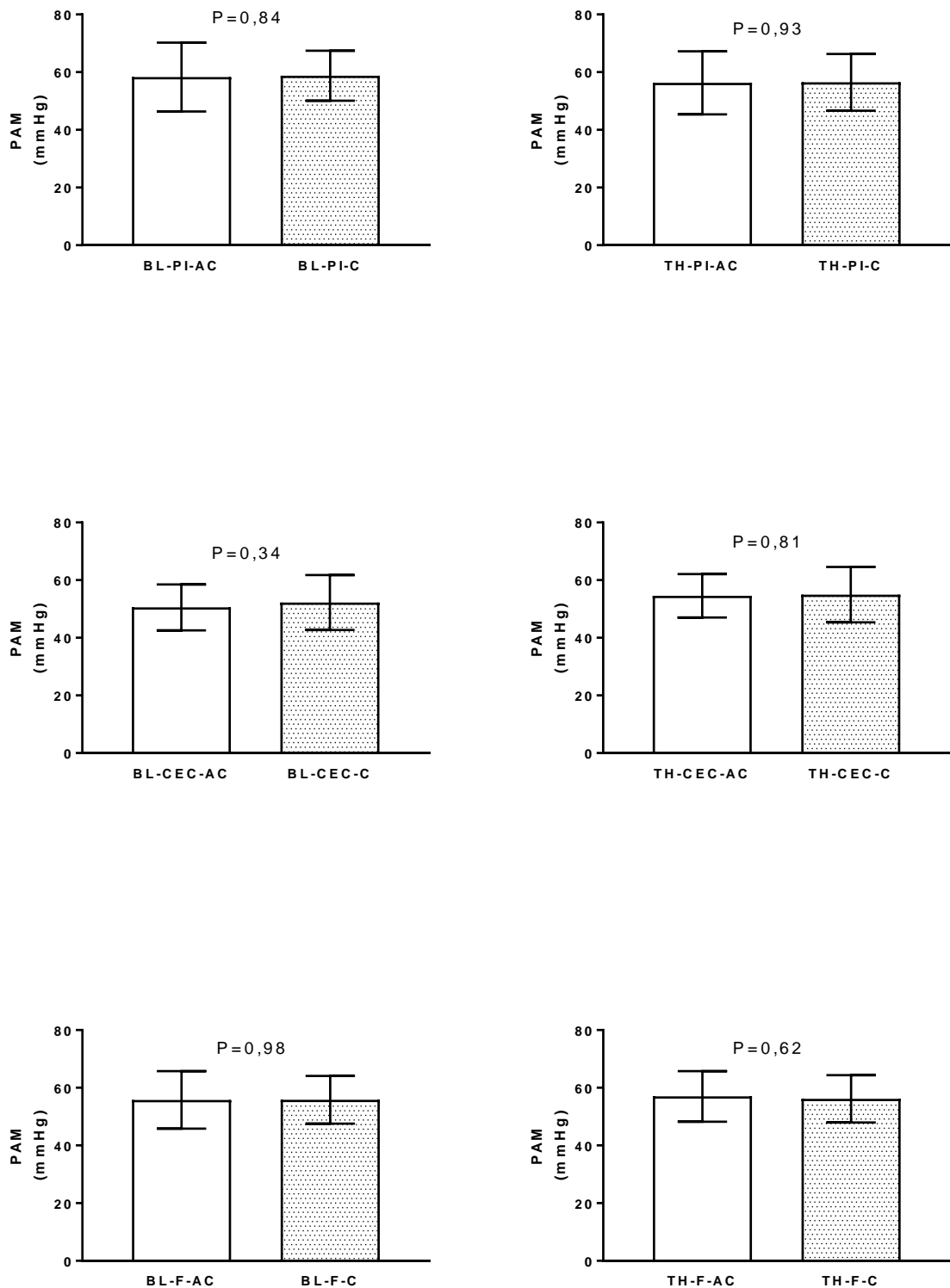


Figura 6 - Comparações de gráficos de PAM entre os grupos AC e C. A análise da PAM entre os grupos de cianóticos e acianóticos não mostrou diferença estatisticamente significativa nos momentos equivalentes da cirurgia. Os valores de P foram analisados utilizando ONE WAY ANOVA, teste de comparações múltiplas de Tukey e são apresentados como média e desvio padrão (DP). AC, acianóticos; C, cianóticos; PI, pós-indução anestésica; CEC, circulação extracorpórea; F, final. BL, fluxo basal; TH, hiperemia térmica.

As medidas de lactato sérico basais foram baixas nos dois grupos na primeira amostra coletada logo após a indução anestésica (PI), e a diferença entre os níveis medidos durante a CEC (CEC) e ao final (F) foi considerada estatisticamente significativa ( $P < 0,0001$ ).

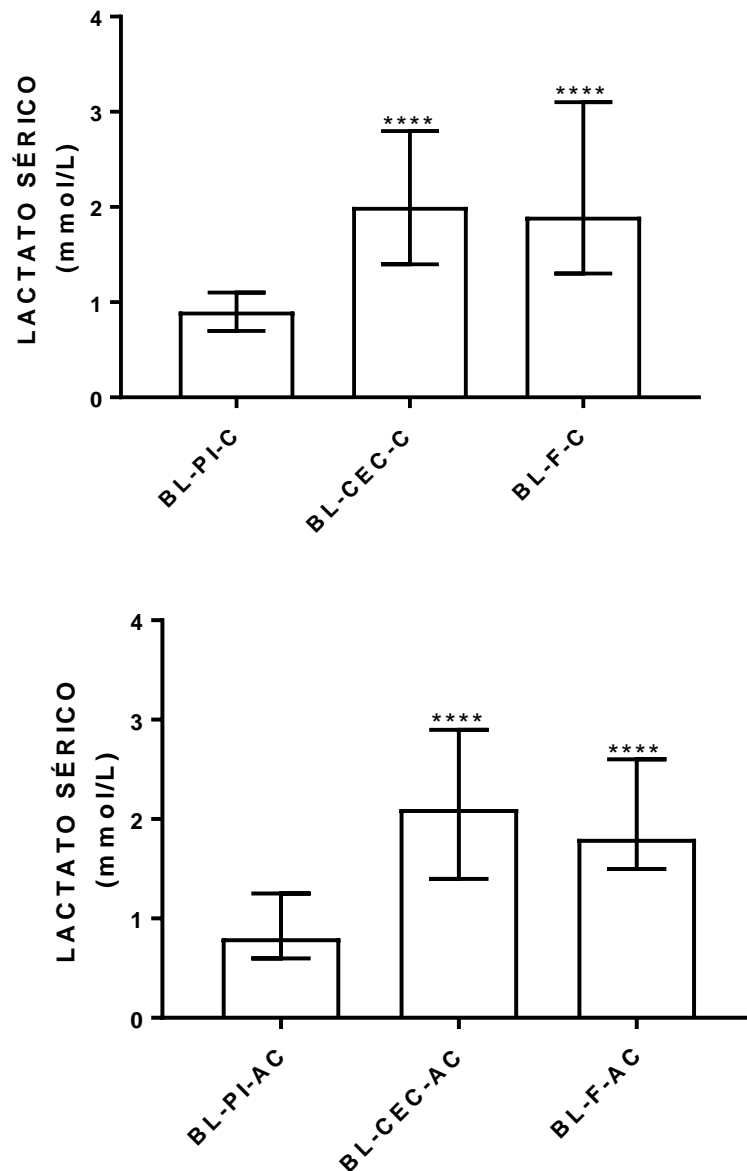


Figura 7 - Dosagens de lactato sérico em mmol/L dos grupos C e AC. Os resultados são apresentados como medianas e intervalos interquartis IIQ (Q1-Q3 25-75%). C cianóticos; AC, acianóticos; BL fluxo basal; CEC, circulação extracorpórea; F, final. \*\*\*\* $P < 0.001$  quando comparado a BL-PI.



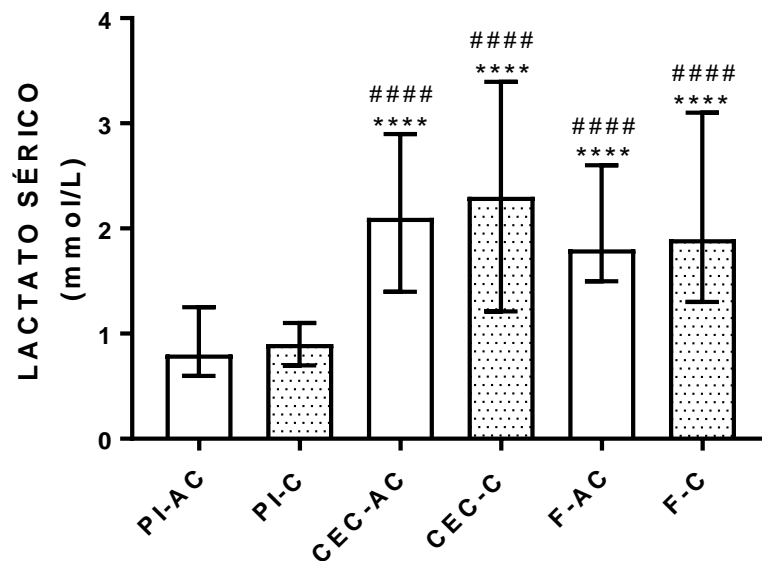


Figura 8 - Comparação dos valores de lactato entre AC e C nos momentos PI, CEC e F. Os resultados são apresentados como medianas e intervalos interquartis IIQ (Q1-Q3 25-75%). C = cianóticos; AC = acianóticos; BL = fluxo basal; CEC = circulação extracorpórea; F = final. P = valores foram estimados usando o teste deKruskal-Wallis. \*\*\*\*P< 0.001 comparado a BL-PI-AC. \*\*\*\*P <0.001 comparado a BL-PI-C

Os valores iniciais de lactato sérico foram mais baixos em ambos os grupos na primeira amostra colhida após a indução anestésica (PI), e a diferença foi considerada estatisticamente significativa ( $P < 0,0001$ ) das medidas obtidas durante e após a CEC. Os dados de lactato sérico foram analisados com o teste de comparações múltiplas de Dunn, e apresentaram uma tendência similar entre os grupos AC e C (Figura6).

A figura 9 mostra análise de CVC do grupo AC. Foi observada diferença significativa dos momentos TH em relação às medidas de CVC basais (BL): TH-P I ( $P < 0,0001$ ), TH-CEC ( $p < 0,01$ ) e TH-F ( $P < 0,0001$ ). BL-F foi superior comparada à BL-PI e BL-CEC ( $P < 0,001$ ). Durante a CEC houve uma atenuação da resposta vasodilatadora como pode ser visto nas diferenças entre os momentos de TH; a CVC ficou reduzida durante o período TH-CEC, comparada aos períodos TH-PI e TH-F, no grupo AC ( $P < 0,0001$ ), indicando uma resposta vasodilatadora reduzida durante a CEC no grupo AC, esta atenuação tendeu à normalização após a saída de CEC.

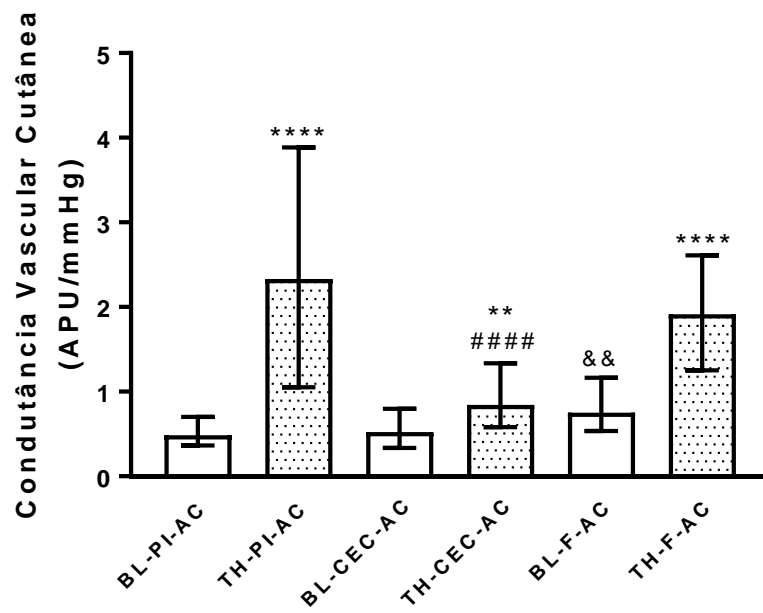


Figura 9 - CVC no grupo AC. Os dados são apresentados como medianas e intervalos interquartis IIQ (Q1-Q3 25-75%). Valores de P foram calculados usando ONE WAY ANOVA, seguido do teste Dunn para múltiplas comparações. AC, acianóticos; PI, pós-indução anestésica; CEC, circulação extracorpórea; F, final. BL, fluxo basal; TH, hiperemia térmica.

\*\*P<0,01;\*\*\*\*P<0,0001 comparado aos valores BL,

####P<0,0001 comparado a TH-PI e TH-F, &&P<0,001 comparado a BL-PI e BL-CEC

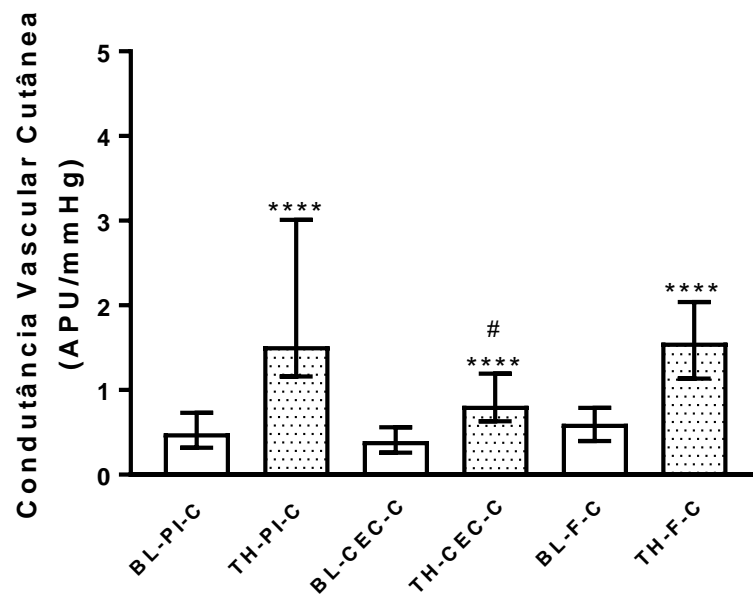


Figura 10 - CVC no grupo C. Os dados são apresentados como medianas e intervalos interquartis (Q1-Q3 25-75%). Valores de P foram calculados usando ONE WAY ANOVA, seguido do teste Dunn para múltiplas comparações. C, cianóticos; PI, pós-indução anestésica; CEC, circulação extracorpórea; F, final. BL, fluxo basal; TH, hiperemia térmica.

\*\*\*\* $P < 0,0001$  comparado aos valores BL, # $P < 0,05$  comparado a TH-PI e TH-F.

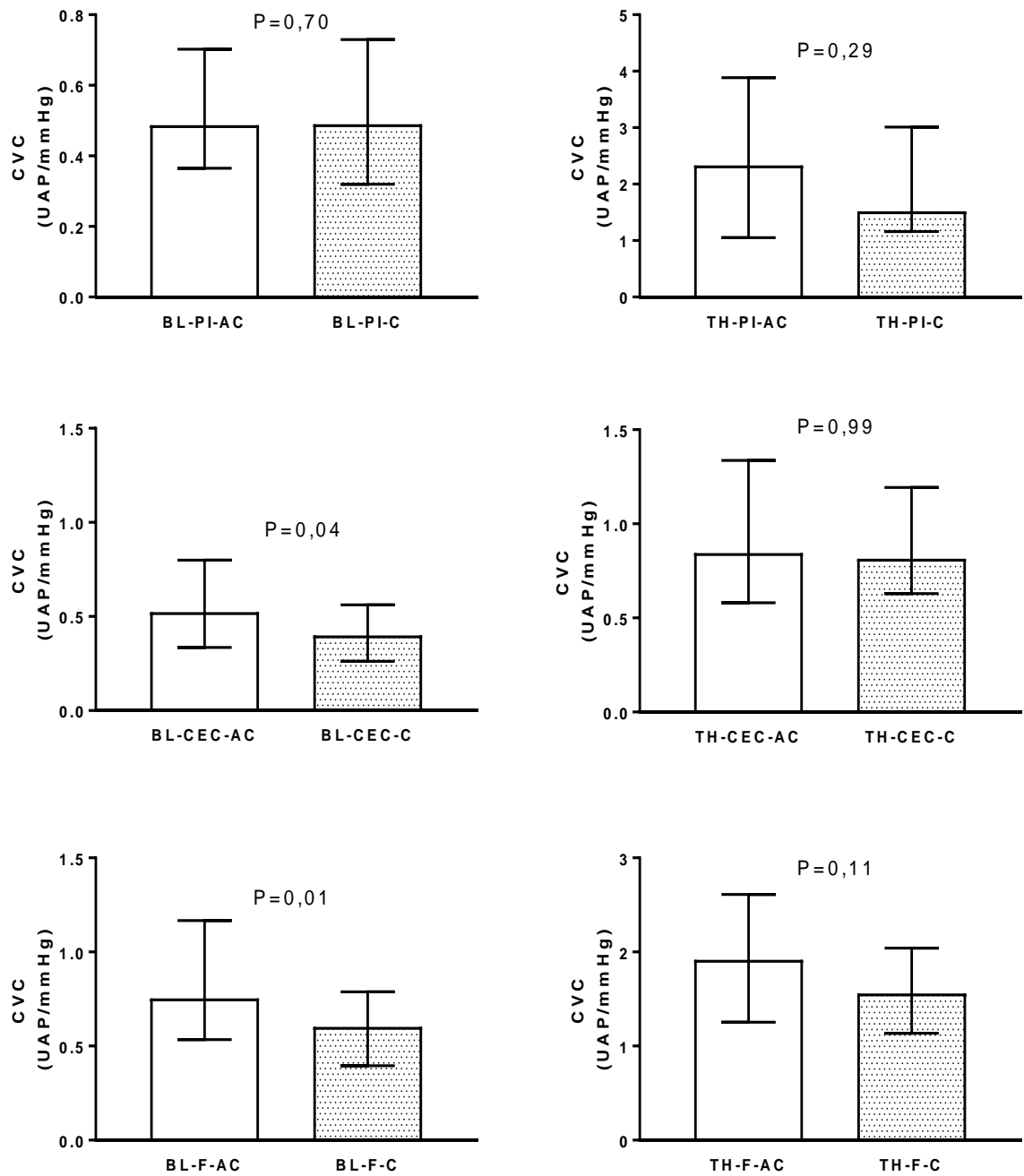


Figura 11 - Comparações dos valores de CVC entre os grupos AC e C. Os gráficos mostram valores de P para cada momento (PI, CEC, F). Para a comparação foi utilizado o teste de Mann Whitney. Os resultados são apresentados como medianas e intervalos interquartis IIQ (Q1-Q3 25-75%). AC, acianóticos; C, cianóticos; PI, pós- indução anestésica; CEC, circulação extracorpórea; F, final. BL, fluxo basal; TH, hiperemia térmica.

A análise de CVC do grupo C (figura 10) demonstrou uma diferença entre os momentos TH dos momentos BL ( $P < 0.0001$ ), indicando uma resposta vasodilatadora preservada. A CVC do período TH-CEC apresentou atenuação quando comparada aos períodos pós-indução e final.

A figura 11 mostra a análise pareada entre os dois grupos AC e C de cada período de medição da CVC. Análise pareada intergrupo dos diferentes momentos mostrou uma diferença entre os grupos AC e C durante as medidas basais na CEC e final (F). Esta diferença foi considerada estatisticamente significativa ( $P < 0,05$ ), e demonstra que valores de CVC durante o fluxo basal são mais baixos nos pacientes do grupo C durante e após a CEC, diferença que não foi reproduzida quando aplicado o estímulo térmico.

Expresso em medidas de CVC, o fluxo basal microvascular mediano dos pacientes do grupo AC e C podem ser apresentados da seguinte forma:

- após a indução anestésica (PI): [0,48 (0,36-0,70) APU/mmHg e 0,49 (0,32-0,73) APU/mmHg, respectivamente;  $P > 0,05$ ];
- durante a CEC (CEC): [0,52 (0,33-0,80) APU/mmHg e 0,40 (0,26-0,56) APU/mmHg, respectivamente;  $P < 0,05$ ];
- após o término da CEC (F): [0,75 (0,53-1,17) APU/mmHg e 0,60 (0,40-0,79) APU/mmHg, respectivamente;  $P < 0,05$ ].

Na figura 12 podemos verificar o percentual de vasodilatação, expresso pelo aumento máximo na CVC induzida pela hiperemia térmica, nos dois grupos de pacientes durante os períodos de avaliação. Nos pacientes AC, a vasodilatação máxima, expresso em medianas e intervalo IQ, induzida pela TH foram:

- após a indução anestésica = 313% (171-604%);
- durante a CEC = 74% (9-156%) ( $P < 0,0001$ );
- após o término da CEC = 123% (34-227%), apresentando uma recuperação parcial, porém ainda reduzida quando comparada aos valores iniciais ( $P < 0,0001$ ).

Nos pacientes C, os aumentos máximos de CVC induzidos pela TH foram:

- após a indução anestésica = 197% (86-485%) também foram reduzidos;
- durante a CEC = 120% (43-183%)  $P = 0,0037$ ;
- após o término da CEC = 163% (62-310%), apresentando uma recuperação parcial, no entanto, com valores inferiores aos iniciais ( $P = 0,0372$ ).

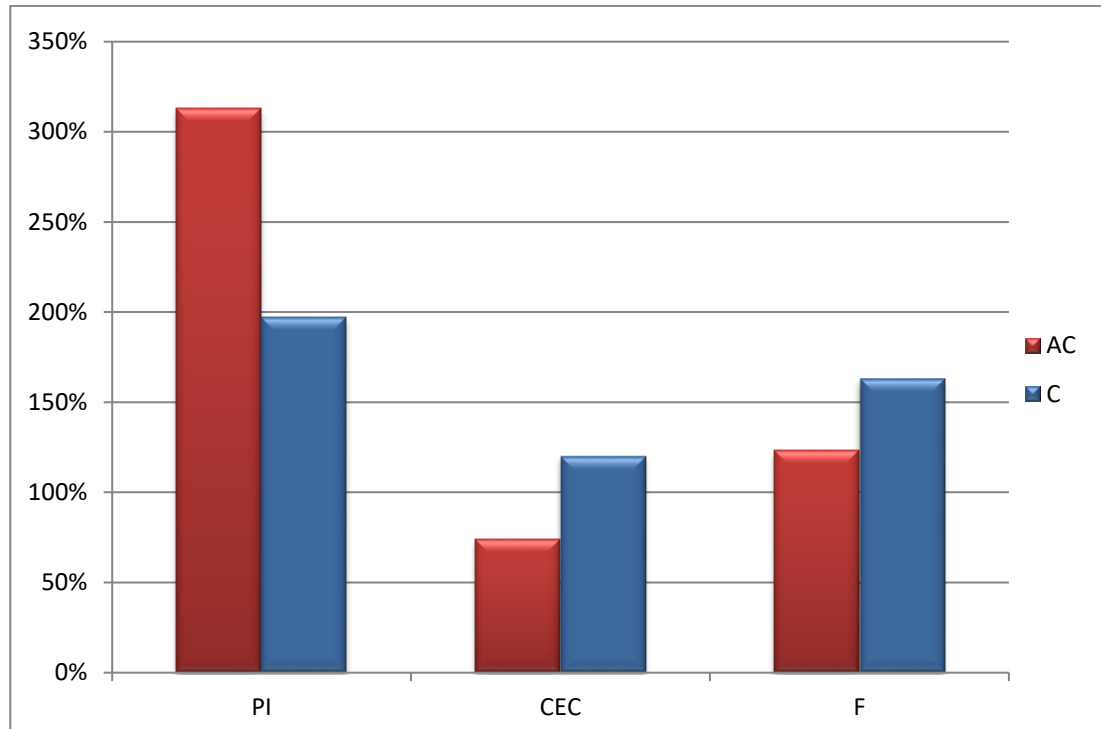


Figura 12. Percentuais de aumento de CVC - vasodilatação máxima. Gráficos expressos em medianas. AC, acianóticos; C, cianóticos; PI, pós-indução; CEC, circulação extracorpórea; F, final.

Finalmente, no grupo AC, os valores basais de CVC após o término da CEC [0,75 (0,53-1,17) APU/mmHg] foram mais altos do que os valores observados após a indução anestésica [0,49 (0,36-0,70) APU/mmHg;  $P=0,0016$ ] ou durante a CEC [0,52 (0,33-0,80) APU/mmHg;  $P=0,0013$ ].

Foram realizadas análises de correlação entre CVC e parâmetros hemodinâmicos, lactato, SvO<sub>2</sub>, hematócrito (Ht) e temperatura com o teste de Spearman e grau de correlação Rho.

Nos pacientes cianóticos foi observada correlação positiva média entre o fluxo da CEC (ml/kg/min) e as medidas de CVC durante e após a CEC (Spearman Rho durante CEC= 0,571; após CEC = 0,495,  $P<0,001$ ). O tempo de CEC e tempo de pinçamento aórtico não tiveram influência significativa sobre a CVC após a saída de CEC ( $P>0,05$ ). Não foi observada correlação entre a temperatura durante a CEC e a CVC ( $P>0,05$ ). Não houve correlação entre valores de Ht, lactato e SvO<sub>2</sub> não com as medidas de CVC durante os tempos de avaliação PI, CEC e F ( $P>0,05$ ). As avaliações de correlação entre a PAM com as medidas de fluxo microvascular apresentaram dados inconclusivos.

Nos pacientes acianóticos o fluxo da CEC não se correlacionou com as medidas de CVC durante e após a CEC ( $P>0,05$ ), assim como o tempo de CEC e o tempo de pinçamento aórtico não mostraram influência significativa sobre a CVC ( $P>0,05$ ). Análises de SvO<sub>2</sub>, lactato, Ht, temperatura não apresentaram correlação com as medidas de CVC, nos tempos de avaliação PI, CEC e F ( $P>0,05$ ). As análises de correlação da PAM com as medidas de fluxo microvascular, nos pacientes acianóticos, foram inconclusivas até o momento.

## 6. DISCUSSÃO

Este estudo teve o objetivo de avaliar os efeitos da CEC na perfusão microvascular sistêmica dos pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC em hipotermia leve a moderada.

Na nossa instituição, são realizadas cerca de 280 cirurgias cardíacas pediátricas por ano, e cerca de 60% dos pacientes são lactentes e pré-escolares. A maioria das cirurgias realizadas são correções de Tetralogia de Fallot, correção do defeito do septo átrio-ventricular total ou parcial, defeito do septo atrial tipo *Ostium secundum*, defeito do septo ventricular e transposição dos grandes vasos da base. Cinquenta por cento das cirurgias cardíacas pediátricas realizadas no INC estão categorizadas na escala de complexidade *RACHS-1* entre 1 e 3, indicando uma complexidade mediana a baixa dos procedimentos cirúrgicos realizados nesta instituição.

A manutenção dos parâmetros macrohemodinâmicos globais e da oxigenação em condições adequadas, está associada geralmente a uma perfusão normal da microcirculação e oxigenação tecidual (103); este conceito é conhecido como Coerência Hemodinâmica (CH). Durante períodos de hipoperfusão e reperfusão, inflamação sistêmica, infecção ou alterações metabólicas, espécies reativas de oxigênio são produzidas e causam disfunção endotelial, lesão do glicocálix, perda das respostas miogênicas e finalmente perda da regulação da microcirculação (57). Estas alterações do perfil microcirculatório podem persistir a despeito da normalização dos parâmetros macrocirculatórios globais, e estão associados com hipóxia tecidual (104), disfunção celular e aumento dos níveis de lactato sérico(104,105).

A disfunção endotelial é um processo sistêmico, e a avaliação da microcirculação cutânea pode ser utilizada como método de avaliação da função endotelial generalizada (115). Utilizando a LDPM, os resultados do presente estudo demonstraram que a reatividade microvascular estava preservada, porém atenuada, durante a CEC. Uma observação digna de nota, foi que a avaliação da resposta vasodilatadora microvascular sistêmica pôde ser acessada durante estados não-fisiológicos de perfusão, como os que ocorrem durante a CEC não-pulsátil, em hipotermia leve a moderada.



A ressuscitação baseada na administração de fluidos e sangue em associação à administração de drogas vasoativas, é rotineiramente empregada na prática médica com o objetivo de otimizar a oferta de oxigênio aos tecidos, no entanto, nem sempre a ressuscitação da microcirculação ocorre de maneira linear aos parâmetros macrocirculatórios globais, levando à perpetuação do estado de hipóxia tecidual e celular. Para que a perfusão tecidual seja restabelecida é necessário que haja integridade de fatores humorais locais, neurais e do endotélio vascular, para ocorrer a regulação e compensação da microcirculação. Portanto, ter como principal objetivo a compensação das variáveis macrocirculatórias sistêmicas não é uma garantia de uma adequação da perfusão tecidual. Neste contexto, um método de avaliação direta e em tempo real da microcirculação seria fundamental para guiar a terapia, reduzindo o tempo de hipóxia tecidual (106).

A CEC está associada à inflamação sistêmica em adultos e crianças e varia em intensidade, gerando maior morbidade pós-operatória dependendo de fatores como idade, duração da CEC, contato do sangue com os materiais que compõem o circuito, inadequação do fluxo e pressão durante a CEC, temperatura e complexidade do procedimento cardíaco (18).

O cenário de alterações da microcirculação e perda da coerência hemodinâmica em pacientes com sepse pode ser aplicado nos pacientes durante cirurgia cardíaca com CEC, uma vez que esta gera uma resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e disfunção endotelial (107) ocasionado pelo contato do sangue com superfícies artificiais dos circuitos da CEC e dano oxidativo como já mencionado anteriormente (18). Ao mesmo tempo, os circuitos, membranas oxigenadoras e filtros absorvem elementos vitais antioxidantes, especificamente o selênio e o zinco, que atuam como co-fatores de controle e sinalização redox, propagam o distúrbio oxidativo generalizado e perpetuam a disfunção endotelial sistêmica, peroxidação lipídica, dano oxidativo protéico com lesão celular irreversível (108). O stress oxidativo estimula a expressão de fatores teciduais e moléculas de adesão celular na superfície das plaquetas e das células endoteliais, promovendo a adesão dos leucócitos ao endotélio e formação de micro-trombos por mecanismos independentes da redução de NO, contribuindo para uma redução da perfusão tecidual (109).

A perda da coerência hemodinâmica pode ser identificada em pacientes com choque séptico, onde se observa uma incapacidade de recrutamento da

microcirculação a despeito da ressuscitação macrocirculatória (110). Estas alterações parecem ter mecanismo fisiopatológico comum e se apresentam de forma generalizada podendo ser visualizadas em vísceras, como o intestino, na pele, músculo, língua, coração e cérebro (111). Estas alterações microcirculatórias foram associadas a um pior prognóstico e aumento da mortalidade nos pacientes com sepse grave (36,112).

O comprometimento da microcirculação sistêmica é reconhecido no contexto da cirurgia cardíaca com CEC, enfatizando-se, portanto, a importância de um fluxo microcirculatório adequado e perfusão orgânica preservada para a manutenção da oxigenação tecidual (1). A disfunção endotelial é um processo sistêmico que ocorre como consequência de uma resposta inflamatória, e pode ser acessada na pele utilizando monitores de perfusão tecidual como a LDPM(66,107).

A LDPM mede a perfusão microvascular, que está relacionada à concentração e velocidade das hemácias. O método afere a perfusão microvascular acoplada a vários testes de reatividade endotelial, como por exemplo a hiperemia por aquecimento local ou em inglês *-local thermal hyperemia* (LTH)(113). A LDPM possui uma alta resolução temporal, o que a torna extremamente útil no monitoramento das alterações da perfusão tecidual, incluindo as que ocorrem como resultado de variações do débito cardíaco, alterações vasomotoras e variações na concentração das hemácias. (65). A resposta vasodilatadora elicitada pelos testes provocativos acessa a função e reatividade microvascular, que consiste em uma resposta bifásica, com um pico inicial mediado por um peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) dependente de reflexo axonal de nervos sensoriais, e uma fase de platô subsequente, mediada primariamente por substâncias produzidas pelo endotélio vascular como o NO e fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (EDHF)(68).

A estimulação térmica local sobre a pele, provoca a ativação dos receptores TPRV1 (receptores vanilóides-1) localizados nos nervos sensoriais locais. Estes receptores estimulam a liberação de neurotransmissores, como CGRP, substância P, e outros. Agindo sobre as células endoteliais, estes neurotransmissores estão envolvidos na ativação da adenilato ciclase (AC) que leva à produção de adenina monofosfato cíclico (cAMP), que por sua vez, nas células endoteliais estimula a enzima óxido nítrico sintetase endotelial (e NOS) para produzir NO. O NO difundido-separa o interior das células musculares lisas e ativa a guanilato ciclase solúvel

(sGC) que cliva a guanosina trifosfato (GTM) à guanosina monofosfato cíclico (cGMP) e ativa a proteína quinase G, reduzindo a concentração de cálcio citoplasmático causando relaxamento da célula muscular lisa e conseqüente vasodilatação (114).

Há de se salientar algumas características fisiológicas envolvidas na manutenção do equilíbrio da oferta de oxigênio aos tecidos em pacientes com hipoxemia crônica, como o caso de pacientes com cardiopatia cianótica. Mecanismos adaptativos que ocorrem neste grupo de pacientes devido à hipoxemia crônica, pelo aumento da liberação de NO pelas células endoteliais, levam a uma melhora da perfusão microvascular (116); associado a isso, as hemácias podem regular a distribuição e fluxo sanguíneo local através da liberação de ATP e NO em condições de hipóxia tecidual, causando vasodilatação (117). O conceito de vasodilatação induzida por aumento do fluxo sanguíneo é amplamente conhecido, com a denominação em inglês *Flow Mediated Dilation– FMD* (118). A viscosidade sanguínea tem influência direta sobre taxa e estresse de cisalhamento do sangue sobre o endotélio vascular (119). Diversos estudos (120,121) demonstraram que o aumento da viscosidade sanguínea causado por hematócritos elevados ocasiona um maior estresse de cisalhamento sobre o endotélio vascular, levando à vasodilatação mediada pelo NO e melhora da perfusão tecidual. Portanto, o grau de vasodilatação está diretamente relacionado ao grau de estresse de cisalhamento sobre a parede do endotélio vascular (122). Esta correlação tem especial importância como mecanismo adaptativo em promover vasodilatação em pacientes com elevação crônica da viscosidade sanguínea, devido à eritrocitose secundária à hipoxemia crônica, como ocorre nos pacientes com cardiopatia congênita cianótica (3). A utilização de inibidores da eNOS, os análogos da L-arginina, como a L-N monometil arginina (L-NMMA) e a nitro L-arginina metil-éster (L-NAME) bloqueiam a dilatação ocasionada pelo aumento do estresse de cisalhamento por inibir a produção e liberação de NO pelo endotélio vascular, confirmando o papel essencial do NO no mecanismo vasodilatador induzido pelo aumento da viscosidade e estresse de cisalhamento do endotélio vascular ou vasodilatação mediada pelo fluxo (40,121).

O registro das pressões arteriais médias durante a cirurgia demonstraram variação discreta, sem significância estatística, na comparação dos períodos equivalentes intergrupo -AC vs C ( $P > 0,05$ ). Uma redução da PAM foi observada em

ambos os grupos após a entrada em CEC, em comparação às medidas iniciais pós-indução anestésica (PI).

As medidas de PAM demonstraram uma redução logo após a entrada em CEC, nos dois grupos. A redução da PAM observada após entrada em CEC está relacionada a uma redução do tônus vascular dos micro vasos sanguíneos, que são responsáveis por 70-85% da resistência vascular periférica (37). A liberação de substâncias vasodilatadoras como NO, serotonina e adenosina liberada por ativação plaquetária, foram observadas durante a CEC (123,124). Jun Feng et. al demonstraram uma diminuição da resposta à endotelina-1 (ET-1) na musculatura lisa microvascular durante a CEC. O mecanismo proposto seria a internalização dos receptores de endotelina após o aumento mantido de níveis circulantes de ET-1 (125). Dano endotelial direto foi observado igualmente durante a CEC. Foi observado que as dimensões do glicocálix são reduzidas após o início da CEC(126) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Associados a estes fatores, a hemodiluição e a instituição de um fluxo não-pulsátil contribuem para a diminuição da viscosidade, forças de cisalhamento e resistência vascular periférica, contribuindo para a redução da PAM nos estágios iniciais da CEC (19). Nussbaum, *et cols.* estudaram a microcirculação de 40 lactentes com cardiopatia congênita durante cirurgia cardíaca com e sem CEC, e compararam com controles realizados em cirurgias para correção de fenda palatina e pacientes submetidos a cateterismo cardíaco. O estudo demonstrou a ocorrência de redução da espessura do glicocálix endotelial, aumento da região perfundida intravascular, redução do índice de fluxo de microcirculação e densidade capilar durante cirurgia cardíaca com CEC, mas não nos controles, através do método de videomicroscopia direta de campo escuro, analisando a microcirculação da pele da fossa triangularis da orelha antes e após a cirurgia (127). O estudo ainda sugeriu a monitorização da microcirculação no contexto da cirurgia cardíaca pediátrica como ferramenta para avaliar e auxiliar na intervenção com o intuito de reduzir as complicações relacionadas à CEC.

A análise pareada do fluxo basal pós-indução vs fluxo basal em CEC, mostrou não haver diferença nas medidas de fluxo basais após a indução anestésica e após a entrada em CEC, em ambos os grupos( $P>0,05$ ). As análises comparativas da PAM entre os dois grupos não demonstraram diferença significativa, a redução do fluxo basal durante e após a CEC no grupo C poderia ter sido ocasionada pela redução

da PAM, no entanto no grupo AC esta redução no fluxo basal durante e após a CEC não foi observada.

Na análise comparativa intergrupo, AC vs C, as medidas de fluxo basal durante e após a CEC foram inferiores no grupo C em relação às medidas do grupo AC ( $P = 0,04$  e  $0,01$ ). Houve um aumento nos valores de fluxo basal após a saída de CEC no grupo AC, quando comparado aos valores encontrados nos momentos pós-indução e durante a CEC, fato que poderia ser explicado pelo aumento do débito cardíaco sistêmico após a correção dos *shunts* esquerda-direita, não podendo ser descartada também a hipótese de que o aumento do débito cardíaco fosse devido ao uso concomitante de drogas inotrópicas, aumento do *shear-rate* e aumento da liberação de NO pelo endotélio vascular. Este achado não foi observado no grupo C, onde as medidas de fluxo basal não foram estatisticamente diferentes nos diversos tempos de medição (basal pós-indução vs basal CEC; basal pós-indução vs basal final; basal CEC vs basal final) ( $P > 0,5$ ). Este fato poderia ser explicado pela fisiopatologia da cardiopatia cianótica, onde a redução da oxigenação sistêmica não necessariamente está associada à redução do débito cardíaco, e devido às baixas tensões de oxigênio no sangue arterial ocorre eritrocitose, aumento do stress sobre o endotélio vascular, produção de NO e vasodilatação compensatória, como citado anteriormente. Portanto, os pacientes cianóticos já se encontrariam em sua capacidade vasodilatadora máxima desde o início da cirurgia, e o débito cardíaco sistêmico não necessariamente estaria reduzido em virtude da cardiopatia.

Uma atenuação da resposta vasodilatadora induzida pela estimulação térmica foi observada em ambos os grupos durante a CEC. Esta atenuação apresentou normalização quase total após o retorno da circulação normal. Este achado demonstra a ocorrência de disfunção endotelial e microvascular no contexto da CEC com má perfusão e oxigenação tecidual, como descrito anteriormente em diversos estudos clínicos(19,128). Um estado de má perfusão tecidual foi observado neste estudo pelo aumento característico das dosagens de lactato sérico durante e após a CEC, comparadas às dosagens iniciais, nos grupos AC e C. A resposta inflamatória é mais intensa em pacientes pediátricos, especialmente em recém-natos e lactentes. Esta maior susceptibilidade à inflamação ocorre devido à imaturidade do sistema imunológico, elevadas demandas metabólicas, maior reatividade vascular pulmonar,

e imaturidade dos sistemas orgânicos como pulmão, coração, cérebro, fígado e rins (19). Deste modo a disfunção endotelial microvascular tende a ser mais evidente e intensa com ocorrência de hipoperfusão sistêmica e disfunção múltipla orgânica(9).

Os aumentos máximos de CVC durante estimulação térmica, expressos em valores percentuais, mostraram que os pacientes cianóticos apresentaram uma resposta vasodilatadora mais intensa quando comparada aos pacientes acianóticos durante a CEC e após a saída de CEC. Nos pacientes acianóticos foram observados valores percentuais mais altos de resposta vasodilatadora após a indução anestésica, no entanto, o percentual de vasodilatação expresso pela CVC foi mais baixo durante a CEC nestes pacientes quando comparado aos pacientes cianóticos. Uma possível explicação seria que pacientes cianóticos teriam uma resposta vasodilatadora aumentada durante situações de stress hemodinâmico e/ou condições de isquemia aguda sobrepostas ao estado de hipoxemia crônica, como consequência da produção de NO por vias alternativas (43,129).

Análises de correlação demonstraram uma influência significativa do fluxo da CEC com a CVC nos pacientes cianóticos durante e após a CEC. A mesma análise na população de pacientes acianóticos não demonstrou correlação entre as duas variáveis. Não foi possível correlacionar variáveis como Ht, lactato, SvO<sub>2</sub>, tempo de CEC e pinçamento aórtico, temperatura e PAM com o fluxo da microcirculação, em ambos os grupos de pacientes. Análises multivariadas não foram possíveis devido ao tamanho da amostra.

Podemos citar algumas limitações no estudo que poderiam interferir na análise adequada dos dados, como o tamanho da amostra, a análise da microcirculação através de um ponto único sobre a região cutânea da fronte, o que poderia não espelhar adequadamente o estado da microcirculação cutânea de uma forma homogênea, a ausência de parâmetros de normalidade e a variabilidade de idade da população estudada.

Métodos tais como a vídeo-microscopia, os baseados em laser Doppler ou espectroscopia, estão disponíveis para uso à beira do leito, porém a falta de validação dos mesmos para uso clínico, impede que sejam utilizados como técnicas na intervenção e otimização clínica de um estado de hipoperfusão, como ocorre na sepse e cirurgia cardíaca com CEC (1). Para que uma técnica de análise da microcirculação possa ser empregada como método diagnóstico, na intervenção e

otimização de uma resposta terapêutica, ele deve preencher alguns critérios, como reprodutibilidade, ser reproduzível em mais de um sítio, para que não incorra em erro de leitura ou interpretação; confiabilidade, ou ter acurácia, como por exemplo, ser capaz de refletir variações rápidas do perfil hemodinâmico, como as variações rápidas da volemia ou as mudanças da resistência vascular periférica, com parâmetros conhecidos de normalidade para a idade; validade, ou ter capacidade de apresentar dados representativos da condição global; ser de fácil acesso (facilmente transportável à beira do leito); ser de fácil utilização (operador independente); ter baixo custo e não oferecer risco ao paciente. Uma vez comprovada a utilidade do método em alterar o prognóstico clínico, pela detecção das alterações no perfil microcirculatório e intervenções direcionadas, a utilização clínica da análise da microcirculação poderá se tornar parte do tratamento clínico em situações como a cirurgia cardíaca com CEC (130).

Ainda não temos como avaliar o impacto das terapias utilizadas na prática na ressuscitação da microcirculação, dispomos de medidas macro hemodinâmicas e laboratoriais para avaliar a adequação da perfusão tecidual, que muitas vezes não condizem com a situação da microcirculação. A LDPM, por apresentar algumas características de um monitor ideal de microcirculação, parece ser um método promissor no diagnóstico precoce da disfunção endotelial, e na avaliação da perfusão tecidual durante cirurgia cardíaca pediátrica.

Com este estudo clínico foi possível demonstrar a viabilidade da LDPM como método de análise clínica da microcirculação em tempo real, durante cirurgia cardíaca pediátrica onde a circulação extracorpórea seja utilizada, permitindo uma avaliação do estado microhemodinâmico, e tratamento guiado na ressuscitação da microcirculação.

Estudos visando a aplicabilidade clínica dos vários métodos de avaliação da microcirculação são considerados extremamente necessários na atualidade.

## 7. CONCLUSÃO

Este estudo permitiu obter algumas conclusões: a microcirculação dos pacientes pediátricos com cardiopatia congênita cianótica e acianótica pode ser avaliada durante cirurgia cardíaca com CEC, em hipotermia leve a moderada, através da LDPM; a resposta vasodilatadora dependente do endotélio vascular, obtida pelo teste provocativo de estimulação térmica da pele para elicitare hiperemia térmica, mostrou-se reduzida durante o período da CEC, nesta população estudada, em ambos os grupos, com recuperação quase total da função endotelial após o retorno da circulação normal; um aumento do fluxo basal no grupo de pacientes acianóticos pôde ser observado ao final da cirurgia, não tendo sido igualmente verificado no grupo de pacientes cianóticos; os pacientes cianóticos parecem ter uma capacidade vasodilatadora aumentada durante e após a CEC comparados a grupo AC.

A região da frente mostrou-se um modelo adequado para estudos da microcirculação cutânea em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca, onde o acesso à região medial do antebraço está impossibilitada pela colocação dos campos cirúrgicos e posicionamento do paciente.

A hipoperfusão e a disfunção endotelial microvascular ocorrem em lactentes e crianças durante a CEC, não obstante a manutenção de parâmetros macrohemodinâmicos adequados. Estas alterações microcirculatórias tendem a melhorar na maioria dos pacientes após a saída de CEC e retorno da circulação normal, mostrando que períodos curtos de alteração da microcirculação poderiam ser normalizados após o término dos estados de perfusão não-fisiológicos. A avaliação do fluxo da microcirculação sistêmica pelo método de LDPM usando a região cutânea da frente, parece ser um modelo promissor na monitorização da perfusão tecidual para auxiliar a condução da CEC durante cirurgia cardíaca pediátrica.



## REFERÊNCIAS

1. Koning NJ, Atasever B, Vonk ABA, Boer C. Changes in microcirculatory perfusion and oxygenation during cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2014.
2. Ocak I, Kara A, Ince C. Monitoring microcirculation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016;30(4):407–18.
3. Cordina RL, Celermajer DS. Chronic cyanosis and vascular function: Implications for patients with cyanotic congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2010;20(3):242–53.
4. Minson CT. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol*. 2010;109:1239–46.
5. Backer D De, Ospina-tascon G, Creteur J, Vincent J. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med*. 2010;(36):1813–25.
6. Buijs EAB, Verboom EM, Top APC, Andrinopoulou E-R, Buysse CMP, Ince C, et al. Early microcirculatory impairment during therapeutic hypothermia is associated with poor outcome in post-cardiac arrest children: a prospective observational cohort study. *Resuscitation*. 2014;85(3):397–404.
7. IJzerman RG, De Jongh RT, Beijik MAM, Van Weissenbruch MM, Delemarre-van De Waal HA, Serné EH, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(7):536–42.
8. Andropoulos DB. *Anesthesia For the Patient With Congenital Heart Disease For Noncardiac Surgery*. 2011;1–10.
9. Dönmez A, Yurdakök O. Cardiopulmonary bypass in infants. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(3):778–88.
10. Mat Bah MN, Sopian MH, Jamil MT, Alias A, Zahari N. Survival and Associated Risk Factors for Mortality Among Infants with Critical Congenital Heart Disease in a Developing Country. *Pediatr Cardiol*. 2018 May 14;1–8.
11. Lehot JJ, Villard J, Piriz H, Philbin DM, Carry PY, Gauquelin G, et al.

- Hemodynamic and hormonal responses to hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1992;6(2):132–9.
12. Taggart DP, Wheatley DJ, Fraser WD, Borland WW, Shenkin A. Hypothermia and the stress response to cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1989;3(4):359–63.
  13. Koch CG. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice.* JAMA J Am Med Assoc. 2008;299(18):2210.
  14. Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: Do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg.* 1996;62(1):130–5.
  15. Rasmussen LS, Sztuk F, Christiansen M, Elliott MJ. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass during repair of congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001;15(5):563–6.
  16. Vincent JL, De Backer D. Microcirculatory alterations in the critically ill. *Hosp Pract (1995).* 2009;37(1):107–12.
  17. Vincent J-L, De Backer D. Circulatory Shock. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1726–34.
  18. Warltier DC, Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery Implications for the Anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;97:215–52.
  19. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass in Children. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(6).
  20. Pańnik J, Siniewicz K, Moll JA, Moll J, Baj Z, Sysa A, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on neutrophil activity in pediatric open-heart surgery. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2005;53(3):272–7.
  21. Kapitein B, van Saet A-W, Golab HD, de Hoog M, de Wildt S, Tibboel D, et al. Does Pharmacotherapy Influence the Inflammatory Responses During Cardiopulmonary Bypass in Children? *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014 Aug;64(2):191–7.
  22. Carr JA, Silverman N. The heparin-protamine interaction. A review. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1999 Oct;40(5):659–66.
  23. Gupta-Bansal R, Parent JB, Brunden KR. Inhibition of complement alternative pathway function with anti- properdin monoclonal antibodies. *Mol Immunol.* 2000;37:191–201.

24. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro-Rathsmann K, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Dec;106(6):978–87.
25. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *JAMA.* 1995 Jan 11;273(2):117.
26. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth.* 1993 Nov;40(11):1016–21.
27. Bronicki RA, Hall M. Cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response: Pathophysiology and treatment. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(8):S272–8.
28. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet.* 1997;349:1391–2.
29. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhé P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology.* 1996 Nov;85(5):965–76.
30. Cicala C, Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: An update on the molecular basis of the crosstalk. *Life Sci.* 1998;62(20):1817–24.
31. Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview. *Thromb Res.* 2011;127(Suppl.2):S34-S-37.
32. McGilvray ID, Rotstein OD. Role of the coagulation system in the local and systemic inflammatory response. *World J Surg.* 1998 Feb;22(2):179–86.
33. O'Brien M. The Reciprocal Relationship Between Inflammation and Coagulation. *TCAM.* 2012;27:46–52.
34. Johnson JM, Kellogg DL. Mechanisms and Modulators of Temperature Regulation Local thermal control of the human cutaneous circulation. 2010;1229–38.
35. Granger DN, Senchenkova E. Inflammation and the Microcirculation. *Colloq Ser Integr Syst Physiol From Mol to Funct.* 2010;2(1):1–87.
36. Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock\*. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1825–31.

37. Koning NJ, Simon LE, Asfar P, Baufreton C, Boer C. Systemic microvascular shunting through hyperdynamic capillaries after acute physiological disturbances following cardiopulmonary bypass. *AJP Hear Circ Physiol*. 2014;307(7):H967–75.
38. Myers GJ, Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2017;49(3):174–81.
39. Roberts JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation*. 1993 Feb 1;87(2):447–53.
40. Toda N. HY. Nitric Oxide - Involvement in the Effects of Anesthetic Agents. *Anesthesiology*. 2007;107(5):822–42.
41. Zweier JL, Li H, Samouilov A, Liu X. Mechanisms of nitrite reduction to nitric oxide in the heart and vessel wall. *Nitric Oxide*. 2010 Feb 15;22(2):83–90.
42. Zweier JL, Wang P, Samouilov A, Kuppusamy P. Enzyme-independent formation of nitric oxide in biological tissues. *Nat Med*. 1995 Aug;1(8):804–9.
43. Li H, Cui H, Kundu TK, Alzawahra W, Zweier JL. Nitric Oxide Production from Nitrite Occurs Primarily in Tissues Not in the Blood. *J Biol Chem*. 2008 Jun 27;283(26):17855–63.
44. Omar SA, Webb AJ. Nitrite reduction and cardiovascular protection. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;73:57–69.
45. Hammon JW, Vinten-Johansen J. Augmentation of microvascular nitric oxide improves myocardial performance following global ischemia. *J Card Surg*. 1995 Jul;10(4 Suppl):423–7.
46. Vedrinne C, Tronc F, Martinot S, Robin J, Allevard A-M, Vincent M, et al. Better preservation of endothelial function and decreased activation of the fetal renin-angiotensin pathway with the use of pulsatile flow during experimental fetal bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000 Oct 1;120(4):770–7.
47. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA*. 1996 Apr 3;275(13):1007–12.
48. Bauer A, Kofler S, Thiel M, Eifert S, Christ F. Monitoring of the Sublingual Microcirculation in Cardiac Surgery Using Orthogonal Polarization Spectral Imaging. *Anesthesiology*. 2007 Dec 1;107(6):939–45.
49. RUEL M, Khan TA, Voisine P, Bianchi C, Sellke FW. Vasomotor dysfunction

- after cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2004 Nov 1;26(5):1002–14.
50. Mayers I, Salas E, Hurst T, Johnson D, Radomski MW. Increased nitric oxide synthase activity after canine cardiopulmonary bypass is suppressed by S-nitrosoglutathione. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 May 1;117(5):1009–16.
  51. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*. 1996 Nov;271(5 Pt 1):C1424-37.
  52. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, et al. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circ Res*. 2016 Jan 8;118(1):157–72.
  53. Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M, Holtby HM, Slutsky AS, Adatia I. Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass–induced injury. *Ann Thorac Surg*. 1998 Aug 1;66(2):532–4.
  54. Sodha NR, Feng J, Clements RT, Bianchi C, Boodhwani M, Ramlawi B, et al. Protein kinase C alpha modulates microvascular reactivity in the human coronary and skeletal microcirculation. *Surgery*. 2007 Aug 1;142(2):243–52.
  55. Ruel M, Bianchi C, Khan TA, Xu S, Liddicoat JR, Voisine P, et al. Gene expression profile after cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Nov 1;126(5):1521–30.
  56. Feng J, Chu LM, Robich MP, Clements RT, Khabbaz KR, Hagberg R, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on endothelin-1-induced contraction and signaling in human skeletal muscle microcirculation. *Circulation*. 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S150-5.
  57. Jacob M, Chappell D, Becker BF. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Crit Care*. 2016;20(1):319.
  58. Dedichen HH, Hisdal J, Skogvoll E, Aadahl P, Kirkeby-Garstad I. Reduced reactive hyperemia may explain impaired flow-mediated dilation after on-pump cardiac surgery. *Physiol Rep*. 2017;5(10):1–7.
  59. Scolletta S, Marianello D, Isgr?? G, Dapoto A, Terranova V, Franchi F, et al. Microcirculatory changes in children undergoing cardiac surgery: A prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2016;
  60. González R, López J, Urbano J, Solana MJ, Fernández SN, Santiago MJ, et al. Evaluation of sublingual microcirculation in a paediatric intensive care unit: prospective observational study about its feasibility and utility. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):75.

61. Marrucci L. Spinning the Doppler effect. *Science*. 2013.
62. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods. *Microcirculation*. 2012;19(1):47–64.
63. De Jongh RT, Serné EH, Ijzerman RG, Jørstad HT, Stehouwer CDA. Impaired local microvascular vasodilatory effects of insulin and reduced skin microvascular vasomotion in obese women. *Microvasc Res*. 2007;75(2008):256–62.
64. Gomes MB, Matheus ASM, Tibiriçá E. Evaluation of microvascular endothelial function in patients with type 1 diabetes using laser-Doppler perfusion monitoring: Which method to choose? *Microvasc Res*. 2008;76(2008):132–3.
65. Roustit M, Blaise S, Millet C, Cracowski JL. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. *Microvasc Res*. 2010;79(2):102–8.
66. Salgado MAM, Salgado-Filho MF, Reis-Brito JO, Lessa MA, Tibirica E. Effectiveness of Laser Doppler Perfusion Monitoring in the Assessment of Microvascular Function in Patients Undergoing On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28:1211–6.
67. Iredahl F, Löfberg A, Sjöberg F, Farnebo S, Tesselaar E. Non-invasive measurement of skin microvascular response during pharmacological and physiological provocations. *PLoS One*. 2015;10(8):1–15.
68. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013.
69. Lorenzo S, Minson CT. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. *J Physiol*. 2007;585(Pt 1):295–303.
70. Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Dec;9(6):365–70.
71. Warltier DC, Ph D. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2002;97(1):215–52.
72. Turnage RH, Wright JK, Iglesias J, LaNoue JL, Nguyen H, Kim L, et al. Intestinal reperfusion-induced pulmonary edema is related to increased pulmonary inducible nitric oxide synthase activity. *Surgery*. 1998 Aug 1;124(2):457-62; discussion 462-3.

73. Mythen MG, Webb AR. Perioperative Plasma Volume Expansion Reduces the Incidence of Gut Mucosal Hypoperfusion During Cardiac Surgery. *Arch Surg*. 1995 Apr 1;130(4):423.
74. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2001 Mar 1;71(3):769–76.
75. Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care*. 2006;10(6):R167.
76. REPLOGLE RL, GAZZANIGA AB, GROSS RE. Use of Corticosteroids During Cardiopulmonary Bypass: Possible Lysosome Stabilization. *Circulation*. 1966 Apr;33(4s1).
77. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015 Sep 26;386(10000):1243–53.
78. Keski-Nisula J, Pesonen E, Olkkola KT, Peltola K, Neuvonen PJ, Tuominen N, et al. Methylprednisolone in neonatal cardiac surgery: Reduced inflammation without improved clinical outcome. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):2126–32.
79. Lindberg L, Forsell C, Jögi P, Olsson AK. Effects of dexamethasone on clinical course, C-reactive protein, S100B protein and von Willebrand factor antigen after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2003;90(6):728–32.
80. Fudulu DP, Gibbison B, Upton T, Stoica SC, Caputo M, Lightman S, et al. Corticosteroids in Pediatric Heart Surgery: Myth or Reality. *Front Pediatr*. 2018;6(April):1–16.
81. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2004 Jan;7(1):180–4.
82. Pasquali SK, Hall M, Li JS, Peterson ED, Jaggars J, Lodge AJ, et al. Corticosteroids and outcome in children undergoing congenital heart surgery: Analysis of the pediatric health information systems database. *Circulation*. 2010;122(21):2123–30.
83. Ziyaeifard M, Alizadehasl A, Massoumi G. Modified Ultrafiltration During Cardiopulmonary Bypass and Postoperative Course of Pediatric Cardiac

- Surgery. *Res Cardiovasc Med*. 2014;3(2):e17830.
84. Schlünzen L, Pedersen J, Hjortholm K, Hansen OK, Ditlevsen E. Modified ultrafiltration in paediatric cardiac surgery. *Perfusion*. 1998;13(2):105–9.
  85. Haskó G, Szabó C, Németh ZH, Salzman AL, Vizi ES. Suppression of IL-12 production by phosphodiesterase inhibition in murine endotoxemia is IL-10 independent. *Eur J Immunol*. 1998 Feb;28(2):468–72.
  86. Chang AC, Atz AM, Wernovsky G, Burke RP, Wessel DL. Milrinone: Systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 1995 Nov 1;23(11):1907–14.
  87. Meyer S, Gortner L, Brown K, Abdul-Khaliq H. The role of milrinone in children with cardiovascular compromise: Review of the literature. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2011;161(7–8):184–91.
  88. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation*. 2003;107(7):996–1002.
  89. Möllhoff T, Loick HM, Van Aken H, Schmidt C, Rolf N, Tjan TD, et al. Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology*. 1999 Jan;90(1):72–80.
  90. Hammer GB, Lewandowski A, Drover DR, Rosen DA, Cohane C, Anand R, et al. Safety and Efficacy of Sodium Nitroprusside During Prolonged Infusion in Pediatric Patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun 1;16(5):397–403.
  91. Deakin CD, Petley GW, Smith D. Pharmacological vasodilatation improves efficiency of rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 1998 Aug;81(2):147–51.
  92. Engelman R, Baker RA, Likosky DS, Grigore A, Dickinson TA, Shore-Lesserson L, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass—Temperature Management During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Aug 1;29(4):1104–13.
  93. Cheung AT, Cruz-Shiavone GE, Meng QC, Pochettino A, Augoustides JA, Bavaria JE, et al. Cardiopulmonary bypass, hemolysis, and nitroprusside-



- induced cyanide production. *Anesth Analg*. 2007;105(1):29–33.
94. Landis RC, Brown JR, Fitzgerald D, Likosky DS, Shore-Lesserson L, Baker RA, et al. Attenuating the Systemic Inflammatory Response to Adult Cardiopulmonary Bypass: A Critical Review of the Evidence Base. *J Extra Corpor Technol*. 2014 Sep;46(3):197–211.
  95. Welters ID, Feurer M-K, Preiss V, Müller M, Scholz S, Kwapisz M, et al. Continuous S -(+)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2011 Feb;106(2):172–9.
  96. Chappell D, Heindl B, Jacob M, Annecke T, Chen C, Rehm M, et al. Sevoflurane Reduces Leukocyte and Platelet Adhesion after Ischemia-Reperfusion by Protecting the Endothelial Glycocalyx. *Anesthesiology*. 2011 Sep 1;115(3):483–91.
  97. Hu G, Vasiliauskas T, Salem MR, Rhone DP, Crystal GJ. Neutrophils pretreated with volatile anesthetics lose ability to cause cardiac dysfunction. *Anesthesiology*. 2003 Mar;98(3):712–8.
  98. Durandy Y. Minimizing Systemic Inflammation During Cardiopulmonary Bypass in the Pediatric Population. *Artif Organs*. 2014 Jan;38(1):11–8.
  99. Viridis A, Taddei S. Endothelial aging and gender. *Maturitas*. 2012;71(4):326–30.
  100. Caulin-Glaser T, García-Cardena G, Sarrel P, Sessa WC, Bender JR. 17 beta-estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca<sup>2+</sup> mobilization. *Circ Res*. 1997 Nov;81(5):885–92.
  101. Eriksson S, Nilsson J, Stureson C. Non-invasive imaging of microcirculation: A technology review. *Med Devices Evid Res*. 2014;7:445–52.
  102. Newburger JW. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(1):110–8.
  103. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015;19(Suppl 3):S8.
  104. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1795–815.
  105. Ince C, Ertmer C. Hemodynamic coherence: Its meaning in perioperative and

- intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016;30(4):395–7.
106. Weil MH, Tang W. Welcoming a new era of hemodynamic monitoring: expanding from the macro to the microcirculation. *Crit Care Med.* 2007 Apr;35(4):1204–5.
  107. Gomes V, Gomes MB, Tibirica E, Lessa MA. Post-operative endothelial dysfunction assessment using laser Doppler perfusion measurement in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(4):468–77.
  108. McDonald CI, Fraser JF, Coombes JS, Fung YL. Oxidative stress during extracorporeal circulation. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2014;46:937–43.
  109. Oudemans-van Straaten HM, Man AMS, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Crit Care.* 2014;18(4):460.
  110. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis. *Crit Care Med.* 2013;41(3):791–9.
  111. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence.* 2014;5(1):73–9.
  112. Top APC, Ince C, de Meij N, van Dijk M, Tibboel D. Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care\*. *Crit Care Med.* 2011;39(1):8–13.
  113. Cracowski JL, Roustit M. Reproducibility of LDF blood flow measurements: Dynamical characterization versus averaging. A response to the letter from Stefanovska. *Microvasc Res.* 2012;83(2):97.
  114. Cracowski J-L, Roustit M. Current Methods to Assess Human Cutaneous Blood Flow: An Updated Focus on Laser-Based-Techniques. *Microcirculation.* 2016;23(5):337–44.
  115. Holowatz LA, Thompson-torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol.* 2008;105(1):370–2.
  116. Zabala LM, Guzzetta NA. Cyanotic congenital heart disease ( CCHD ): focus on hypoxemia , secondary erythrocytosis , and coagulation alterations. *Pediatr Anesth.* 2015;25:981–9.
  117. Vincent JL, Taccone FS. Microvascular monitoring – Do ‘global’ markers help? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016;30(4):399–405.

118. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Thuillez C, Lüscher TF. [Role of nitric oxide in flow-dependent vasodilation of human peripheral arteries in vivo]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1994 Aug;87(8):983–5.
119. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad J, Agostini D, Vicaute E, Safar ME, et al. Impaired Tissue Perfusion A Pathology Common to Hypertension , Obesity , and Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2008;968–76.
120. Koller a, Sun D, Kaley G. Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro. *Circ Res*. 1993;72(6):1276–84.
121. De Wit C, Schäfer C, Von Bismarck P, Bolz SS, Pohl U. Elevation of plasma viscosity induces sustained NO-mediated dilation in the hamster cremaster microcirculation in vivo. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 1997;434(4):354–61.
122. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine The Assessment of Endothelial Function From Research Into Clinical Practice. 2012;753–67.
123. Borgdorff P, Fekkes D, Tangelder GJ. Hypotension caused by extracorporeal circulation: serotonin from pump-activated platelets triggers nitric oxide release. *Circulation*. 2002 Nov 12;106(20):2588–93.
124. Newby DE, Sciberras DG, Ferro CJ, Gertz BJ, Sommerville D, Majumdar A, et al. Substance P-induced vasodilatation is mediated by the neurokinin type 1 receptor but does not contribute to basal vascular tone in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Sep;48(3):336–44.
125. Khan TA, Bianchi C, Ruel M, Voisine P, Li J, Liddicoat JR, et al. Mitogen-activated protein kinase inhibition and cardioplegia-cardiopulmonary bypass reduce coronary myogenic tone. *Circulation*. 2003 Sep 9;108 Suppl 1(11 suppl 1):II348-53.
126. Koning NJ, Vonk ABA, Vink H, Boer C. Side-by-Side Alterations in Glycocalyx Thickness and Perfused Microvascular Density During Acute Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery. *Microcirculation*. 2016;23(1):69–74.
127. Nussbaum C, Haberer A, Tiefenthaler A, Januszewska K, Chappell D, Brettner F, et al. Perturbation of the microvascular glycocalyx and perfusion in infants after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(6):1474–1481.e1.
128. Ranucci M, Isgrò G, Carlucci C, De La Torre T, Enginoli S, Frigiola A. Central

- venous oxygen saturation and blood lactate levels during cardiopulmonary bypass are associated with outcome after pediatric cardiac surgery. *Crit Care*. 2010;14:R149.
129. Luiking Y, Engelen M, Deutz N. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):97–104.
  130. Henzler D, Scheffler M, Westheider A, Köhler T. Microcirculation measurements: Barriers for use in clinical routine. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;67(3–4):505–9.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1 – FICHA DE COLETA DE DADOS

#### FICHA DE COLETA DE DADOS DO ESTUDO SOBRE MICROCIRCULAÇÃO

##### IDENTIFICAÇÃO E DADOS ANTROPOMETRICOS      Caso: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

- NOME \_\_\_\_\_

Prontuário \_\_\_\_\_

- idade \_\_\_\_\_ - Sexo- F ( ) M ( ) - Peso \_\_\_\_\_ kg - Altura \_\_\_\_\_ cm

##### DADOS DA DOENÇA

- tipo de cardiopatia \_\_\_\_\_

- doenças associadas \_\_\_\_\_

- cirurgia (paliativa) prévia N( ) S( ) \_\_\_\_\_

- medicações em uso \_\_\_\_\_

##### DADOS DE GASOMETRIA hora: \_\_\_\_\_ temp \_\_\_\_\_

pH \_\_\_\_\_ HCO<sub>3</sub> \_\_\_\_\_ K \_\_\_\_\_

PO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ BE \_\_\_\_\_ Na \_\_\_\_\_

PCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ Ca \_\_\_\_\_ HT \_\_\_\_\_

SaO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ Cl \_\_\_\_\_ tCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_

Lactato \_\_\_\_\_ Glicemia \_\_\_\_\_ FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_

ScVO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_

##### DADOS DA CEC

- heparina \_\_\_\_\_ UI

- oxigenador do bypass \_\_\_\_\_ volume do prime \_\_\_\_\_

- solução do prime \_\_\_\_\_ solução da cardioplegia \_\_\_\_\_

- adicionado hemocomponente: NÃO( )SIM( )Qual \_\_\_\_\_ ml

- ultrafiltrado convencional \_\_\_\_\_ modificado \_\_\_\_\_

- fluxo da bomba utilizado ( ml/kg/min) - \_\_\_\_\_

- diurese pré \_\_\_\_\_ per \_\_\_\_\_ pós \_\_\_\_\_

- uso de manitol - SIM ( ) NÃO ( )

- uso de vasodilatador na cec: QUAL: \_\_\_\_\_

- milrinona durante o bypass NÃO( )SIM( )50mcg/kg + 0,5mcg/kg/min

- uso de vasoconstrictor na cec QUAL: \_\_\_\_\_

- temp MÉDIA e MINIMA(nadir)durante o bypass - \_\_\_\_\_ °C

-METILPREDNISOLONA: S ( ) N ( )

**DADOS DE GASOMETRIA** hora: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ temp \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

pH \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ HCO<sub>3</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ K \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

PO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ BE \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Na \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

PCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Ca \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Ht \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

SaO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Cl \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ tCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Lactato \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Glicemia \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

SCVO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

**DADOS DA ANESTESIA**

- anestésicos utilizados:

Midazolam ( ) - dose: \_\_\_\_\_ Ketamina( ) \_\_\_\_\_

Propofol ( ) - dose: \_\_\_\_\_ Fentanil( ) \_\_\_\_\_

Cisatracurio ( ) - dose \_\_\_\_\_ Sevoflurano( ) \_\_\_\_\_ %- FiO<sub>2</sub> - \_\_\_\_\_

- solução de hidratação: RL ( ) Ringer( ) SF ( )

- uso de hemocomponentes ou hemoderivados NÃO( )S( )

QUAIS \_\_\_\_\_

- dose total de protamina \_\_\_\_\_mg

**DADOS DA CIRURGIA**

- cirurgia realizada \_\_\_\_\_

- tempo de cec \_\_\_\_\_min

- tempo de clamp aórtico \_\_\_\_\_min

**DADOS DE GASOMETRIA** hora: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ temp \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

pH \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ HCO<sub>3</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ K \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

PO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ BE \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Na \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

PCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Ca \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Ht \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

SaO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Cl \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ tCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Lactato \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Glicemia \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

SCVO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

## ANEXOS

### ANEXO 1 – DEFINIÇÃO DE HIPOTENSÃO EM PEDIATRIA

---

**Definição de Hipotensão em Pediatria:**

PAS menor que 60 mm Hg em neonatos (0 to 28 dias)

PAS menor que 70 mm Hg em lactentes (1 mês a 12 meses)

PAS menor que 70 mm Hg + (2 x idade em anos) em crianças de 1 a 10 anos

PAS menor que 90 mm Hg em crianças acima de 10 anos de idade

---

PAS - Pressão Arterial Sistólica

Fonte: PALS - PEDIATRIC ADVANCED LIFE SUPPORT - 2018.

## ANEXO 2: ESCORE RACHS-1

### Individual procedures by risk category

#### Risk category 1

Atrial septal defect surgery (including atrial septal defect secundum, sinus venosus atrial septal defect, patent foramen ovale closure)

Aortopexy

Patent ductus arteriosus surgery at age >30 d

Coarctation repair at age >30 d

Partially anomalous pulmonary venous connection surgery

#### Risk category 2

Aortic valvotomy or valvuloplasty at age >30 d

Subaortic stenosis resection

Pulmonary valvotomy or valvuloplasty

Pulmonary valve replacement

Right ventricular infundibulectomy

Pulmonary outflow tract augmentation

Repair of coronary artery fistula

Atrial septal defect and ventricular septal defect repair

Atrial septal defect primum repair

Ventricular septal defect repair

Ventricular septal defect closure and pulmonary valvotomy or infundibular resection

Ventricular septal defect closure and pulmonary artery band removal

Repair of unspecified septal defect

Total repair of tetralogy of Fallot

Repair of total anomalous pulmonary veins at age >30 d

Glenn shunt

Vascular ring surgery

Repair of aorta-pulmonary window

Coarctation repair at age  $\geq$ 30 d

Repair of pulmonary artery stenosis

Transection of pulmonary artery

Common atrium closure

Left ventricular to right atrial shunt repair

#### Risk category 3

Aortic valve replacement

Ross procedure

Left ventricular outflow tract patch

Ventriculomyotomy

Aortoplasty

Mitral valvotomy or valvuloplasty

Mitral valve replacement

Valvectomy of tricuspid valve

Tricuspid valvotomy or valvuloplasty

Tricuspid valve replacement

Tricuspid valve repositioning for Ebstein anomaly at age >30 d

Repair of anomalous coronary artery without intrapulmonary tunnel

Repair of anomalous coronary artery with intrapulmonary tunnel (Takeuchi)

Closure of semilunar valve, aortic or pulmonary

Right ventricular to pulmonary artery conduit

Left ventricular to pulmonary artery conduit

Repair of double-outlet right ventricle with or without repair of



right ventricular obstruction  
 Fontan procedure  
 Repair of transitional or complete atrioventricular canal with or without valve replacement  
 Pulmonary artery banding  
 Repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia  
 Repair of cor triatriatum  
 Systemic to pulmonary artery shunt  
 Atrial switch operation  
 Arterial switch operation  
 Reimplantation of anomalous pulmonary artery  
 Annuloplasty  
 Repair of coarctation and ventricular septal defect closure  
 Excision of intracardiac tumor

**Risk category 4**

Aortic valvotomy or valvuloplasty at age  $\geq 30$  d  
 Konno procedure  
 Repair of complex anomaly (single ventricle) by ventricular septal defect enlargement  
 Repair of total anomalous pulmonary veins at age  $\leq 30$  d  
 Atrial septectomy  
 Repair of transposition, ventricular septal defect, and subpulmonary stenosis (Rastelli)  
 Atrial switch operation with ventricular septal defect closure  
 Atrial switch operation with repair of subpulmonary stenosis  
 Arterial switch operation with pulmonary artery band removal  
 Arterial switch operation with ventricular septal defect closure  
 Arterial switch operation with repair of subpulmonary stenosis  
 Repair of truncus arteriosus  
 Repair of hypoplastic or interrupted arch without ventricular septal defect closure  
 Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch with ventricular septal defect closure  
 Transverse arch graft  
 Unifocalization for tetralogy of Fallot and pulmonary atresia  
 Double switch

**Risk category 5**

Tricuspid valve repositioning for neonatal Ebstein anomaly at age  $< 30$  d  
 Repair of truncus arteriosus and interrupted arch

**Risk category 6**

Stage 1 repair of hypoplastic left heart syndrome (Norwood operation)  
 Stage 1 repair of nonhypoplastic left heart syndrome conditions  
     Damus-Kaye-Stansel procedure

**TABLE 3. Mortality rates by risk category**

Risk category	Single procedure		Combination procedure		Total mortality rate (%)
	No. of cases	Mortality rate (%)	No. of cases	Mortality rate (%)	
PCCC data					
1	961	0.4	3	0.0	0.4
2	1222	3.8	213	3.8	3.8
3	1205	8.5	318	13.5	9.5
4	191	19.4	85	18.8	19.2
5	2	—	2	—	—
6	128	47.7	40	45.0	47.0
Hospital discharge data					
1	922	0.3	0	—	0.3
2	1290	3.3	64	3.1	3.3
3	1038	6.8	128	3.9	6.5
4	128	16.4	35	31.4	19.6
5	0	—	0	—	—
6	41	41.5	0	—	41.5

*Pediatric Cardiac Care Consortium (PCCC)*

Fonte: Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease (102).