

Andréia Cristina Passaroni

**ANÁLISE COMPARATIVA DA INCIDÊNCIA DE HEMÓLISE E RESPOSTA
INFLAMATÓRIA SISTÊMICA INDUZIDA PELA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA
EM BOMBA DE ROLETES E EM BOMBA CENTRÍFUGA EM CIRURGIA DE
REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção de
título de Doutor(a) em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientador: Prof. Titular Winston Bonetti Yoshida

Co-orientador: Prof. Adj. Marcos Augusto de Moraes Silva

Botucatu - SP

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Passaroni, Andréia Cristina.

Análise comparativa da incidência de hemólise e resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea em bomba de roletes e em bomba centrífuga em cirurgia de revascularização do miocárdio / Andréia Cristina Passaroni. - Botucatu, 2015

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Winston Bonetti Yoshida

Co-orientador: Marcos Augusto de Moraes Silva

Capes: 40102041

1. Sangue - Circulação extracorpórea. 2. Hemodialise - Complicações e sequelas. 3. Miocárdio - Cirurgia. 4. Inflamação - Aspectos imunológicos. 5. Resposta imune.

Palavras-chave: Circulação extracorpórea; Hemólise; Inflamação.

Dedicatória

A Deus

*Que me mantém segura sob Seu olhar contínuo ajudando-me a
ser perseverante, paciente, silenciosa e serva fiel. Eu Vos louvo e
Vos amo, Abba!*

Aos meus pais Nilton e Neide

*Que me ensinaram com amor os valores da integridade de caráter
e moralidade cristã.*

Aos meus queridos sobrinhos João Pedro e Isabela

*Por me mostrar como é bom e importante ser tia e de
compartilhar o amor indescritível.*

Agradecimentos Especiais

Ao Prof. Titular Winston Bonetti Yoshida

Agradeço pela orientação na realização deste trabalho, pelo apoio fundamental para o término do mesmo. Expresso meu respeito.

Ao Prof. Adj. Marcos Augusto de Moraes Silva

Agradeço pela grande confiança e apoio imensurável, fundamental para meu crescimento pessoal e profissional. Agradeço pela co-orientação na realização deste trabalho, pela longa amizade, confiança e respeito mútuos.

Agradecimientos

*Aos **pacientes**, especialmente, que se prontificaram a participar deste estudo clínico, pois sem os seus consentimentos não seria possível à realização do mesmo.*

*Ao **Prof. Ass. Rubens Ramos de Andrade**, pelo carinho inesgotável que permite ensinar com humildade e respeito.*

*À **Profª. Ass. Márcia G. da Silva**, responsável pelo Setor de Inflamação do Laboratório de Patologia do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela realização das análises das interleucinas.*

*Ao **Prof. Dr. Carlos R. Padovani**, do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu/FMB-UNESP, pela orientação e análise estatística dos resultados.*

*Ao **Prof. Ass. Paulo Eduardo Arbex**, do Departamento de Hematologia - UNESP, pela explicação de tópicos relacionados à área de hematologia. Pela simpatia, educação e generosidade.*

*Ao Chefe do Departamento de Cirurgia e Ortopedia/FMB **Prof. Dr. Trajano Sardenberg** e a subchefe **Profª. Drª. Erika V. P. Ortolan** pela simpatia e respeito.*

*Ao meu **amigo Carlos Luis Miguel**, funcionário do Departamento de Cirurgia e Ortopedia, grata pela formatação da tese.*

Aos meus queridos amigos Marcos Eduardo Aloise, Roberta Magro funcionários do Departamento de Cirurgia e Ortopedia. Pela amizade sincera e preciosa.

À minha amiga Aline Andréa Teodoro dos Santos enfermeira-perfusionista da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da FMB do Departamento de Cirurgia e Ortopedia. Pela amizade preciosa e competência no trabalho de perfusão.

Aos meus amigos Airton O. Santos, Donizet R. Martins, Roberto B. Pimentel, funcionários do Centro-cirúrgico. Pela generosidade com que me ajudaram neste trabalho e pela amizade sincera.

Ao Prof. Dr. Flávio O. Lima, responsável pelo Setor de Bioquímica, Laboratório de Análises Clínicas do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Ao Dr. José M. Zanini, responsável pelo Setor de Hemocentro, Laboratório de Hematologia do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Às funcionárias da empresa Scientific (www.scientific.com.br) Graça Adam, Veridiana Fraga e Maristela C. Paz, responsáveis pela tradução e submissão de trabalhos científicos às revistas científicas escolhidas. Agradeço pela ajuda nestas tarefas e pelo respeito com que tratam seus clientes.

Ao Professor de Língua Portuguesa José Celso Soares Vieira, pela correção deste trabalho e pela longa amizade.

À Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Prof^a. Adj^a. Regina H. G. Martinse ao Vice-coordenador Prof. Dr. Antônio J. M. Catâneo.

À supervisora da Seção de Pós-Graduação da FMB/Unesp Janete A. N. Silva, e aos assistentes administrativos Andrea P. L. Devidé, Regina C. Spadin, Lílian C. N. B. Nunes, Diego C. B. de Oliveira, Márcia F. F. Quadros, pela cordialidade e profissionalismo com que sempre me atenderam.

À Diretoria da Biblioteca da Universidade Estadual Paulista Campus de Botucatu composta por Enilze de Souza N. Volpato, Aparecida R. Denadai da Silva e Silene F. F. de Toledo. Pelos funcionários da Seção Técnica de Aquisição e Tratamento de Informática, da Seção Técnica de Referência, Atendimento ao usuário e Documentação. Pelo carinho, simpatia, disposição, orientação e alegria com que trabalham.

Manifesto gratidão a todas as pessoas cuja colaboração, direta ou indiretamente, tornaram possível a realização deste trabalho de forma particular.

Epígrafe

... "Pedras no caminho? Guardo todas. Um dia construirei um castelo!"

Fernando Pessoa

Resumo - Artigo de Revisão

RESUMO

Objetivo: Relatar de forma simples e resumida o desenvolvimento da circulação extracorpórea. **Métodos:** Realizada revisão de literatura sobre a evolução da circulação extracorpórea, seu papel fundamental para cirurgia cardiovascular e as complicações que podem surgir após o seu uso, dentre elas, a hemólise e a inflamação. **Resultados:** O processo de desenvolvimento da circulação extracorpórea foi fundamental diminuindo as complicações desencadeadas por ela, que acabam por repercutir no paciente, variando de lesões de graus variados até falência de múltiplos órgãos. Os pesquisadores estudaram quais as agressões que a CEC poderia suscitar no organismo humano. Possíveis soluções surgiram e consequentemente, meios mais adequados para uma condução mais segura do pós-operatório foram propostas. **Conclusão:** A CEC progrediu a passos firmes e seguros ao longo destas últimas décadas desde a sua concepção por Gibbon. Apesar da sua evolução e das condutas realizadas na tentativa de amenizar as complicações, o respeito aos detalhes das funções fisiológicas do paciente são fundamentais.

Descritores: circulação extracorpórea, oxigenação, complicações pós-operatórias

Absctract – Review Article

Objective: To provide a brief review of the development of cardiopulmonary bypass.

Methods: A review of the literature on the development of extracorporeal circulation techniques, their essential role in cardiovascular surgery, and the complications associated with their use, including hemolysis and inflammation. **Results:** The

advancement of extracorporeal circulation techniques has played an essential role in minimizing the complications of cardiopulmonary bypass, which can range from various degrees of tissue injury to multiple organ dysfunction syndrome. Investigators have long researched the ways in which cardiopulmonary bypass may insult the human body. Potential solutions arose and laid the groundwork for development of safer postoperative care strategies. **Conclusion:** Steady progress has been made in cardiopulmonary bypass in the decades since it was first conceived of by Gibbon. Despite the constant evolution of cardiopulmonary bypass techniques and attempts to minimize their complications, it is still essential that clinicians respect the particularities of each patient's physiological function.

Descriptors: cardiopulmonary bypass, oxygenation, postoperative complications.

Resumo - Artigo Original

RESUMO

Introdução: A circulação extracorpórea (CEC) transformou-se em rotina indispensável aos serviços de cirurgia cardiovascular, podendo originar complicações. Resultados de estudos prévios sobre hemólise e inflamação são controversos. A proposta do estudo foi verificar comparativamente incidência de hemólise e resposta inflamatória, com dois tipos de bombas de CEC em cirurgia de revascularização do miocárdio, estabelecendo correlação entre as alterações.

Método: Estudo prospectivo, randomizado com 60 pacientes divididos em 30 pacientes para grupo G1 (roletes) e 30 pacientes para grupo G2 (centrífuga). Os marcadores de hemólise e de inflamação, proteína C reativa e hemograma completo foram analisados. **Resultados:** Resultados dos marcadores de hemólise e de inflamação foram similares entre os dois grupos estudados. Com relação à associação entre duração da CEC e marcadores, esta foi significativa no grupo G1 com IL-6 e TNF α e no grupo G2 com DHL. Foram encontradas associações positivas entre marcadores de hemólise e marcadores de inflamação no grupo G1 (haptoglobina com TNF α , reticulócitos com IL-6 e TNF α , DHL com IL-1 β e TNF α) e no grupo G2 (DHL com IL-6 e TNF α). **Conclusão:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados, onde os resultados dos marcadores de hemólise e de inflamação foram similares para ambos os grupos. Houve associação positiva entre DHL com duração da CEC no grupo centrífuga e, de IL-6 e TNF α com duração da CEC no grupo roletes. Houve maior frequência de associações significativas entre marcadores de hemólise e mediadores inflamatórios para grupo roletes.

Palavras-chave: circulação extracorpórea, bomba de roletes, bomba centrífuga, hemólise, inflamação.

Absctract – Article Original

Introduction: Cardiopulmonary bypass (CPB) has become indispensable to the routine of cardiovascular surgery services, which can cause complications. Results of previous studies of hemolysis and inflammation are controversial. The purpose of this study was to evaluate comparatively incidence of hemolysis and inflammatory response, with two types of CPB pump in coronary artery bypass graft surgery, establishing correlation between changes. **Method:** A prospective randomized study with 60 patients divided into 30 patients for G1 (rollers) and 30 patients to G2 (centrifuge). The markers of hemolysis and inflammation, reactive protein C and complete blood count were analyzed. **Results:** Results of the hemolysis markers and inflammation were similar between the 2 groups. Regarding the association between duration of CPB and markers, this was significant in G1 with IL-6 and TNF and G2 with DHL. Positive associations were found between hemolysis markers and markers of inflammation in G1 (with TNF haptoglobin, reticulocytes with IL-6 and TNF, IL-1 β with DHL and TNFa) and G2 (DHL with IL-6 and TNF). **Conclusion:** There was no statistically significant difference between the groups, where the results of the hemolysis markers and inflammation were similar for both groups. There was a positive association between DHL with duration of CPB in the centrifuge group, and IL-6 and TNF with duration of CPB roller group. There was a higher frequency of significant associations between markers of hemolysis and inflammatory mediators roller group.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, CPB; Blood constituents; CPB, Inflammatory response, complications; Inflammation, systemic.

Lista de Tabelas

Lista de tabelas**- Artigo de revisão**

Tabela I. Estudos relacionados à hemólise em CEC42

Tabela II. Estudos relacionados à resposta inflamatória em CEC44

- Artigo original

Tabela 1. Características demográficas gerais dos pacientes, segundo os grupos85

Tabela 2. Média e desvio-padrão das variáveis da CEC, segundo os grupos86

Tabela 3. Distribuição da quantidade de concentrados de hemácias utilizadas durante a CEC, segundo os grupos86

Tabela 4. Distribuição do tipo e número de enxertos realizados, segundo os grupos87

Tabela 5. Mediana e valores mínimo e máximo das variáveis haptoglobina, reticulócitos e PCR, segundo os grupos e momentos88

Tabela 6. Média e desvio-padrão das variáveis DHL, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, segundo os grupos e momentos91

Tabela 7. Mediana e valores mínimo e máximo das variáveis interleucinas, segundo os grupos e momentos94

Tabela 8. Medida de associação linear de Spearman entre duração de CEC com marcadores de hemólise e inflamação, segundo os grupos97

Tabela 9. Medida de associação linear de Spearman entre com marcadores de hemólise e inflamação, segundo os grupos98

Tabela 10. Distribuição de óbitos, segundo os grupos98

Lista de Figuras

Lista de figuras

Figura 1- Console Ecobec® Braile Biomédica®	76
Figura 2- BioMedicus® com BioProbe TX40 Flow Transducer - Medtronic® e Cone vortex PBX-80 Biopump Plus Centrifugal - Medtronic®	77
Figura 3- Mediana e valores mínimo e máximo da haptoglobina, segundo os grupos e momentos.....	89
Figura 4- Mediana e valores mínimo e máximo dos reticulócitos, segundo os grupos e momentos.....	89
Figura 5- Mediana e valores mínimo e máximo da PCR, segundo os grupos e momentos.....	90
Figura 6- Média e desvio-padrão da DHL, segundo os grupos e momentos.....	92
Figura 7- Média e desvio-padrão do hematócrito, segundo os grupos e momentos	92
Figura 8- Média e desvio-padrão da hemoglobina, segundo os grupos e momentos	93
Figura 9- Média e desvio-padrão das plaquetas, segundo os grupos e momentos.. ..	93
Figura 10- Mediana e valores mínimo e máximo da IL- 1 β , segundo os grupos e momentos.....	95
Figura 11- Mediana e valores mínimo e máximo da IL- 6, segundo os grupos e momentos.....	95
Figura 12- Mediana e valores mínimo e máximo do TNF α , segundo os grupos e momentos.....	96

Lista de Abreviaturas e Símbolos

Lista de abreviaturas e símbolos

ATP: Adenosina trifosfato

CEC: Circulação extracorpórea

CAM: Concentração alveolar mínima

cP: Unidade centipoesi

DHL: Lactato desidrogenase

D. Mel: Diabetes Mellitus

dL: Decilitro

Enxerto duplo: Enxerto arterial + venoso

ERO: Espécies reativas de oxigênio

FiO₂: Fração de oxigênio inspirado

TNF α : Fator de necrose tumoral alfa

G1: Grupo 1 (roletes)

G2: Grupo 2 (centrífuga)

g/100mL: Gramas por 100 mililitros

g: Gramas

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

IL(s): Interleucina(s)

IL-1 β : Interleucina1beta

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10

Kg: Quilograma

mL/Kg/min: Mililitros por quilo minuto

mL: Mililitro

mg: Miligrama

mg/dL: Miligramas por decilitro

min: Minuto

mmHg: Milímetros de mercúrio

mg/kg: Miligramas por quilo

mg/h: miligrama por hora

M1: Momento pré-CEC

M2: Momento pós-CEC

M3: Momento 24 horas PO

PAM: Pressão arterial média

PaO₂: Pressão alveolar de oxigênio

PCR: Proteína C reativa

PO: Pós-operatório

pg/dL: Picograma por decilitro

RM: Revascularização do miocárdio

SPP: Síndrome pós-perfusão

TCA: Tempo de coagulação ativado

UTI: Unidade de terapia intensiva

µg/Kg/h: Micrograma por quilo hora

µm: Micras

VCM: Volume corpuscular médio

VSH: Hemossedimentação

°C: Graus Celsius

$10^3/\text{mm}^3$: dez a terceira potência por milímetros cúbicos

10^9 : dez a nona potência

Sumário

SUMÁRIO

RESUMO ARTIGO DE REVISÃO

ABSTRACT REVIEW ARTICLE

RESUMO ARTIGO ORIGINAL

ABSTRACT ORIGINAL ARTICLE

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ARTIGO DE REVISÃO

1. Advento da circulação extracorpórea	34
2. Oxigenadores desenvolvidos para circulação extracorpórea	35
3. Bombas propulsoras de circulação extracorpórea	37
4. Complicações da circulação extracorpórea	39
5. Marcadores de hemólise	39
6. Marcadores inflamatórios	40
7. Estudos comparativos de hemólise em circulação extracorpórea	41
8. Estudos comparativos de inflamação em circulação extracorpórea	43
9. Conclusão	45
10. REFERÊNCIAS	47
11. Paper – Artigo de Revisão	55

ARTIGO ORIGINAL

1. INTRODUÇÃO	76
----------------------------	-----------

2. MÉTODOS	79
2.1 Pacientes e Grupos	79
2.2 Procedimentos	79
2.2.1 – Anestesia, Monitorização, Antibioticoterapia e Corticoterapia	79
2.2.2 – Circulação Extracorpórea e Técnica Cirúrgica	80
2.2.3 – Cuidados no pós operatório	82
2.3 Desfechos	82
2.3.1 – Dosagens Laboratoriais.....	82
2.4 Análise estatística	83
3. RESULTADOS	85
4. DISCUSSÃO	99
4.1 Método	99
4.2 Resultados	101
4.2.1 – Gerais.....	101
4.2.2 – Hemólise	102
4.2.3 – Inflamação.....	104
4.2.4 – Correlação entre hemólise e resposta inflamatória	106
4.2.5 – Implicações terapêuticas na inflamação.....	108
5. CONCLUSÕES	110
6. REFERÊNCIAS	111
ORIGINAL ARTICLE	
1. INTRODUCTION	117

2. METHODS	120
2.1 Patients and groups	120
2.2 Procedures	120
2.2.1 - Anesthesia, monitoring, antibiotic prophylaxis and corticosteroid therapy....	120
2.2.2 – Cardiopulmonary bypass and operative technique.....	121
2.2.3 – Postoperative care	122
2.3 Outcomes	123
2.3.1 – Laboratory tests.....	123
2.4 Statistical analysis	124
3. RESULTS	125
4. DISCUSSION	138
4.1 Methods.....	138
4.2 Results	140
4.2.1 – General.....	140
4.2.2 – Hemolysis	141
4.2.3 – Inflammation.....	143
4.2.4 - Correlation between hemolysis and inflammatory response	145
4.2.5 - Therapeutic implications of inflammation	147
5. CONCLUSIONS	148
6. REFERENCES	149
7. Paper – Artigo Original	155
8. APÊNDICE	

8.1 Financiamento: Auxílio Pesquisa.....	173
--	-----

8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	174
---	-----

9. ANEXOS

9.1 Declaração do Comitê de Ética	176
---	-----

9.2 Planilha de dados: Características gerais dos pacientes e de CEC.....	177
---	-----

9.3 Planilha de dados: hemólise, hemograma, função renal e PCR	180
--	-----

9.4 Planilha de dados: pós-operatório.....	187
--	-----

9.5 Planilha de dados: inflamação.....	190
--	-----

Artigo de Revisão

1. Advento da circulação extracorpórea

No século XIX, o interesse dos fisiologistas em relação à circulação foi voltado para o estudo de órgãos isolados. Interessante foi que muitos dos trabalhos desenvolvidos nesse período foram fundamentais, alicerçando a circulação extracorpórea (CEC).

Le Gallois em 1813 formulou o primeiro conceito sobre o que seria uma circulação artificial⁽¹⁾. Já em 1828, Kay demonstrou que seria possível a recuperação da contração de um músculo perfundindo-o com sangue⁽²⁾. A partir deste ponto, Brown-Sequard, entre 1848 e 1858, por meio da obtenção de sangue “oxigenado” através da agitação do mesmo com ar, destacou a importância do sangue na composição do perfusato para obter atividade neurológica em cabeças isoladas de mamíferos^(2,3,4).

Os pesquisadores Ludwig e Schmidt em 1868, construíram um aparelho para infusão sanguínea sob pressão, podendo assim perfundir melhor o órgão isolado a ser estudado^(5,6).

Mas foi Von Schroeder que em 1882 desenvolveu e construiu o primeiro protótipo de “oxigenador” de bolhas primitivo, onde havia um reservatório contendo sangue venoso; nele o ar era inserido borbulhando, realizando a transformação do sangue venoso em arterial⁽⁷⁾. Von Frey e Gruber em 1885 desenvolveram um sistema coração-pulmão artificial, onde a oxigenação do perfusato era realizada sem a interrupção do fluxo sanguíneo, o que não havia sido tentado por Von Schroeder, seu predecessor.

Outras descobertas foram de suma importância para o desenvolvimento de pesquisas contribuindo continuamente para a CEC. Uma destas pesquisas foi a descoberta dos grupos sanguíneos ABO por Landsteiner em 1900, o que desde então passou a evitar alguns inconvenientes relacionados a esse sistema⁽⁸⁾. Em 1916, Howell e McLean (este último era aluno de medicina) descobriram a heparina enquanto estudavam extratos do fígado de animais. Esta descoberta auxiliou tanto nas pesquisas “in vivo” como “in vitro”, que passariam a ser bem sucedidas, devido à inibição da coagulação^(9,10).

As pesquisas e publicações de Gibbon, já em 1937, aguçaram a curiosidade de outros pesquisadores que, estimulados, começaram projetos da mesma natureza, seguindo seus passos^(11,12,13,14,15).

Operar o coração era algo proibido, com risco de descrédito e de desrespeito entre os colegas de profissão. Entretanto, o coração era um órgão que poderia ser malformado durante o período gestacional. Os doutores Taussig juntamente com Ballock, ambos assessorados por Vivien Thomas com suas técnicas cirúrgicas desenvolvidas em laboratório experimental, realizavam correções paliativas na intenção de assistir com uma qualidade melhor seus pequenos pacientes (crianças portadoras de doenças congênitas cardíacas graves) conhecidas como bebês azuis.

Para Crafoord, a circulação artificial deveria existir, pois para corrigir os defeitos intracardíacos era necessário abrir o coração, mantendo a irrigação sanguínea para todos os órgãos e realização das trocas gasosas. Crafoord, que posteriormente realizou com sucesso a primeira cirurgia de remoção de mixoma atrial com a CEC⁽¹⁶⁾.

A CEC, como método de suporte em cirurgia cardiovascular, constituiu-se em uma ideia contemporânea. A cirurgia para correção da comunicação interatrial em seis de maio de 1953 foi uma referência importantíssima nessa tecnologia desenvolvida por Gibbon, que se dedicou intensamente em suas pesquisas para ver o dispositivo coração-pulmão funcionando.

2. Oxigenadores desenvolvidos para circulação extracorpórea

A necessidade da oxigenação adequada fez com que Gibbon continuasse seus estudos buscando uma forma aprimorada de arterialização sanguínea. Inclusive citou vários problemas durante o processo de oxigenação como a formação de espuma, hemólise, a produção e liberação de substâncias vasoativas^(17,18). Os modelos de oxigenadores delineados foram separados de acordo com forma a qual realizavam a oxigenação sanguínea.

Os oxigenadores de películas realizavam as trocas gasosas sob uma superfície onde o sangue era distribuído em camadas finas, como películas, sobre um suporte exposto a uma atmosfera rica em oxigênio^(3,19,20).

Von Frei e Gruber em 1885 desenvolveram um cilindro giratório considerado o precursor dos oxigenadores de cilindros. Pela parede interna deste cilindro, o sangue venoso se espalhava entrando em contato com uma corrente de oxigênio e neste momento as trocas eram realizadas. Mais tarde, Crafoord, Norberg e Senning⁽²¹⁾ em 1957 desenvolveram um novo oxigenador constituído de múltiplos cilindros giratórios, onde a rotação dos mesmos favorecia o revestimento de uma película de sangue.

Já o oxigenador de telas permitia que o sangue venoso passasse por um suporte contendo as telas. Gibbon trabalhou muito tempo com este oxigenador, por onde o sangue venoso percorria as telas verticais^(17,18,22,23).

Posteriormente surgiram os oxigenadores de discos. Para a oxigenação, este aparelho apresentava um eixo horizontal e nele era disposto um conjunto de discos metálicos. Estes discos giravam no interior de um cilindro de vidro, no qual circulava o sangue venoso, exposto ao oxigênio transformando-o em sangue arterial. Bjork⁽²⁴⁾ em 1948 trabalhou no primeiro oxigenador de discos, porém foram Kay e Cross⁽²⁵⁾ em 1956 que o aprimoraram tornando-o mais eficiente. O desenvolvimento deste oxigenador foi muito importante e sua eficiência, propiciou a sua utilização até os anos 70.

Para o desenvolvimento dos oxigenadores de bolhas, os pesquisadores esbarravam no fator “bolhas e espumas” e seus perigos inerentes ao longo do procedimento de arterialização. Neste caso, específico, o sangue venoso entraria em contato com um fluxo de oxigênio na entrada do reservatório, formando então uma cascata de bolhas de tamanhos variados transformando o sangue venoso em arterial. Clark⁽²⁶⁾ em 1950 e 1952, construiu o seu oxigenador de bolhas com uma câmara de borbulhamento contendo também um dispersor de oxigênio facilitando o controle da oxigenação. A seguir DeWall em 1956, desenvolveu seu oxigenador helicoidal também de bolhas aproveitando conceitos adquiridos com demais cirurgias e inovou pela simplicidade do aparelho e também por seu uso descartável^(27,28). O oxigenador menor, mais compacto, com estética mais arrojada só foi desenvolvido por Gollan⁽²⁹⁾ em 1952, contribuindo inclusive na facilidade de montagem do mesmo.

Kolff⁽³⁰⁾ em 1955 construiu seu primeiro protótipo de oxigenador de membranas a partir de lâminas de polietileno, onde as membranas eram enroladas em torno de um eixo central, conferindo ao oxigenador o formato de uma bobina. Já em 1958, Clowes e Neville⁽³¹⁾ desenvolveram um oxigenador de membranas planas de teflon para a cirurgia cardíaca, publicando seus relatos de casos operados com o uso de seu aparelho. Outros oxigenadores foram colocados em uso, como o de Bramdson, Peirce e Landè-Edwards conhecido como oxigenador sanduiche, cujas configurações eram muito semelhantes ao de Clowes e Neville^(32,33,34). Kolobow⁽³⁵⁾ em 1965 utilizou o oxigenador de Kolff, porém com tiras longas de silicone com espaçadores impedindo o colapamento das membranas. O contínuo desenvolvimento de novas tecnologias contribuiu para produção de membranas de capilares surgindo então uma geração atual destes oxigenadores de membranas com formas modernas, com maior eficiência e segurança na oxigenação utilizados até hoje.

3. Bombas propulsoras de circulação extracorpórea

A busca por desenvolver bombas capazes de deslocar volumes de sangue, foi outro capítulo à parte na evolução da CEC, mostrando a constante preocupação dos pesquisadores em busca de meios seguros de poder trabalhar com a circulação artificial do sangue.

As bombas usadas pelos fisiologistas deslocavam pequenas quantidades de sangue. Entretanto, mesmo deslocando pouco sangue já era observado o trauma infligido aos seus componentes. A velocidade do fluxo era o principal algoz da hemólise.

A busca por bombas de CEC mais adequadas redundou em discussão que persiste até os dias atuais: fluxo pulsátil ou fluxo contínuo? E como não houve consenso, os estudos concentraram-se no mecanismo oclisor, pois o débito poderia ser mantido durante o bombeamento do sangue.

De um modo geral, as bombas foram classificadas de acordo com o funcionamento do mecanismo móvel que transmite energia ao líquido a ser

deslocado. Portanto, com esse critério as bombas foram classificadas como: bombas de deslocamento positivo (roletes) e cinéticas (centrífuga).

As bombas de deslocamento positivo impulsionam o líquido progressivamente para frente. Um exemplo é a conhecida bomba de múltiplos dedos (Sigmamotor[®]), que Lillehei em 1954 colocou em funcionamento sendo depois substituída pela bomba de roletes. Essa bomba causava traumatismo do sangue e o ruído excessivo que fazia ao funcionar tornava o momento do trabalho insuportável^(36,37).

A bomba de roletes (introduzida em 1955) continua sendo utilizada em todos os tipos de procedimentos cirúrgicos cardiovasculares atualmente. No leito rígido do console da máquina (em forma de ferradura), um segmento de tubo de silicone ocupa a metade de um círculo, no qual excursionam dois cilindros opostos, com mesma distância do eixo central. À medida que o eixo gira, os roletes comprimem esse segmento do tubo impulsionando o sangue para frente⁽³⁸⁾.

Esta bomba foi patenteada em 1855 por Porter e Bradley⁽³⁹⁾. Mais tarde, DeBakey (1934) realizou algumas modificações colocando-a em funcionamento, realizando transfusões sanguíneas. O desenho de DeBakey, utilizando dois roletes, sofreu novas modificações até ser destinado à CEC.

Já as bombas cinéticas possuem ação propulsora desenvolvida pela transmissão da energia gerada pela rotação de um elemento propulsor. A bomba centrífuga foi desenvolvida no fim do século XVII, quando Denis Papin construiu um ventilador centrífugo de pás retas, conhecido como fole de Hesse, em homenagem ao príncipe Hesse. Porém, somente no início do século XIX a fabricação e o uso desta bomba foi introduzida nos Estados Unidos da América. As palhetas do rotor foram desenvolvidas por John Appold em 1851 na Inglaterra.

Embora o princípio de funcionamento das bombas centrífugas seja antigo na engenharia dos fluidos, apenas na década de 70 as bombas desse tipo foram adaptadas para uso em CEC. Sua ação de propulsão do sangue era realizada pela adição de energia cinética produzida pela rotação de um elemento rotor. No tipo mais comum (vortex), existia um conjunto de cones concêntricos, dos quais o mais externo contém um orifício central de entrada e um orifício lateral de saída. O cone mais interno tinha um acoplamento magnético com o rotor externo, que o fazia girar

a elevadas rotações por minuto girando os demais cones criando então, uma força centrífuga que impulsionava o fluxo de sangue.

As bombas existentes no mercado para uso de CEC em cirurgia cardiovascular possuem vantagens e desvantagens. Entretanto, não se sabe claramente, qual das bombas seria melhor em termos de menores complicações para os pacientes^(40,41).

4. Complicações da circulação extracorpórea

A CEC com seus componentes mecânicos e suas interações com o sangue eram capazes de produzir alterações significativas no organismo. Todos os órgãos eram afetados por este sistema, devido ao contato do sangue com superfícies artificiais, fluxo contínuo, hemodiluição, hipotermia e anticoagulação. Essas complicações podiam surgir imediatamente após a cirurgia ou tardiamente na unidade de terapia intensiva (UTI). Apesar do aprimoramento dos equipamentos utilizados, sabia-se que quanto maior o tempo de CEC, maiores seriam as chances de as complicações aparecerem e se tornarem mais graves⁽⁴²⁾.

Outros fatores foram identificados como contribuintes para a ocorrência das complicações da CEC como a idade, pacientes portadores de lesões múltiplas ou complexas, a presença de doenças associadas e reoperações.

As principais complicações que podiam ocorrer devido à CEC seriam hemorragias, baixo débito cardíaco, arritmias cardíacas, insuficiência respiratória, insuficiência renal, alterações neurológicas ou neuropsiquiátricas, alterações hidroeletrólíticas, alterações abdominais, hemólise e a resposta inflamatória.

5. Marcadores de hemólise

Os marcadores de hemólise poderiam mostrar a lesão celular em tecidos na fase aguda do processo. Foram utilizados nos serviços que dispunham de laboratório de análises clínicas e hematológicas, por meio de kits específicos para o marcador desejado. Dessa forma, foi possível diagnosticar a hemólise e buscar a origem da mesma (anemia hemolítica, CEC, disfunção de prótese valvar, infarto agudo do miocárdio, por exemplo).

Um marcador de hemólise de fase aguda, específico (presente inclusive no trauma cirúrgico) seria a haptoglobina sérica, cuja propriedade é de se ligar a hemoglobina e formar um complexo que visa impedir a perda da hemoglobina a nível renal, diminuindo seus níveis na corrente sanguínea^(43,44).

A desidrogenase láctica (DHL) é enzima conversora do piruvato em lactato no ciclo de Krebs e também pode ser utilizada como marcador de hemólise inespecífico, pois quando ocorre a lise celular, a DHL é liberada do interior da célula permanecendo na corrente sanguínea em altas concentrações⁽⁴⁵⁾.

O reticulócito também poderia ser usado como marcador inespecífico de hemólise, porém não com frequência. Isto porque o aumento dos seus níveis também poderia ocorrer por hipóxia⁽⁴⁶⁾. Os reticulócitos são maiores que as hemácias e quando há um aumento do número dos reticulócitos existe também um aumento de volume corpuscular médio (VCM) inclusive na hemólise.

A bilirrubina também pode ser utilizada como marcador de hemólise, pois a icterícia aparece quando seus níveis se tornam elevados, podendo ser consequência de doença hepática (hepatite) ou de hemólise.

6. Marcadores inflamatórios

Os marcadores inflamatórios são substâncias químicas liberadas por determinadas células agindo na lesão celular em tecidos na fase aguda ou crônica do processo inflamatório. Por meio de kits específicos é possível medir a concentração dos mediadores inflamatórios. Contudo, alguns desses kits são caros dificultando a compra para serem usados de rotina.

O organismo mantém uma produção constitutiva de citocinas, onde células especializadas têm nível basal destas proteínas em situação normal. As citocinas dependem da ligação com receptores específicos da membrana celular para desempenharem a sua função. Normalmente existe a ação de uma ou mais citocinas para uma resposta imune e por isso, agem conjuntamente, formando uma rede complexa na qual a produção de uma citocina influenciará a produção ou a resposta da outra.

A interleucina1 β normalmente tem sua concentração aumentada após a CEC⁽⁴³⁾ porém, muitas vezes não se consegue detectá-la devido ao procedimento de

hemodiluição da própria CEC⁽⁴⁷⁾. Também é responsável pela indução da síntese da interleucina 6 e age em sinergia principalmente com TNF α no “feedback” dando continuidade ao processo inflamatório. Juntamente com TNF α , são as primeiras interleucinas a aparecerem na resposta inflamatória durante a CEC.

Outra interleucina muito estudada é a interleucina 6, cuja concentração aumenta entre duas a quatro horas após incisão cirúrgica, sendo a intensidade da resposta correlacionada com a duração do procedimento cirúrgico e por isso ela é extremamente importante no processo inflamatório⁽⁴³⁾. Este padrão de resposta é consistente com o papel de um mediador importante da resposta de fase aguda à CEC, podendo ser um indicador mais preciso da evolução do estado do processo inflamatório dos pacientes⁽⁴⁷⁾.

A interleucina 8 é um potente agente quimiotático, fazendo com que neutrófilos e leucócitos se desloquem para o local da infecção^(43,48,49,50,51). Pode estar presente em qualquer tecido e sua ação pode ocorrer durante infecções, isquemia, traumas e também em distúrbios de homeostasia⁽⁵¹⁾.

O TNF α é responsável por várias complicações sistêmicas e infecções graves induzindo a um quadro febril, muitas vezes perceptível no pós-operatório imediato. Estando em altas concentrações plasmáticas, pode induzir o baixo débito cardíaco, diminuindo tônus da musculatura lisa dos vasos e causando trombose intravascular⁽⁵²⁾. Os níveis elevados desta interleucina após infarto agudo do miocárdio foram associados com aumento do risco recorrente de infarto⁽⁵³⁾.

O fibrinogênio, proteína de fase aguda, cuja concentração aumenta entre duas a quatro vezes nos processos inflamatórios agudos. Ele também é reconhecido como fator de risco para a doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica.

7. Estudos comparativos de hemólise em circulação extracorpórea

No quadro a seguir, estão listados os artigos comparando as bombas de CEC (roletes e centrífuga), considerando alguns tipos de marcadores de hemólise (Tabela I).

Tabela I. Estudos relacionados à hemólise em CEC

Autor	marcador hemólise	análise estatística		Valor p
		BC	BR	
		média		
Pêgo-Fernades e col, 1989 ⁽⁵⁴⁾	haptoglobina (g/dL)	1,2	1,3	>0,05
	plaquetas (10 ³ /mm ³)	99000	121846	>0,05
	hemoglobina (mg/dL)	67,9	45,5	>0,05
		média		
Berki e col, 1992 ⁽⁵⁵⁾	plaquetas (10 ³ /mm ³)	13,02	9,66	<0,01 BR
	Hematócrito (%)	36	23,14	<0,05 BR
		média		
Yoshikai e col, 1996 ⁽⁵⁶⁾	DHL(mg/dL)	1475,9	3814,2	>0,05
	plaquetas (10 ³ /mm ³)	15,8	14,4	>0,05
		média		
Andersen e col, 2003 ⁽⁵⁸⁾	plaquetas (10 ³ /mm ³)	221	222	>0,05
	hemoglobina (g/100mL)	11,1	11,2	>0,05
	hematócrito (%)	0,32	0,33	>0,05
		média		
Morgan e col, 1998 ⁽⁵⁷⁾	hematócrito(%)	31	32	>0,05
	haptoglobina (g/100mL))	-	-	-
		média		
Keyser e col, 2011 ⁽⁵⁹⁾	plaquetas (10 ³ /mm ³)	150000	170000	>0,05
	hematócrito (%)	32	34	>0,05
	DHL (mg/dL)	160	180	>0,05
	bilirrubina (mg/dL)	1,2	0,9	>0,05
Saczkowski e col, 2012 ⁽⁶⁰⁾		metanálise		
	plaquetas (10 ³ /mm ³)			>0,05
	hemoglobina (g/100mL)			>0,05

BC: bomba centrífuga; BR: bomba de roletes

Nesses artigos, comparando as bombas de roletes e centrífuga, observou-se que, com exceção de um estudo⁽⁵⁹⁾ que apresentou resultados com significância estatística (contagem de plaquetas e hematócrito), os demais artigos não diferiram estatisticamente entre si, em relação aos marcadores mais fidedignos de hemólise. Este fato corrobora com o estudo de metanálise de Saczkowski e col⁽⁶⁰⁾, que também não apontou nenhuma diferença entre as bombas com relação à hemólise. Os marcadores usados foram bastante variáveis, o que favoreceu este resultado.

8. Estudos comparativos de inflamação em circulação extracorpórea

No quadro a seguir, estão listados os artigos comparando as bombas de CEC (roletes e centrífuga) considerando alguns marcadores da resposta inflamatória (Tabela II).

Tabela II. Estudos relacionados à resposta inflamatória em CEC

Autor	marcador inflamação	análise estatística		Valor p
		BC	BR	
		média		
Berki e col, 1992 ⁽⁵⁵⁾	fibrinogênio (mg/dL)	258	216	<0,01 BR
		média		
Yoshikai e col, 996 ⁽⁵⁶⁾	C ₃ (mg/dL)	36,4	41,1	>0,05
	C ₄ (mg/dL)	13,7	19,3	>0,05
	IgA (mg/dL)	172,8	191,95	>0,05
	IgG (mg/dL)	1011,4	836,81	>0,05
	IgM (mg/dL)	126,7	78,0	>0,05
		média		
Morgan e col, 1998 ⁽⁵⁷⁾	IL-6 (pg/dL)	329	392	<0,05BC
		média		
Ashraf e col, 1998 ⁽⁶¹⁾	IL-1β pg/dL)	-	-	-
	IL-6 (pg/dL)	341	260	<0,05BC
	IL-8 (pg/dL)	143	150	>0,05
	TNFα (pg/dL)	-	-	-
	C _{5b-9} (ng/mL)	765	509	<0,05BC
	Neutrófilos (x10 ⁹)	8,15	6,2	<0,05BC
		média		
Baufreton e col, 1999 ⁽⁶²⁾	IL-6 (pg/dL)	770	600	<0,01BC
	IL-8 (pg/dL)	115	122	<0,02, <0,05BC
	TNFα (pg/dL)	160	130	<0,01BC
		média		
Braulio, 200 ⁽⁶³⁾	IL-6 (pg/dL)	904,4	393,2	=0,013BR
	TNFα (pg/dL)	1648,0	1255,8	=0,049BR
		média		
Keyser e col, 2011 ⁽⁵⁹⁾	Fibrinogênio (mg/dL)	250	230	>0,05

BC: bomba centrífuga; BR: bomba de roletes;

Nesses artigos, comparando as bombas de roletes e centrífuga, observou-se que, com exceção de dois estudos^(56,59) que não diferiram estatisticamente entre si, os demais artigos mostraram diferença significativa entre as bombas estudadas para a resposta inflamatória analisando alguns tipos de marcadores inflamatórios. Os resultados foram variáveis e em alguns estudos controversos, sem possibilidade de conclusões definitivas.

9. Conclusão

A técnica de CEC progrediu a passos firmes e seguros ao longo destas últimas décadas desde a sua concepção por Gibbon. Em praticamente sete décadas, muitas foram as mudanças não só no aparelho e circuitos, mas também nos protocolos e padrões de trabalho.

Contudo, apesar da constante evolução da CEC e as condutas realizadas na tentativa de amenizar essas complicações (hemólise e inflamação), o respeito aos detalhes das funções fisiológicas do paciente são fundamentais. O paciente que será submetido à perfusão necessita de constante atenção, pois as complicações ainda são consideradas muito graves.

A hemólise e a inflamação foram citados na maioria dos artigos, mas em geral foram estudados separadamente. Alguns pesquisadores mostraram não haver diferença significativa quanto à hemólise entre as bombas. Apesar disso, empiricamente para reduzir hemólise sugeriram-se nas perfusões prolongadas a bomba centrífuga, mas na prática a escolha deveria ser feita pela equipe. Somente um dentre sete estudos mostrou alteração significativa na bomba de roletes em relação a plaquetas e hematócrito. Com relação à inflamação, ao comparar as bombas de CEC, cinco dentre sete estudos mostraram diferença significativa para vários marcadores inflamatórios. Dentre os marcadores de inflamação analisados, a IL-6 foi o marcador mais estudado, e sua indução ocorreu especialmente na bomba centrífuga.

Embora essas complicações repercutam diretamente no pós-operatório influenciando, por exemplo, no tempo de ventilação mecânica e de internação na UTI, as opções de bombas de CEC buscando amenizar essas complicações durante

a perfusão não são ainda baseadas em evidências científicas. Mais estudos são necessários para comparação dos dois tipos de bombas de CEC com relação à hemólise e à resposta inflamatória.

10. REFERÊNCIAS

1. Clowes Jr GHA. Bypass of the heart and lungs with an extracorporeal circulation. In: Gibbon Jr JH, Sabiston DC, Spencer FC. Surgery of the Chest. 2nd ed. Philadelphia: W.B Saunders Co.;1969.
2. Utley JR. Early development of cardiopulmonary bypass. Perfusion.1986;1:1-14.
3. Galletti PM, Brecher GA. Heart-Lung Bypass. Principles and techniques of extracorporeal circulation. New York: Grune and Stratton; 1962.
4. Rodewald G. History of extracorporeal circulation. In: Hagl S, Klövekorn WP, Mayr N, Sebening F. In: Thirty years of extracorporeal circulation 1953-1983. Munich: Carl Gerber; 1984. p. 25-43.
5. Gomes OMC, Conceição DS. Circulação extracorpórea. In: Histórico. Circulação extracorpórea. 2a ed. Belo Horizonte: Ed. UFMAG; 1985.
6. Litwak RS. The growth of cardiac surgery: historical notes. Cardiovasc Clin.1971;3:5-50.
7. Johnson SL. The history of cardiac surgery 1896-1955. Baltimore: The Johns Hopkins Press; 1970.
8. Bordley J III, Harvey AM. Two Centuries of American Medicine 1776-1976. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1976.
9. Howell WH, Holt E. Two new factors in blood coagulation – heparin and proantithrombin. Am J Physiol.1918;47:328-32.
10. McLean J. The discovery of Heparin. Circulation.1959;19:75-8.

11. Stokes TL, Flick Jr JB. An improved vertical cylinder oxygenator. Proc Soc Exp Biol Med.1950;73:528-31.
12. Dodrill FD, Hill E, Gerisch RA, Johnson A. Pulmonary valvuloplasty under direct vision using the mechanical heart for a complete bypass of the right heart in a patient with congenital pulmonary stenosis. J Thorac Surg.1953;26:584-6.
13. Dogliotti AM. Clinical use of the artificial circulation with a note on intra-arterial transfusion. Bull Johns Hopkins Hosp.1951;90:131-4.
14. Clark LC, Gollan F, Gupta VB. The oxygenation of blood by gas dispersion. Science.1950;111:85-7.
15. Kurusz M. Cardiopulmonary bypass during intracardiac repair of congenital defects. Proc Am Acad Cardiovasc Perf.1982;3:73-8.
16. Crafoord CL. In: Lam CR, editor. Proceedings of the Henry Ford Hospital International Symposium on Cardiovascular Surgery: studies in physiology, diagnosis and techniques; march 1955; Detroit, Michigan. Philadelphia: WB Saunders;1955.p202-11.
17. Gibbon Jr JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med.1954;37:171.
18. Gibbon Jr JH. The development of the heartlung apparatus. Rev Surg. 1970;27:231.
19. Karlson, KE, Dennis C, Sanderson D, Culmer CU. An oxygenator with increased capacity: multiple vertical revolving cylinders. Proc Soc Exp Biol Med.1949;71:204-20.

20. Dubbelman CP. Attempts to construct an oxygenator for temporary replacement of the human lung. *Acta Physiol Pharmac Neerl.*1951;2:320-48.
21. Crafoord C, Norberg B, Senning A. Clinical studies in extracorporeal circulation with a heart-lung machine. *Acta Chir Scand.*1957;112:220-45.
22. Gibbon Jr JH. An oxygenator with a large surfacevolume ratio. *J Lab Clin Med.*1939;24:1192.
23. Naef AP. The story of thoracic surgery. Toronto: Hografe & Huber;1990.
24. Bjork VO. An artificial heart or cardiopulmonary machine; performance in animals. *Lancet.*1948;1(6526):491-3.
25. Kay EB, Cross FS. Direct vision repair of intracardiac defects utilizing a rotating disc reservoir oxygenator. *Surg Gynecol Obstet.*1957;104:701-16.
26. Clark Jr LC, Hooven F, Gollan F. A large capacity, all-glass dispersion oxygenator and pump. *Rev Sci Instrum.*1952;23:748-53.
27. DeWall RA, Gott VL, Lillehei CW, Read RC, Varco RL, Warden HE, et al. A simple, expendable, artificial oxygenator for open heart surgery. *Surg Clin North Am.*1956;6:1025-34.
28. DeWall RA, Warden HE, Gott VL, Read RC, Varco RL, Lillehei CW. Total body perfusion for open cardiectomy utilizing the bubble oxygenator. *J Thorac Surg.*1956;32:591-603.
29. Gollan F, Blos, P, Schuman H. Studies on hypothermia by means of a pump-oxygenator. *Am J Physiol.*1952;171:331-40.

30. Kolff WJ, Effler DB, Groves LK, Peereboom G, Moraca PP. Disposable membrane oxygenator (heart-lung machine) and its use in experimental surgery. *Cleveland Clin Q.*1956;23:69-79.
31. Clowes GHA, Neville WE. Membrane oxygenator. In: Alle JG. Extracorporeal circulation. Springfield: C.C. Thomas;1958.
32. Bramdson ML, Osbon JJ, Gerbode F. The membrane lung. In: Ionescu MI. Techniques in extracorporeal circulation. Butherworths: London; 1981.
33. Peirce EC II, Roger WK, Dabbs CH, Rawson FL. Clinical experience with the membrane lung used in conjunction with hypothermia. *J Teen Med Assoc.*1961;54:39-43.
34. Landè AJ, Edwards L, Block JH, Carlson G, Subramanian VA, Ascheim RS et al. Clinical experience with emergency use of prolonged cardiopulmonary bypass with a membrane pump oxygenator. *Ann Thorac Surg.*1970;10:409-13.
35. Kolobow T, Spragg RC, Pierce JF, Zapol WM. Extended term (to 16 days) partial extracorporeal gas exchange with the spiral membrane lung in unanesthetized lamb. *Trans Am Soc Artiflnt Organs.*1971;17:350-4.
36. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Ziegler NR, Varco RL. The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. *Surg Gynecol Obstet.* 1955;101:446-66.
37. Lillehei CW. historical development of cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR. *Cardiopulmonary Bypass: principles and practice.* Baltimore: Williams & Wilkins;1993. p. 3-21.
38. Duval Neto GF, Gomes do Amaral JL. Circulação extracorpórea. In: Braz JRC, Auler Jr JOC, Gomes do Amaral JL, Corriat P. *O sistema cardiovascular e a anestesia.* São Paulo: EdUnesp;1997. p.147-62.

39. Reed CC, Kurusz M, Lawrence Jr AE. Safety and techniques in perfusion. Stafford: Quali-Med, Inc.;1988.
40. Bernstein EF, Gleason LR. Factors influencing hemolysis with roller pumps. *Surgery*.1967;61:432-42.
41. Tamari Y, Lee-Sensiba, Leonard EF, Tortolani AJ. A dynamic method for setting pumps nonocclusively reduces hemolysis and predicts retrograde flow. *ASAIO J*.1997;43:39-52.
42. Murad H. Complicações da circulação extracorpórea. Módulo Teórico 1. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Circulação Extracorpórea; 1982.
43. Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta sistêmica na circulação extracorpórea: papel das citocinas. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2001;16:1376-87.
44. Gupta S, Ahern K, Nakhl F, Forte F. Clinical usefulness of haptoglobin levels to evaluate hemolysis in recently transfused patients. *Adv Hematol*. 2011;1-4. doi:<http://dx.doi.org/10.1155/2011/389854>.
45. Díaz-Méndez M, Vázquez-Cortés JA, Flores-Arenas JR, Rábago-Escoto R del C. Chest blunt trauma associated with myocardial infarction. Case report. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*.2010;48:563-6.
46. Pierre RV. Reticulocytes. Their usefulness and measurement in peripheral blood. *Clin Labor Med*.2002;22(1):63-79.
47. Gomes WJ, Saba JC, Buffolo E. 50 anos de circulação extracorpórea no Brasil: Hugo J. Felipozzi, o pioneiro da circulação extracorpórea no Brasil. *Rev Bras Cir Cardiovasc*.2005;20(4):iii-viii.

48. Baggiolini M, Loetscher P, Moser B. Interleukin-8 and the chemokine family. *Int J Immunopharmacol.*1995;17:103-8.
49. Mukaida N. Interleukin-8: an expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation. *Int J Hematol.*2000;72:391-8.
50. Tarlowe MH, Kannan KB, Itagaki K, Adams JM, Livingston DH, Hauser CJ. Inflammatory chemoreceptor cross-talk suppresses leukotriene B4 receptor 1-mediated neutrophil calcium mobilization and chemotaxis after trauma. *J Immunol.*2003;171:2066-73.
51. Rot A. Neutrophil attractant/activation protein-1 (interleukin 8) induces in vitro neutrophil migrations by haptotactic mechanism. *Eur J Immunol.* 1993;23:303-6
52. Lopes FM, Oliveira EL, Costa GE, Batista KA. Dosagem sérica de proteína C-reativa como marcador molecular de processo inflamatório em pacientes que realizaram cirurgia cardíaca submetidos à circulação extracorpórea. *Cienc Biol Agrár Saúde.*2010;14:104-15.
53. Ridker PM, Rifair N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.*2000;101:2149-53.
54. Pêgo-Fernandes PM, Miura F, Higa SS, Moreira LFP, Dallan LA, Chamone DAF, et al. Hemólise em circulação extracorpórea: estudo comparativo entre bomba de rolete e bomba centrífuga. *Rev Bras Cir Cardiovasc.*1989;4:220-4.
55. Berki T, Gürbüz A, Isik Ö, Akkaya H, Bayezid Ö. Cardiopulmonary by-pass using centrifugal pump. *Vasc Surg.*1992:123-34

56. Yoshikai M, Hamada M, Takarebe K, Okazaki Y, Ito T. Clinical use of centrifugal pumps and roller pump in open heart surgery: a comparative evaluation. *Artif Organs*.1996;20:704-6.
57. Morgan IS, Codupoti M, Sanger K, Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomized trial. *Eur J Card Thorac Surg*.1998;13:526-32.
58. Andersen KS, Nygreen EL, Grong K, Leirvaag B, Holmsen H. Comparison of the centrifugal and roller pump in elective coronary bypass surgery – a prospective, randomized study with special emphasis upon platelet activation. *Scand Cardiovasc J*.2003;37:356-62.
59. Keyser A, Hilker MK, Diez C, Philipp A, Foltan M, Schmid C. Prospective randomized clinical study of arterial pumps used for routine on pump coronary bypass grafting. *Artif Organs*.2011;35:534-42.
60. Saczkowski R, Maklin M, Mesana T, Boodhwani M, Ruel M. Centrifugal pump and roller pump in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Artif Organs*.2012;36:668-76.
61. Ashraf S, Butler J, Tian Y, Cowan D, Litin S, Saundres NR, et al. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:480-4.
62. Baufreton C, Intrator L, Jansen PGM, Velthuis H, Le Besnerais P, Vonk A, et al. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg*.1999;67:972-7
63. Braulio R. Resposta inflamatória mediada por citocinas em operações de revascularização do miocárdio utilizando bomba de roletes ou centrífuga para circulação extracorpórea [Tese]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.67p.

Paper - Review article

Este trabalho está em vias de submissão à Revista Brasileira de Cirurgia
Cardiovascular-RBCCV

Review article

Cardiopulmonary bypass: development of the John Gibbon's heart-lung machine

Andréia Cristina Passaroni¹; Marcos Augusto de Moraes Silva²; Winston Bonetti Yoshida³

¹Registered nurse; Perfusionist, Department of Cardiovascular Surgery, PhD student, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Botucatu, SP, Brazil.

²Cardiovascular surgeon; study co-coordinator, Associate Professor, Department of Surgery and Orthopedics, Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Botucatu, SP, Brazil.

³Vascular surgeon; study coordinator, Full Professor, Department of Surgery and Orthopedics, Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Botucatu, SP, Brazil.

Funding: None.

Conflict of Interest: The authors declare there are no conflict of interest.

Correspondence address:

Andréia Cristina Passaroni

Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Av. Prof. Montenegro, s/nº

18618-970 - Botucatu, SP

Brazil

The advent of cardiopulmonary bypass

In the 19th century, the interest of physiologists in the circulation of blood turned to the study of isolated organs. Many of the studies conducted at this time laid the foundation for the future development of cardiopulmonary bypass (CPB).

In 1813, Le Gallois formulated the first concept of what would constitute an artificial circulation^[1]. In 1828, Kay showed that the contractility of muscle could be restored by perfusing with blood^[2]. Between 1848 and 1858, Brown-Séquard obtained “oxygenated” blood by agitating it with air, highlighting the importance of blood in the perfusate solution to obtain neurologic activity in isolated mammalian heads^[2-4]. In 1868, Ludwig and Schmidt built a device that could infuse blood under pressure, thus enabling better perfusion of isolated organs for study^[5, 6]. In 1882, Von Schroeder developed and built the first prototype of a primitive bubble “oxygenator”, which consisted of a chamber containing venous blood; air was bubbled into the chamber and converted the venous blood to arterial blood^[7].

In 1885, Von Frey and Gruber developed an artificial heart-lung system whereby the perfusate solution could be oxygenated without interrupting blood flow, an achievement that had not been attempted by their predecessor Von Schroeder.

Other discoveries played essential roles in the further development of research that would ultimately contribute to CPB. One such achievement was the discovery of the ABO blood group system by Landsteiner in 1900, which enabled prevention of many inconveniences related to incompatibility^[8]. In 1916, Howell and McLean (the latter a medical student) serendipitously discovered heparin while studying animal liver extracts. This discovery would assist both in vivo and in vitro studies, which were made successful by inhibition of coagulation^[9, 10].

The later work of Gibbon, starting in 1937, piqued the curiosity of many other investigators, who were prompted to start similar projects and follow in his footsteps^[11-15].

Operating the heart was forbidden, with risk disbelieve and disrespect among colleagues. However, the heart was an organ that could be malformed during pregnancy. The doctors Taussig with Ballock, both assisted by Vivien Thomas with his surgical techniques developed in experimental laboratory, palliative procedures

performed in the intention to assist with better quality their young patients (children with severe congenital heart disease) known as blue babies.

To Crafoord, the artificial circulation should be, as to correct the intracardiac defects was necessary to open the heart, keeping blood flow to all organs and realization of gas exchange. Crafoord, who later successfully performed the first atrial myxoma removal surgery with CPB^[16]. As a tool for circulatory support during cardiovascular surgery, CPB is a contemporary notion. On May 6, 1953, Gibbon – who devoted his life's work to obtaining a working heart-lung machine – performed an atrial septal defect repair that became a landmark in the development of this technology.

Extracorporeal oxygenators developed for cardiopulmonary bypass

The need for adequate oxygenation led Gibbon to continue his search for an enhanced method of blood arterialization. He noted many issues that occurred during the oxygenation process, such as foaming, hemolysis, and synthesis and release of vasoactive substances^[17, 18]. The first oxygenator models developed were classified according to the method used for oxygenation.

Film oxygenators performed gas exchange on a surface onto which blood was flowed in thin films, over a substrate exposed to an oxygen-rich atmosphere^[3, 19, 20].

In 1885, von Frey and Gruber had developed a rotating cylinder that is considered the precursor of cylinder or drum oxygenators. Venous blood was spread over the inner wall of the rotating cylinder, where it came into contact with a stream of oxygen, thus accomplishing gas exchange. In 1957, Crafoord, Norberg, and Senning^[21] developed a new oxygenator consisting of multiple spinning rollers, the rotation of which facilitated the exposure of filmed blood to oxygen.

In screen oxygenators, venous blood was flowed over a support containing mesh screens. Much of Gibbon's work used such a model of oxygenator, in which venous blood flowed down a series of vertical screens^[16, 18, 22, 23].

Disc oxygenators were the next development. Briefly, these oxygenators consisted of a horizontal axis around which a series of metal discs were arranged. These discs rotated within a glass cylinder, through which venous blood was

circulated and exposed to oxygen. Bjork^[24] worked on the first disc oxygenator in 1948, but Kay and Cross^[25] were the ones to enhance it and improve its effectiveness in 1956. Disc oxygenators were an important landmark in the evolution of CPB, and their efficiency ensured they remained in use well into the 1970s.

The development of bubble oxygenators was plagued by the occurrence of bubbling and foaming, with the inherent risks they pose, during the arterialization process. In these oxygenators, venous blood is exposed to an oxygen stream at the reservoir inlet, forming a cascade of bubbles of varying sizes that arterialized the deoxygenated blood. In 1950 and 1952, Clark^[26] designed and built bubble oxygenators that incorporated a dispersion chamber, facilitating control of oxygenation. In 1956, DeWall developed a helical bubble oxygenator based on concepts learned from other surgeons that was innovative both for its simplicity and for a disposable version that was developed soon thereafter^[27, 28]. A smaller, more compact oxygenator with a bolder design – which also contributed to ease of assembly – had been developed by Gollan^[29] in 1952.

In 1955, Kolff^[30] constructed the first prototype of a membrane oxygenator, using polyethylene tubing wrapped around a central axis, which gave the oxygenator a coil-like appearance. In 1958, Clowes and Neville^[31] developed a flat Teflon membrane oxygenator specifically for use in cardiac surgery, and published a series of case reports describing the use of their apparatus. Other oxygenators later entered clinical use, such as that designed by Bramsen, Peirce, and Landè-Edwards and known as the “sandwich-type” oxygenator, which was quite similar to the Clowes and Neville model^[32-34]. In 1965, Kolobow^[35] modified the Kolff oxygenator by adding long silicone strips with spacers that prevented membrane collapse. The continued development of new technologies contributed to the production of capillary membranes, ushering in the latest generation of modern membrane oxygenators with increased efficiency and safety, which remain in use to this day.

Blood pumps for cardiopulmonary bypass

The search for pumps capable of displacing large volumes of blood deserves its own chapter in the history of CPB, as it demonstrates investigators’ constant concern with obtaining safe ways to accomplish artificial blood circulation.

The pumps used by early physiologists displaced small volumes of blood; however, the trauma they inflicted on blood components was already apparent. Flow velocity was the main culprit implicated in hemolysis.

The search for better CPB pumps led to a discussion that persists to this day: pulsatile or continuous flow? Since no consensus emerged, studies focused on the occluding mechanism, as output could be maintained during blood pumping.

Overall, pumps are classified according to the mechanism that transfers energy to the fluid. Using this criterion, pumps can be classified into two categories: displacement (roller) pumps and kinetic (centrifugal) pumps.

Displacement pumps impel the fluid progressively forward. One example is the well-known Sigmamotor[®] finger pump, which Lillehei used from 1954 before replacing it with a roller pump. This pump was traumatic to blood components and was intolerably loud while in operation^[36, 37].

The roller pump design, introduced in 1955, remains in use for all types of cardiovascular surgical procedures. Briefly, on the horseshoe-shaped rigid console of the pump, a segment of silicone tubing is bent into a semicircle within which two cylinders (rollers) are placed opposite to each other, equidistant from the central axis. As the axis rotates, the rollers compress this segment of tubing and impel the blood forward^[38].

The first roller pump was patented in 1855 by Porter and Bradley^[39]. In 1934, DeBakey made some modifications that enabled its use for blood transfusion. The two-roller DeBakey design was further modified before being applied to CPB.

Kinetic pumps impart energy generated by the rotation of an element known as an impeller. The first centrifugal pump was developed in the late 17th century, when Denis Papin built a centrifugal fan with straight vanes, which he named the *Hessian bellows* in honor of his patron, the Landgrave of Hesse. However, only in the 19th century were centrifugal pumps first manufactured and used in the United States. The rotary vane design was developed in England by John Appold, in 1851.

Although the operating principle of centrifugal pumps dates back to the early days of fluid engineering, it was not until the 1970s that the first such pumps were designed specifically for use in CPB circuits. In these pumps, forward

movement of the blood was accomplished by imparting kinetic energy produced by a rotating element.

The most common type, the vortex pump, featured a set of concentric cones, with the outermost cone containing a central inlet and a lateral outlet. The innermost cone was magnetically coupled to the outer rotor, which made it spin at a high RPM, causing rotation of the other cones and thus creating a centrifugal force that drove blood flow through the circuit.

Despite the advantages and disadvantages of both major pump types for CPB in cardiovascular surgery, the optimal design in terms of minimizing patient complications remains unclear^[40, 41].

Complications of cardiopulmonary bypass

Due to its mechanical components and their interaction with blood, CPB can produce significant changes in the body. All organs were affected by CPB systems, due to factors such as contact between blood and artificial materials, continuous flow, hemodilution, hypothermia, and anticoagulation. These complications could arise immediately after surgery or later in the intensive care unit. Despite improvements in equipment, it was clear that longer durations of CPB were associated with increased risk and severity of complications^[42].

Other issues were identified as contributing factors for the development of CPB-related complications, including age, the presence of multiple or complex injuries, the presence of comorbidities, and reoperation.

The main complications of CPB are hemorrhage, low cardiac output, arrhythmias, respiratory failure, renal failure, neurological or neuropsychiatric changes, fluid and electrolyte imbalances, abdominal changes, hemolysis, and inflammation.

Markers of hemolysis

Markers of hemolysis are capable of demonstrating acute tissue injury during its acute phase. These markers were measured at centers that had the laboratory capacity to do so using specific kits for the marker of interest, thus

enabling diagnosis of hemolysis and investigation of its etiology (hemolytic anemia, CPB, prosthetic valve dysfunction, acute myocardial infarction, etc.).

One acute phase marker specific to hemolysis (detectable even in surgical trauma) is the serum concentration of haptoglobin, a protein that binds hemoglobin to form a complex that prevents renal loss of hemoglobin, thus decreasing its levels in the bloodstream^[43, 44]. A reduction in haptoglobin levels is indicative of hemolysis.

Lactate dehydrogenase (LDH) is an enzyme that catalyzes the conversion of pyruvate to lactate in the Krebs cycle. It can also be measured as a nonspecific marker of hemolysis: when cell lysis occurs, LDH is released from within the ruptured cells and remains in the bloodstream at high concentrations^[45].

Reticulocyte counts are also used as a nonspecific marker of hemolysis, but infrequently so, as their levels increase not only in hemolysis but in the presence of hypoxia as well^[46]. As reticulocytes are larger than erythrocytes, when the reticulocyte count increases, so does the mean corpuscular volume (MCV), including in hemolysis.

Bilirubin can also be used as a marker of hemolysis. Jaundice develops when bilirubin levels are elevated, and it may be a consequence of liver disease or hemolysis.

Markers of inflammation

Markers of inflammation are chemicals released by certain cells that act on tissue injury in the acute or chronic phases of the inflammatory process. Specific kits can be used to measure the concentration of inflammatory mediators. However, the high cost of some of these kits precludes their routine use.

The human body maintains constitutive cytokine production, whereby specialized cells contain a baseline level of these substances in normal situations. Cytokines must bind to specific cell membrane receptors to exert their effects. In most cases, the action of one or more cytokines is required for an immune response to mount; therefore, these substances form a complex network in which production of one cytokine influences the production or response of others.

Levels of interleukin (IL)-1 β are usually increased after CPB^[43]. However, this cytokine is often undetectable due to the hemodilution inherent to CPB [47]. IL-

1 β is also responsible for inducing synthesis of IL-6, and acts synergistically with tumor necrosis factor-alpha (TNF α) in a feedback loop that ensures continuity of the inflammatory process. Alongside TNF α , these are the first interleukins to play a role in the inflammatory response to CPB.

Another widely studied interleukin is IL-6, levels of which increase 2 to 4 hours after any surgical incision. The intensity of the IL-6 response correlates with the duration of the surgical procedure, which makes this factor extremely important in the inflammatory process^[43]. The IL-6 response pattern is consistent with the role of a major mediator of the acute-phase reaction to CPB; therefore, IL-6 may be a more precise indicator of the progression of inflammatory states^[47].

IL-8 is a potent chemotactic agent involved in the homing of neutrophils and leukocytes to sites of infection^[43, 48-51]. It may be present in any tissue, and its effects may occur during infection, ischemia, trauma, and other disorders of homeostasis [51].

TNF α is implicated in several systemic complications and severe infections, inducing a febrile state that is often detectable in the immediate postoperative period of CPB. High concentrations of TNF α in plasma may induce low cardiac output, decrease vascular smooth muscle tone, and cause intravascular thrombosis^[52]. High levels of this cytokine after acute myocardial infarction have been associated with increased risk of recurrent infarction^[53].

The most important determinant of the erythrocyte sedimentation rate (ESR) is fibrinogen, an acute-phase protein, levels of which increase two- to fourfold in the presence of acute inflammation. Fibrinogen is also a known risk factor for coronary artery disease, peripheral artery disease, and stroke.

Immunoglobulins are also implicated in this phenomenon, and play an important role in chronic inflammatory processes.

Comparative studies of the hemolytic response to cardiopulmonary bypass

The following table (Table 1) lists studies that have compared roller vs. centrifugal pumps for CPB, using markers of hemolysis as the measures of interest.

Table 1. Comparative analyses of roller vs. centrifugal pumps for Cardiopulmonary bypass, using markers of hemolysis as outcome measures.

Author	Marker of hemolysis	Statistical analysis		P value
		Centrifugal	Roller	
		Mean		
Pêgo-Fernandes et al. ^[54]	Haptoglobin (g/dL)	1.2	1.3	>0.05
	Platelet count (10 ³ /mm ³)	99000	121846	>0.05
	Hemoglobin (mg/dL)	67.9	45.5	>0.05
		Mean		
Berki et al. ^[55]	Platelet count (10 ³ /mm ³)	13.02	9.66	<0.01 RP
	Hematocrit (%)	36%	23.14%	<0.05 RP & CP
		Mean		
Yoshikai et al. ^[55]	LDH (mg/dL)	1475.9	3814.2	>0.05
	Platelet count (10 ³ /mm ³)	15.8	14.4	>0.05
		Mean		
Morgan et al. ^[56]	Hematocrit (%)	31	32	>0,05
	*Haptoglobin (g/dL)	-	-	-
		Mean		
Andersen et al. ^[58]	Platelet count (10 ³ /mm ³)	221	222	>0.05
	Hemoglobin (mg/dL)	11.1	11.2	>0.05
	Hematocrit (%)	32%	33	>0.05
		Mean		
Keyser et al. ^[59]	Platelet count (10 ³ /mm ³)	150000	170000	>0.05
	Hematocrit (%)	32	34	>0.05
	LDH (mg/dL)	160	180	>0.05
	Bilirubin (mg/dL)	1.2	0.9	>0.05
		Meta-analysis		
Saczkowski et al. ^[60]	Platelet count (10 ³ /mm ³)			>0.05
	Hemoglobin (mg/dL)			>0.05

*Haptoglobin: after the start of CPB, the haptoglobin levels in nearly all samples exceeded the limit of quantitation (0.1g/L) and could not be measured.

In these comparative analyses of roller vs. centrifugal pumps, with the exception of one study^[59] that reported significant differences in platelet count and hematocrit respectively, the remaining studies found no significant differences in the most reliable markers of hemolysis between the two pump types. This corroborates a meta-analysis by Saczkowski et al.^[60] that also failed to find any difference between roller and centrifugal pumps in terms of hemolysis. Quite a wide variety of markers were used, which favored this result.

Comparative studies of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass

The following table (Table 2) lists studies that have compared roller vs. centrifugal pumps for CPB, using markers of hemolysis as the measures of interest.

Table 2. Comparative analyses of roller vs. centrifugal pumps for cardiopulmonary bypass, using markers of inflammatory response as outcome measures.

Author	Marker of inflammation	Statistical analysis		P value
		Centrifugal	Roller	
Berki et al. ^[55]	Fibrinogen	Mean		<0.01 RP
		258mg/dL	216mg/dL	
Yoshikai et al. ^[56]	C3 (mg/dL) C4 (mg/dL) IgA (mg/dL) IgG (mg/dL) IgM (mg/dL)	Mean		>0.05 >0.05 >0.05 >0.05 >0.05
		36.4	41.1	
		13.7	19.3	
		172.8	191.95	
		1011.4	836.81	
		126.7	78.0	
Morgan et al. ^[57]	IL-6 (pg/dL)	Mean		<0.05 BC
		329	392	
Ashraf et al. ^[61]	IL-1 β pg/dL IL-6 (pg/dL) IL-8 (pg/dL) TNF α (pg/dL) C5b-9 (ng/mL) ANC(x109)	Mean		- <0.05 BC >0.05 - <0.05 BC <0.05 BC
		-	-	
		341	260	
		143	150	
		-	-	
		765	509	
		8.15	6.2	
Baufreton et al. ^[62]	IL-6 (pg/dL) IL-8 (pg/dL) TNF α (pg/dL)	Mean		<0.01 CP <0.02, <0.05 CP <0.01 CP
		770	600	
		115	122	
		160	130	
Braulio ^[63]	IL-6 (pg/dL) TNF α (pg/dL)	Mean		=0.013 RP =0.049 RP
		904.4	393.2	
		1648.0	1255.8	
Keyser et al. ^[59]	Fibrinogen (mg/dL)	Mean		>0.05
		250	230	

ANC = absolute neutrophil count.

In these comparative analyses of roller vs. centrifugal pumps, with the exception of two studies^[56, 59] that found no significant differences, the remaining studies reported significant differences between the two pump types in terms of inflammatory response, as assessed by measurement of markers of inflammation. However, results were variable and sometimes controversial, and the evidence remains inconclusive.

Conclusion

Steady progress has been made in CPB techniques in the years since modern extracorporeal circulation was first conceived of by Gibbon. Over essentially seven decades, many changes were made, not only to CPB apparatuses and circuits but also to protocols and standards of work. The patient population has also changed: patients undergoing CPB are now in much more severe condition, due to such factors as comorbidities, advanced age, adverse lifestyles, and, many times, limited access to healthcare services.

The constant evolution of CPB and attempts to minimize its complications notwithstanding, it is essential that clinicians respect the particularities of each patient's physiological function. Patients undergoing CPB require constant care and attention, as the complications of this procedure still pose a very severe threat.

Hemolysis and inflammation were cited in the majority of studies addressing the complications of CPB with roller and centrifugal pumps, but these two phenomena were generally studied separately. Some investigators found no significant differences between these two types of pumps in terms of hemolysis. Nevertheless, it has been suggested empirically that centrifugal pumps be used in prolonged bypass to mitigate hemolysis. In practice, however, this decision should rest with the perfusion team.

Only one of seven studies reviewed reported significant changes (in platelet count and hematocrit) with roller pumps. Conversely, regarding inflammation, five of the seven studies reviewed reported significant differences between roller and centrifugal pumps. IL-6 was the marker of inflammation most commonly cited in these studies, particularly when centrifugal pumps were used.

Although the complications of CPB have many postoperative repercussions, including a direct influence on the duration of mechanical ventilation and length of intensive care unit stay, pump designs meant to mitigate these complications are not yet based on scientific evidence. Further studies are required to compare roller and centrifugal CPB pumps and their association with hemolysis and inflammatory response.

References

1. Clowes GHA, Jr. Bypass of the heart and lungs with an extracorporeal circulation. In: Gibbon JH, Sabiston DC, Spencer FC, eds. Surgery of the chest. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1969.
2. Utley JR. Early development of cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 1986;1(1):1-14.
3. Galletti PM, Brecher GA. Heart-Lung Bypass. Principles and techniques of extracorporeal circulation. New York: Grune & Stratton; 1962.
4. Rodewald G. History of extracorporeal circulation. In: Hagl S, Klövekorn WP, Mayr N, Sebening F, eds. Thirty years of extracorporeal circulation. Munich: Carl Gerber; 1984. p.p.25-43.
5. Gomes OMC, Conceição DS. Circulação extracorpórea. In: Histórico. Circulação extracorpórea. 2nd ed. Belo Horizonte: Ed. UFMAG; 1985.
6. Litwak RS. The growth of cardiac surgery: historical notes. *Cardiovasc Clin*. 1971;3(2):5-50.
7. Johnson SL. The history of cardiac surgery, 1896-1955. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1970.

8. Bordley J, Harvey AM. Two centuries of American medicine, 1776-1976. Philadelphia: Saunders; 1976.
9. Howell WH, Holt E. Two new factors in blood coagulation-heparin and pro-antithrombin. Am J Physiol. 1918;47:328-41.
10. McLean J. The discovery of heparin. Circulation. 1959;19(1):75-8.
11. Stokes TL, Flick JB, Jr. An improved vertical cylinder oxygenator. Proc Soc Exp Biol Med. 1950;73:528-31.
12. Dodrill FD, Hill E, Gerisch RA, Johnson A. Pulmonary valvuloplasty under direct vision using the mechanical heart for a complete bypass of the right heart in a patient with congenital pulmonary stenosis. J Thorac Surg. 1953;26:584-6.
13. Dogliotti AM. Clinical use of the artificial circulation with a note on intra-arterial transfusion. Bull Johns Hopkins Hosp. 1952;90(2):131-3.
14. Clark LC, Jr., Gollan F, Gupta VB. The oxygenation of blood by gas dispersion. Science. 1950;111(2874):85-7.
15. Kurusz M. Cardiopulmonary bypass during intracardiac repair of congenital defects. Proc Am Acad Cardiovasc Perf. 1982;3:73-8.
16. Crafoord CL. In: Lam CR, editor. Proceedings of the Henry Ford Hospital International Symposium on Cardiovascular Surgery: studies in physiology, diagnosis and techniques; march 1955; Detroit, Michigan. Philadelphia: WB Saunders;1955.p202-11.

17. Gibbon JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954;37(3):171-85; passim.
18. Gibbon JH, Jr. The development of the heart-lung apparatus. *Am J Surg*. 1978;135(5):608-19.
19. Karlson KE, Dennis C, et al. An oxygenator with increased capacity; multiple vertical revolving cylinders. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1949;71(2):204-6.
20. Dubbelman CP. Attempts to construct an oxygenator for temporary replacement of the human lung. *Acta Physiol Pharmacol Neerl*. 1952;2(3):320-48.
21. Crafoord C, Norberg B, Senning A. Clinical studies in extracorporeal circulation with a heart-lung machine. *Acta Chir Scand*. 1957;112(3-4):220-45.
22. Gibbon JH, Jr. An oxygenator with a large surface volume ratio. *J Lab Clin Med*. 1939;24:1192-8.
23. Naef AP. The story of thoracic surgery : milestones and pioneers. Toronto Lewiston, N.Y.: Hogrefe & Huber; 1990.
24. Bjork VO. An artificial heart or cardiopulmonary machine; performance in animals. *Lancet*. 1948;2(6526):491-3.
25. Cross FS, Kay EB. Direct vision repair of intracardiac defects utilizing a rotating disc reservoir-oxygenator. *Surg Gynecol Obstet*. 1957;104(6):711-6.
26. Clark LC, Jr., Hooven F, Gollan F. A large capacity, all-glass dispersion oxygenator and pump. *Rev Sci Instrum*. 1952;23(12):748-53.

27. Dewall RA, Gott VL, Lillehei CW, Read RC, Varco RL, Warden HE, et al. A simple, expendable, artificial oxygenator for open heart surgery. *Surg Clin North Am.* 1956;1025-34.
28. Dewall RA, Gott VL, Lillehei CW, Read RC, Varco RL, Warden HE. Total body perfusion for open cardiectomy utilizing the bubble oxygenator; physiologic responses in man. *J Thorac Surg.* 1956;32(5):591-603.
29. Gollan F, Blos P, Schuman H. Studies on hypothermia by means of a pump-oxygenator. *Am J Physiol.* 1952;171(2):331-40.
30. Kolff WJ, Effler DB, Groves LK, Peereboom G, Moraca PP. Disposable membrane oxygenator (heart-lung machine) and its use in experimental surgery. *Cleve Clin Q.* 1956;23(2):69-97.
31. Clowes GHA, Neville WE. Membrane oxygenator. In: JG. A, ed. *Extracorporeal circulation.* Springfield: C. C. Thomas; 1958.
32. Bramdson ML, Osbon JJ, Gerbode F. The membrane lung. In: Ionescu MI, ed. *Techniques in extracorporeal circulation.* London: Butherworths; 1981.
33. Peirce EC, II, Roger WK, Dabbs CH, Rawson FL. Clinical experience with the membrane lung used in conjunction with hypothermia. *J Tenn State Med Assoc.* 1961;54(1):39-43.
34. Landè AJ, Edwards L, Block JH, Carlson G, Subramanian VA, Ascheim RS, et al. Clinical experience with emergency use of prolonged cardiopulmonary bypass with a membrane pump oxygenator. *Ann Thorac Surg.* 1970;10:409-13.

35. Kolobow T, Spragg RC, Pierce JF, Zapol WM. Extended term (to 16 days) partial extracorporeal gas exchange with the spiral membrane lung in unanesthetized lamb. *Trans Am Soc Artif Int Organs*. 1971;17:350-4.
36. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Ziegler NR, Varco RL. The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. *Surg Gynecol Obstet*. 1955;101(4):446-66.
37. Lillehei CW. Historical development of cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, eds. *Cardiopulmonary Bypass: principles and practice*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p.3-21.
38. Duval Neto GF, Gomes do Amaral JL. Circulação extracorpórea. In: Braz JRC, Auler JOC, Jr., Gomes do Amaral JL, Corriat P, eds. *O sistema cardiovascular e a anestesia*. São Paulo: EdUnesp; 1997. p.147-62.
39. Reed CC, Kurusz M, Lawrence AE, Jr. *Safety and techniques in perfusion*. Stafford: Quali-Med, Inc.; 1988.
40. Bernstein EF, Gleason LR. Factors influencing hemolysis with roller pumps. *Surgery*. 1967;61(3):432-42.
41. Tamari Y, Lee-Sensiba K, Leonard EF, Tortolani AJ. A dynamic method for setting roller pumps nonocclusively reduces hemolysis and predicts retrograde flow. *ASAIO J*. 1997;43(1):39-52.
42. Murad H. *Complicações da circulação extracorpórea. Módulo Teórico 1*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Circulação Extracorpórea; 1982.

43. Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta sistêmica na circulação extracorpórea: papel das citocinas. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001;16:1376-87.
44. Gupta S, Ahern K, Nakhl F, Forte F. Clinical Usefulness of Haptoglobin Levels to Evaluate Hemolysis in Recently Transfused Patients. *Advances in Hematology.* 2011;2011:1-4.
45. Diaz-Mendez M, Vazquez-Cortes JA, Flores-Arenas JR, Rabago-Escoto Rdel C. [Chest blunt trauma associated with myocardial infarction. Case report]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010;48(5):563-6.
46. Pierre RV. Reticulocytes. Their usefulness and measurement in peripheral blood. *Clin Lab Med.* 2002;22(1):63-79.
47. Gomes WJ, Saba JC, Buffolo E. 50 anos de circulação extracorpórea no Brasil: Hugo J. Felipozzi, o pioneiro da circulação extracorpórea no Brasil. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.* 2005;20:iii-viii.
48. Baggiolini M, Loetscher P, Moser B. Interleukin-8 and the chemokine family. *Int J Immunopharmacol.* 1995;17(2):103-8.
49. Mukaida N. Interleukin-8: an expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation. *Int J Hematol.* 2000;72(4):391-8.
50. Tarlowe MH, Kannan KB, Itagaki K, Adams JM, Livingston DH, Hauser CJ. Inflammatory chemoreceptor cross-talk suppresses leukotriene B4 receptor 1-mediated neutrophil calcium mobilization and chemotaxis after trauma. *J Immunol.* 2003;171(4):2066-73.

51. Rot A. Neutrophil attractant/activation protein-1 (interleukin-8) induces in vitro neutrophil migration by haptotactic mechanism. *Eur J Immunol.* 1993;23(1):303-6.
52. Lopes FM, de Oliveira EL, da Costa GE, Batista KdA. Dosagem sérica de proteína C-Reativa como marcador molecular de processo inflamatório em pacientes que realizaram cirurgia cardíaca submetidos a circulação extracorpórea. *Ens Ciênc: Cienc Biol Agrár Saúde.* 2011;14(1):104-15.
53. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101(18):2149-53.
54. Pêgo-Fernandes PM, Miura F, Higa SS, Moreira LFP, Dallan LA, Chamone DAF, et al. Hemólise em circulação extracorpórea: estudo comparativo entre bomba de rolete e bomba centrífuga. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1989;4(3):220-4.
55. Berki T, Gürbüz A, Işık Ö, Akkaya H, Bayezid Ö, Yakut C. Cardiopulmonary Bypass Using Centrifugal Pump. *Vasc Endovascular Surg.* 1992;26(2):123-34.
56. Yoshikai M, Hamada M, Takarabe K, Okazaki Y, Ito T. Clinical use of centrifugal pumps and the roller pump in open heart surgery: a comparative evaluation. *Artif Organs.* 1996;20(6):704-6.
57. Morgan IS, Codispoti M, Sanger K, Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13(5):526-32.

58. Andersen KS, Nygreen EL, Grong K, Leirvaag B, Holmsen H. Comparison of the centrifugal and roller pump in elective coronary artery bypass surgery--a prospective, randomized study with special emphasis upon platelet activation. *Scand Cardiovasc J*. 2003;37(6):356-62.
59. Keyser A, Hilker MK, Diez C, Philipp A, Foltan M, Schmid C. Prospective randomized clinical study of arterial pumps used for routine on pump coronary bypass grafting. *Artif Organs*. 2011;35(5):534-42.
60. Saczkowski R, Maklin M, Mesana T, Boodhwani M, Ruel M. Centrifugal pump and roller pump in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Artif Organs*. 2012;36(8):668-76.
61. Ashraf S, Butler J, Tian Y, Cowan D, Lintin S, Saunders NR, et al. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(2):480-4.
62. Baufreton C, Intrator L, Jansen PG, te Velthuis H, Le Besnerais P, Vonk A, et al. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(4):972-7.
63. Braulio R. Resposta inflamatória mediada por citocinas em operações de revascularização do miocárdio utilizando bomba de roletes ou centrífuga para circulação extracorpórea [Dissertation]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2009.

Artigo Original

1. INTRODUÇÃO

Por muitos anos, pesquisadores desenvolveram dispositivos que substituíssem as funções cardiopulmonares durante as cirurgias cardiovasculares⁽¹⁾. A “máquina coração-pulmão” foi desenvolvida com objetivo de receber o sangue venoso e devolvê-lo ao paciente oxigenado.

Somente na década de 50, foram realizadas as primeiras cirurgias cardiovasculares com sucesso utilizando a circulação extracorpórea (CEC), para atender as necessidades metabólicas do paciente de forma temporária⁽¹⁾.

Atualmente existem dois tipos de bombas utilizadas na cirurgia cardiovascular: a bomba de roletes (peristáltica) (figura 1) e a bomba centrífuga (cinética) (figura 2). Na bomba de roletes, um segmento de tubo de silicone é colocado no leito rígido no console da máquina (em forma de ferradura) ocupando a metade de um círculo, no qual excursionam dois cilindros opostos, com mesma distância do eixo central. À medida que o eixo gira, os roletes comprimem esse segmento do tubo impulsionando o sangue para frente. Este tipo de bomba é oclusiva, depende da calibração adequada dos roletes para o bom funcionamento. Como vantagens destacam-se a facilidade de montagem do equipamento e sua eficiência. Porém, existe a possibilidade de fadiga e fratura do tubo de silicone; de traumatismo ou afluxo dependendo da calibração inadequada dos roletes; embolia aérea por falta de mecanismo de detecção do ar aspirado; acionamento manualmente por meio de manivelas no caso de falta de energia, pois não dispõe de bateria.



Figura 1 - Console Ecobec® Braile Biomédica®

Fonte: www.brailebiomedica.com.br

Tendo em vista as limitações apontadas pela bomba de roletes, foi adaptada na década de 70, a bomba centrífuga. A ação de propulsão do sangue é realizada pela adição de energia cinética produzida pela rotação de um elemento rotor. No tipo mais comum (vortex), existe um conjunto de cones concêntricos, dos quais o mais externo contém um orifício central de entrada e um orifício lateral de saída. O cone mais interno tem um acoplamento magnético com o rotor externo que o faz girar a elevadas rotações por minuto, consequentemente girando os demais cones, criando então uma força centrífuga que impulsiona o fluxo de sangue⁽²⁾. Este sistema tem como vantagens a facilidade de montagem do dispositivo, mecanismo de segurança de detecção de entrada de ar no interior do vortex e possui bateria interna em caso de falta de energia. Como limitações tem a necessidade de pinçamento da linha arterial para evitar retorno de sangue do paciente ao reservatório venoso do oxigenador; impossibilidade de ser utilizado sobre altas pressões; dificuldade no deslocamento de líquidos muito viscosos (limite máximo de 40 cP) e a necessidade de calibragem adequada.



Figura 2 - BioMedicus® com BioProbe TX40 Flow Transducer - Medtronic® e Cone vortex PBX-80 Biopump Plus Centrifugal - Medtronic®

Fonte: www.medtronic.com

Ambas as bombas são comumente utilizadas na cirurgia de revascularização do miocárdio. Pelo fato de o sangue sofrer agressão mecânica pela necessidade de o mesmo passar pelo circuito extracorpóreo, podem ocorrer trauma e alterações celulares importantes decorrentes do contato do sangue com vários materiais sintéticos usados na CEC. Estas agressões celulares geram alterações de hemólise e inflamatórias, seja pelo trauma direto da passagem do sangue pelos roletes, ou pelo vortex, ou pela exposição do sangue a diferentes superfícies e velocidades^(3,4), que podem trazer ao organismo repercussões importantes.

A isquemia cardiopulmonar inerente ao procedimento cirúrgico provoca mecanismo lesivo adicional de isquemia-reperfusão no coração e pulmões^(5,6), e o contato do sangue com superfícies artificiais da CEC contribui para o aparecimento de complicações pós-operatórias⁽³⁾. Dentre estas, destacam-se as alterações de hemólise e inflamação. Não foi possível encontrar estudos recentes comparando as duas bombas e avaliando ao mesmo tempo, todos os marcadores de hemólise e inflamação juntos^(7,8,9,10). Igualmente, os resultados em geral foram controversos. Assim, não está claro na literatura qual seria a melhor bomba a ser utilizada, no sentido de minimizar as alterações de inflamação, isquemia-reperfusão e de hemólise.

Sendo assim, este estudo foi feito com o objetivo de verificar comparativamente a incidência de hemólise e resposta inflamatória com os dois principais tipos de bombas de CEC no perioperatório de revascularização do miocárdio e estabelecer correlações entre as alterações.

2. MÉTODOS

2.1 Pacientes e grupos

Foi feito um estudo prospectivo, randomizado com 60 pacientes consecutivos, de ambos os sexos, submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (RM) com CEC pela mesma equipe em nossa Instituição, no período de agosto de 2009 a fevereiro de 2014, na mesma Instituição.

Os critérios de exclusão foram: 1) idade inferior a 30 anos e superior a 80 anos; 2) reoperações; 3) cirurgias valvares e congênitas; 4) aneurisma de ventrículo esquerdo; 5) lesão renal aguda ou crônica, em hemodiálise; 6) anemia prévia à cirurgia; 7) doenças inflamatórias ou infecciosas, 8) cirurgia de carótida associada; 9) emergências.

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em 30 pacientes para o grupo G1 (bomba de roletes) e 30 pacientes para grupo G2 (bomba centrífuga). A aleatorização foi feita mediante sorteio para o tipo de bomba a ser utilizado no dia cirúrgico. Para este sorteio, houve a construção de uma tabela de números aleatórios e pequenos cartões em envelopes opacos lacrados com o nome dos grupos para sorteio.

O presente estudo recebeu financiamento por meio de auxílio pesquisa da FAPESP (apêndice 8.1) e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (anexo 9.1) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 8.2).

2.2 Procedimentos

2.2.1 - Anestesia, monitorização, antibioticoterapia e corticoterapia

A indução da anestesia geral foi realizada com midazolan (0,05 a 0,1 mg/Kg) e etomidato (0,3 mg/Kg). A manutenção realizada com citrato de sufentanila (0,3 a 0,6 µg/kg/h) e isoflurano (01 CAM - concentração alveolar mínima). O relaxante muscular utilizado foi brometo de vecurônio (0,08 mg/Kg).

Na sala cirúrgica, utilizou-se aparelho multiparâmetro (Dixtal® DX2010) para monitorização contínua do eletrocardiograma (derivações DII e V), oximetria de

pulso, capnografia e pressão arterial média (PAM). A temperatura foi monitorizada com termômetro naso-faríngeo (Ag-2000 Braile Biomédica® Ltda.).

A PAM foi monitorada por dissecação e cateterismo da artéria radial com cateter acoplado ao transdutor de pressão invasiva e o acesso venoso central foi obtido por meio de cateter de duplo lúmen em veia profunda subclávia ou jugular interna à direita. Todos os pacientes foram submetidos à sondagem vesical de demora para controle da diurese.

O protocolo para antibioticoterapia profilática foi realizada em todos os pacientes de acordo com as normas da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HC da FMB/UNESP, com administração de 1500 mg de cefuroxima sódica endovenosa no momento pós-indução anestésica e 750 mg após quatro horas da primeira dose.

O protocolo de corticoterapia em CEC utilizado pela equipe cirúrgica para todos os pacientes submetidos ao procedimento com administração de 1g de hidrocortisona após a indução anestésica e reforço quatro horas após a primeira dose, independente do tipo de bomba de perfusão.

2.2.2 - Circulação extracorpórea e técnica cirúrgica

O circuito para CEC tipo roletes (Console Ecobec - Braile Biomédica®) foi constituído por conjunto de tubos veno-arterial acrescido de filtro arterial de sangue com membrana filtrante de poliéster franzido de 40 µm e conexões para aspiração; oxigenador de membranas de fibras ocas de polipropileno (Century - Braile Biomédica®Ltda) e hemoconcentrador convencional com fibras de polietersulfona filtrante.

Para CEC tipo centrífuga, utilizou-se o mesmo circuito descrito anteriormente acrescido de um cone de vórtex (BPX-80 Biopump Plus Centrifugal - Medtronic®) acoplado ao console de biopump (Console Centrífuga BioMedicus® com BioProbe TX40 Flow Transducer - Medtronic®).

Todo o material artificial descartável utilizado na CEC possuía revestimento não heparinizado. Após a montagem do aparato extracorpóreo, todo o circuito foi previamente lavado com Solução de Cloreto de Sódio a 0,9%, desprezado antes da colocação do perfusato definitivo. O perfusato definitivo foi

constituído de Solução de Cloreto de Sódio a 0,9% e Manitol a 20%, sem acréscimo de concentrado de hemácias, com volume total de 1400 mL para as bombas utilizadas no estudo. As bombas foram devidamente calibradas previamente ao momento cirúrgico. A heparinização sistêmica foi realizada com heparina sódica na dosagem de quatro mg/Kg com manutenção do tempo de coagulação ativado (TCA) superior à 480 segundos. Foram inseridas as cânulas na aorta ascendente e venosa no átrio direito ou nas veias cavas para drenagem venosa.

Iniciada a CEC com fluxo arterial em torno de 50 mL/Kg/min e PAM de 60 mmHg, os pacientes foram resfriados para hipotermia leve (35°C). Após clampeamento da aorta, receberam por infusão na raiz da aorta, solução de cardioplegia sanguínea, hipercalêmica, anterógrada intermitente, repetida a cada 15 minutos. Durante a perfusão, foi coletada gasometria arterial cada 20 minutos de acordo com a rotina da equipe de perfusão a partir do filtro de linha arterial da CEC. O acréscimo de concentrado de hemácias durante a perfusão foi realizado, quando houve necessidade de manter o hematócrito do paciente entre 25% a 30% durante o procedimento de perfusão e não havia volume no reservatório suficiente para a realização da hemoconcentração.

Com relação aos enxertos propostos, as anastomoses distais foram realizadas durante o tempo de clampeamento da aorta. As anastomoses proximais foram feitas com o coração batendo e com o clampeamento parcial (tangencial) da aorta. A revascularização foi completa para todos os pacientes. Utilizou-se como enxertos artéria torácica interna esquerda e veia safena magna. No processo de desmame da CEC, o fluxo arterial foi progressivamente reduzido (20 mL/Kg/min), observando a manutenção de PAM acima de 60 mmHg. Após o término da revascularização do miocárdio e restabelecimento das funções pulmonares e cardíacas, as cânulas foram retiradas e a heparinização revertida com cloridrato de protamina mantendo TCA entre 80 e 120 segundos. A dobutamina foi ministrada rotineiramente com dose inicial de três a cinco µg/Kg/min após a saída da CEC e noradrenalina foi utilizada se PAM menor que 60 mmHg. Os dados de CEC como duração, fluxo arterial, PAM, clampeamento de aorta, volume de diurese, temperatura do paciente, necessidade do uso de anti-hipertensivo e de insulina regular durante a perfusão, tipo de enxerto realizado (venoso, arterial ou ambos),

quantidade de enxertos realizados, necessidade de transfusão sanguínea e função renal foram registrados.

2.2.3 - Cuidados no pós-operatório

Os pacientes ainda sob o efeito anestésico e normotérmicos foram encaminhados para a unidade de terapia intensiva (UTI) para cuidados pós-operatórios. Todos estavam intubados, mantidos sob ventilação mecânica com ventilador ciclado a volume, com fração de oxigênio inspirado (FiO_2) necessário para manter a pressão alveolar de oxigênio (PaO_2) acima de 100 mmHg.

Neste período, houve a reposição de volume com solução cristaloide acrescida de eletrólitos, mantendo assim parâmetros hemodinâmicos, equilíbrio hidroeletrólítico e acido-básico adequados. A hemoglobina foi corrigida sempre que esteve abaixo de 10 g/dL, com infusão de concentrado de hemácias. Drogas vasoativas e analgésicas foram prescritas de acordo com a necessidade e a antibioticoterapia foi mantida. Durante o período de 48 horas no pós-operatório (PO) foram monitorizadas a PAM, a frequência cardíaca e respiratória, temperatura axilar, volume de sangue drenado pelos drenos de mediastino e de tórax pela equipe de enfermagem.

2.3 Desfechos

2.3.1 - Dosagens laboratoriais

As amostras de sangue foram coletadas, por meio da via da monitorização da pressão arterial média, para análise dos marcadores de hemólise (haptoglobina sérica, desidrogenase láctica (DHL), reticulócitos), hemograma completo, Proteína C reativa (PCR).

Estas coletas foram realizadas nos seguintes momentos: pré-CEC (M1) após indução anestésica; com 30 minutos após o término da CEC (pós-CEC) (M2) e com 24 horas no PO. Para os momentos M1 e M2, as amostras foram coletadas no centro-cirúrgico e, para o momento M3, as amostras foram coletadas na UTI.

Para análise dos marcadores da resposta inflamatória, as amostras foram coletadas nos momentos M1 e M2 somente, para os marcadores de hemólise,

hemograma completo e função renal, a coleta das amostras foram realizadas nos três momentos estipulados para o estudo. Para análises das interleucinas, todas as amostras foram centrifugadas, os plasmas colocados em “eppendorfs” mantidos em geladeira à -4°C. Todos os kits para análise das interleucinas foram utilizados de uma única vez, evitando a perda do material.

Todas as amostras foram coletadas da artéria radial cateterizada para monitorização da PAM. As dosagens da haptoglobina sérica, reticulócitos, desidrogenase láctica, hemograma completo foram realizadas no mesmo dia da coleta.

A dosagem da DHL (mg/dL) foi analisada pelo equipamento Fusion[®], por método automatizado. A dosagem dos reticulócitos (%) e hemograma completo foram analisados pelo equipamento Penta Dx 120[®], por método automatizado, com eventual estudo morfológico de esfregaços corados para análise das plaquetas. A dosagem da haptoglobina sérica (mg/dL) foi baseada na absorbância pelo equipamento Espectrofotômetro Biospectro SP-220[®] e para análise da dosagem da PCR foi realizada pelo equipamento Vitrus[®] 5,1 também automatizado.

Para determinação da concentração das interleucinas (ILs) (pg/dL) no soro foi feito Ensaio Imunoenzimático (ELISA) e foram utilizados os kits de IL-1 β /1F2 Quantikine High Sensivity[®] (R&D Systems, Minneapolis, MN, Lote 296956), de IL-6 Duo Set[®] (R&D Systems, Minneapolis, MN, Lote 1113820), de IL-8 Quantikine High Sensivity[®] (R&D Systems, Minneapolis, MN, Lote 297265) e de TNF α Quantikine High Sensivity[®] (R&D Systems, Minneapolis, MN, Lote 295877).

As determinações das concentrações das interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α foram realizadas de acordo as orientações do fabricante dos kits utilizados para o estudo.

2.4 Análise estatística

Para a variável idade foi utilizado teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para variável peso, variáveis de CEC (duração, fluxo arterial, clampeamento de aorta, volume de diurese) foi utilizado teste t de Student. O teste de associação de Goodman para contraste entre e dentro de população multinomiais foi utilizado para variáveis doenças associadas, tipo e número de enxertos realizados, sexo,

quantidade de concentrado de hemácias utilizado durante a CEC e número de óbitos. A estratificação do sistema EuroSCORE II foi realizado para todos os pacientes com análise da média no final para cada grupo. Para variáveis laboratoriais haptoglobina sérica, reticulócitos e PCR, utilizou-se técnica da análise de variância não paramétrica para modelo de medidas repetidas em grupos independentes complementadas com teste de comparações múltiplas de Dunn; para as variáveis hematócrito, hemoglobina, plaquetas, DHL e interleucinas utilizou-se análise de variância não paramétrica para modelo de medidas repetidas em grupos independentes, complementadas com teste de comparações múltiplas de Bonferroni^(11,12). O teste coeficiente de correlação linear de Spearman foi usado para correlação entre os marcadores estudados com a variável duração da CEC e, correlação entre marcadores de hemólise e inflamatórios entre si. O tamanho da amostra foi calculado com base no estudo Pêgo-Fernandes e col.⁽⁹⁾ e foi estabelecido em 30 pacientes/grupo para poder de teste de 80% e significância de 5%.

3. RESULTADOS

Foram acompanhados 60 pacientes consecutivos, sendo 30 pacientes do grupo G1 (roletes) e 30 do grupo G2 (centrífuga) descritos na Tabela 1. As características demográficas foram semelhantes para os grupos estudados. Houve predomínio do sexo masculino e de pacientes hipertensos para ambos os grupos.

Tabela 1. Características demográficas gerais dos pacientes, segundo os grupos.

Variáveis	Grupos		Valor p
	G1 (roletes)	G2 (centrífuga)	
*Idade (anos)	66(42;74)	63(38;73)	p>0,05
Peso (Kg)	70,40(11,76)	73,03(15,07)	p>0,05
Sexo			
M	22(73,3)	24(80,0)	p>0,05
F	8(26,7)	6(20,0)	p>0,05
Fatores risco			
hipertenso	23(76,7)	24(70,0)	p>0,05
ñ-hipertenso	7(23,3)	9(30,0)	p>0,05
diabético	12(40,0)	17(56,7)	p>0,05
ñ-diabético	18(60,0)	13(43,3)	p>0,05
EuroScore II	0,88	0,75	p>0,05

*Mediana (valor máximo e mínimo); M: masculino; F: feminino; ñ: não.

Na Tabela 2, estão apresentadas as variáveis de CEC nos grupos estudados. Não houve diferença significativa em relação a estas variáveis segundo os grupos (p>0,05).

Tabela 2. Média e desvio-padrão das variáveis da CEC, segundo os grupos.

Variáveis	Grupos		Valor p
	G1 (roletes)	G2 (centrífuga)	
Duração CEC (min)	83,17(31,61)	81,50 (25,50)	p>0,05
Fluxo arterial CEC (mL/Kg/min)	3637,33(523,21)	3767,00(671,03)	p>0,05
PAM CEC (mmHg)	65,80(4,67)	65,00(5,71)	p>0,05
Clampeamento de Aorta (min)	52,77(24,72)	47,00(19,04)	p>0,05
Volume diurese em CEC (mL)	303,67(208,31)	312,50(245,74)	p>0,05

CEC: circulação extracorpórea; PAM: pressão arterial média; min: minuto; mL/Kg/min: mililitro por quilo minuto; mmHg: milímetros de mercúrio; mL: mililitros.

Na Tabela 3, mostra a distribuição da utilização do concentrado de hemácias durante a CEC nos grupos estudados. Não houve diferença significativa desta variável segundo os grupos (p>0,05).

Tabela 3. Distribuição da quantidade de concentrados de hemácias utilizados durante a CEC, segundo os grupos.

	Grupos		Valor p
	G1 (roletes)	G2 (centrífuga)	
Com transfusão	19(63,3%)	14(46,6%)	p>0,05
Sem transfusão	11(36,7%)	16(53,4%)	p>0,05

A Tabela 4 mostra a distribuição do tipo e número de enxertos realizados segundo os grupos. Observou-se também predomínio da utilização do enxerto duplo (arterial + venoso) para ambos os grupos. Não houve diferença significativa para estas variáveis segundo os grupos (p>0,05).

Tabela 4. Distribuição do tipo e número de enxertos realizados, segundo os grupos.

	Grupos		Valor p
	G1 (roletes)	G2 (centrífuga)	
Tipo enxerto			
arterial	1(3,3%)	4(13,3%)	p>0,05
venoso	1(3,3%)	1(3,3%)	p>0,05
duplo	28(93,4%)	25(83,4%)	p>0,05
Número enxerto			
1	2(6,7%)	3(10,0%)	p>0,05
2	10(33,3%)	11(36,7%)	p>0,05
3	15(50,0%)	13(43,3%)	p>0,05
4	2(6,7%)	3(10,0%)	p>0,05
5	1(3,3%)	0(0,0%)	p>0,05

Duplo: enxerto venoso + arterial.

A Tabela 5 mostra os resultados da análise das variáveis haptoglobina sérica, reticulócitos, PCR nos momentos M1, M2 e M3 nos grupos estudados. Estas variáveis estão representadas graficamente nas figuras 3, 4 e 5 respectivamente. Para haptoglobina, observou-se $M1 > (M2=M3)$ ($p < 0,05$) para ambos os grupos. Para reticulócitos, observou-se $(M1=M2) < M3$ para ambos os grupos ($p < 0,05$). Para PCR, observou-se $M1=M2 < M3$ ($p < 0,05$) em ambos os grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos para estas variáveis.

Tabela 5. Mediana e valores mínimo e máximo das variáveis haptoglobina, reticulócitos e PCR, segundo os grupos e momentos.

Variável	Grupos	Momentos da avaliação			Valor p
		M1 (pré-CEC)	M2 (pós-CEC)	M3 (24h PO)	
Haptoglobina (mg/dL)	G1 (roletes)	101,45(20,90;231,60)B	9,30(0,00;161,00)A	38,90(0,00;133,80)A	p<0,05
	G2 (centrífuga)	85,50(0,00;263,90)B	17,70(0,00;248,00)A	32,30(0,00;158,30)A	p<0,05
	G1 X G2	Valor p	p>0,05	p>0,05	
Reticulócitos (%)	G1 (roletes)	0,80(0,00;4,13)A	0,89(0,00;2,39)A	1,07(0,30;5,04)B	p<0,05
	G2 (centrífuga)	1,02(0,20;2,71)A	0,88(0,20;2,67)A	1,10(0,20;5,56)B	p<0,05
	G1 X G2	Valor p	p>0,05	p>0,05	
PCR (mg/dL)	G1 (roletes)	0,50(0,10;4,70)A	0,50(0,00;4,00)A	7,05(3,90;29,10)B	p<0,05
	G2 (centrífuga)	0,50(0,20;5,90)A	0,50(0,20;8,00)A	6,70(3,80;77,70)B	p<0,05
	G1 X G2	Valor p	p>0,05	p>0,05	

PCR: proteína C reativa; pré-CEC: anterior a circulação extracorpórea; pós-CEC: posterior à circulação extracorpórea; 24h PO: 24 horas no pós-operatório. Letras maiúsculas: usadas na comparação de momentos dentro dos grupos.

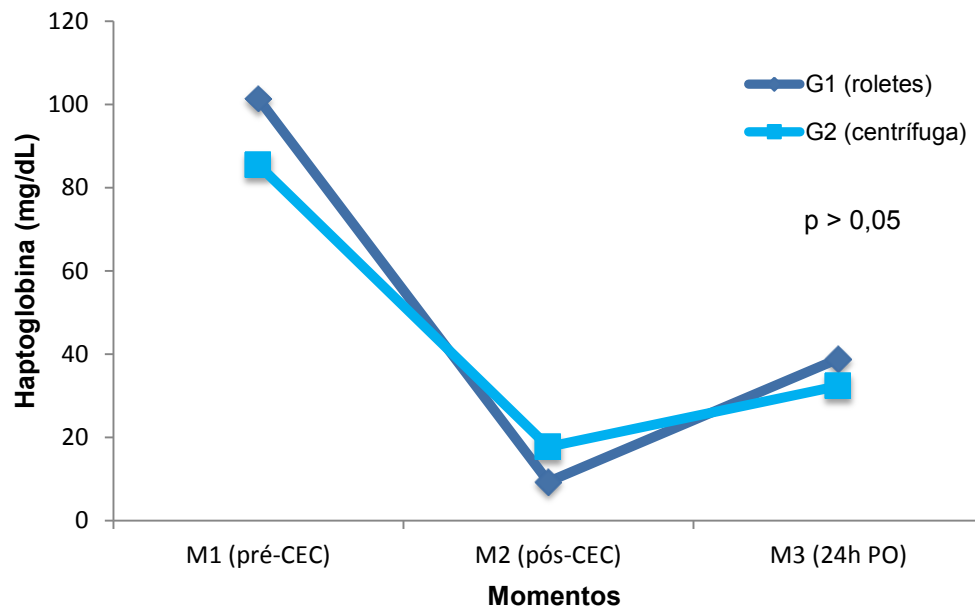


Figura 3 - Mediana e valores mínimo e máximo da haptoglobina, segundo os grupos e momentos.

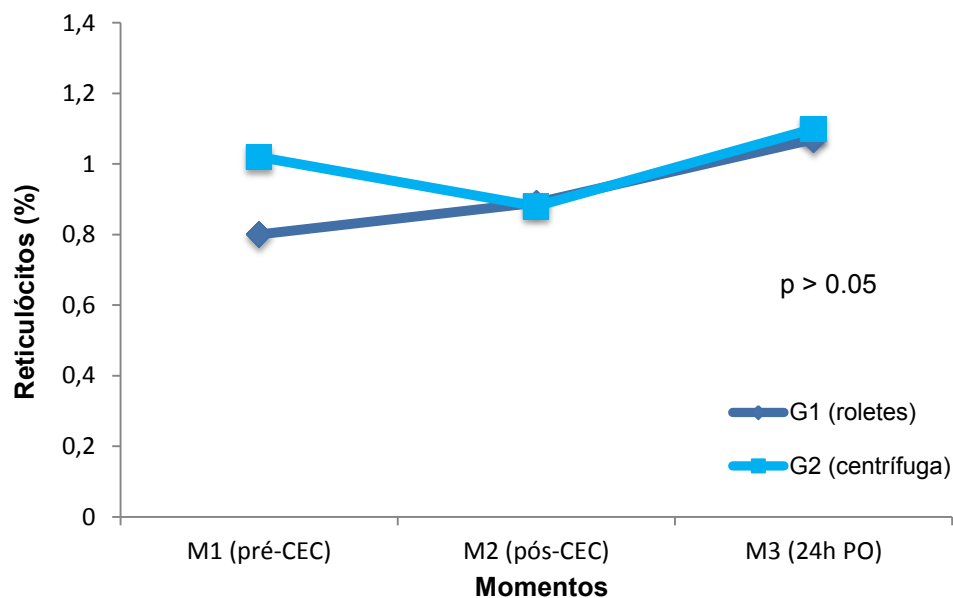


Figura 4 - Mediana e valores mínimo e máximo dos reticulócitos, segundo os grupos e momentos.

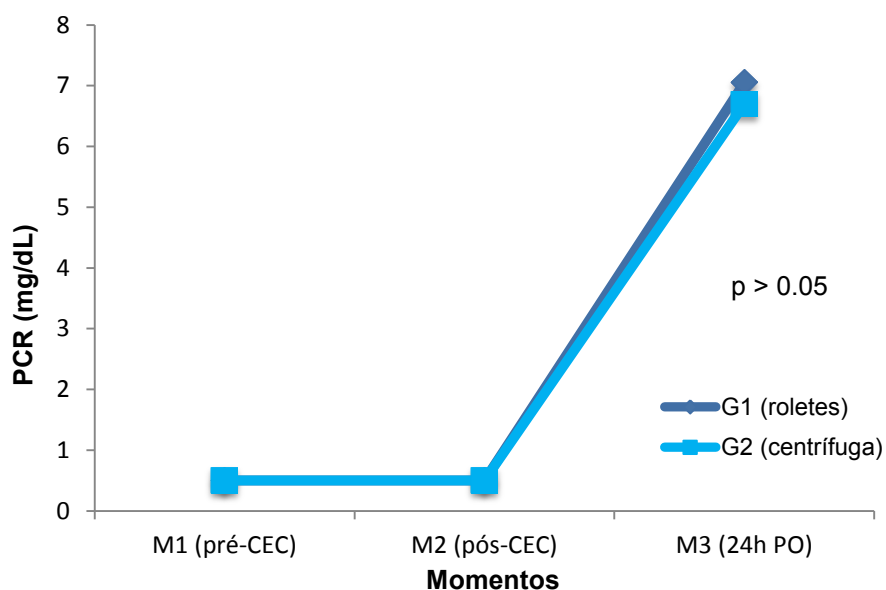


Figura 5 - Mediana e valores mínimo e máximo da PCR, segundo os grupos e momentos.

A Tabela 6 mostra os resultados da análise das variáveis DHL, hematócrito, hemoglobina e plaquetas nos momentos M1, M2 e M3 nos grupos estudados. Estas variáveis estão representadas graficamente nas figuras 6, 7, 8 e 9 respectivamente. Para DHL, observou-se $(M1=M2)<M3$ no G1($p<0,05$) e $M1<M2<M3$ no G2 ($p<0,05$). Para hematócrito, hemoglobina e plaquetas, observou-se $M1>(M2=M3)$ ($p<0,05$) para ambos os momentos. Não houve diferença estatística ($p>0,05$) na comparação das mesmas variáveis entre os grupos estudados.

Tabela 6. Média e desvio-padrão das variáveis DHL, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, segundo os grupos e momentos.

Variável	Grupos	Momentos da avaliação			Valor p
		M1 (pré-CEC)	M2 (pós-CEC)	M3 (24h PO)	
DHL (mg/dL)	G1 (roletes)	475,80(205,84)A	621,33(315,94)A	896,10(445,50)B	p<0,05
	G2 (centrífuga)	419,90(99,29)A	592,80(250,06)B	751,87(318,84)C	p<0,05
G1 X G2	Valor p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
Hematócrito (%)	G1 (roletes)	37,17(5,26)B	32,87(3,17)A	32,23(3,84)A	p<0,05
	G2 (centrífuga)	38,47(10,00)B	32,63(5,09)A	31,15(5,60)A	p<0,05
G1 X G2	Valor p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
Hemoglobina (g/100mL)	G1 (roletes)	12,08(1,59)B	10,77(1,21)A	10,64(1,34)A	p<0,05
	G2 (centrífuga)	13,61(5,17)B	11,75(3,83)A	11,24(3,61)A	p<0,05
G1 X G2	Valor p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	G1 (roletes)	217,37(64,59)B	179,27(57,19)A	182,60(67,27)A	p<0,05
	G2 (centrífuga)	220,80(76,34)B	183,20(68,34)A	179,53(73,91)A	p<0,05
G1 X G2	Valor p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

DHL: desidrogenase láctica; pré-CEC: anterior a circulação extracorpórea; pós-CEC: posterior à circulação extracorpórea; 24h PO: 24 horas no pós-operatório. Letras maiúsculas: usadas na comparação de momentos dentro dos grupos.

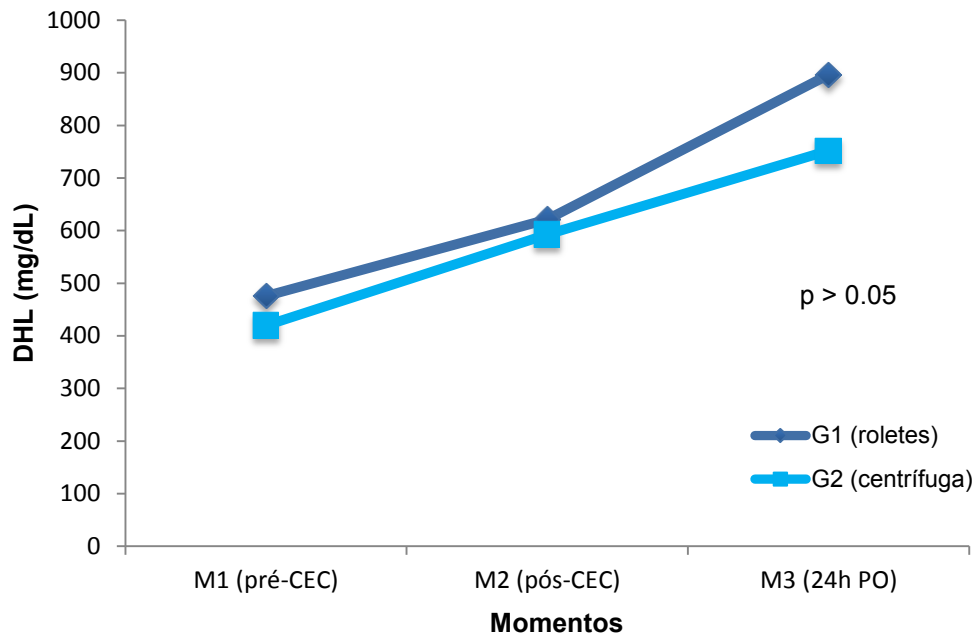


Figura 6 - Média e desvio-padrão da DHL, segundo os grupos e momentos.

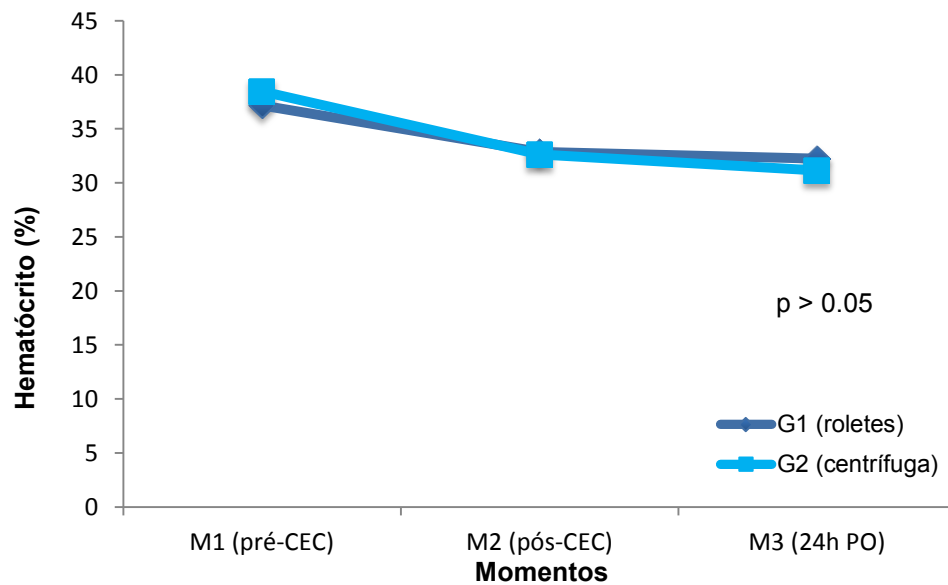


Figura 7 - Média e desvio-padrão do hematócrito, segundo os grupos e momentos.

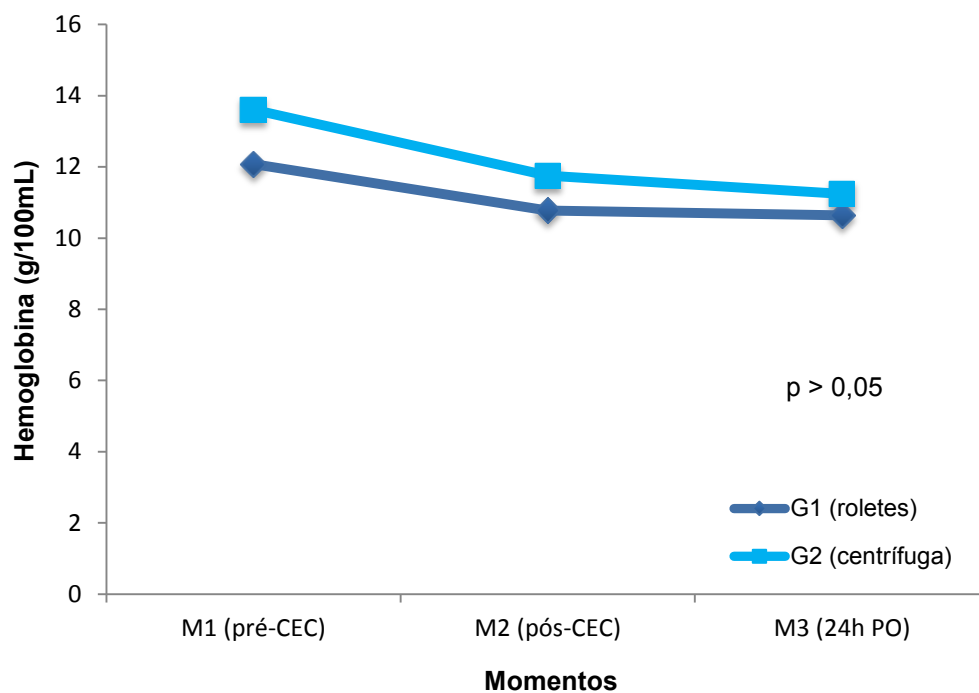


Figura 8 - Média e desvio-padrão da hemoglobina, segundo os grupos e momentos.

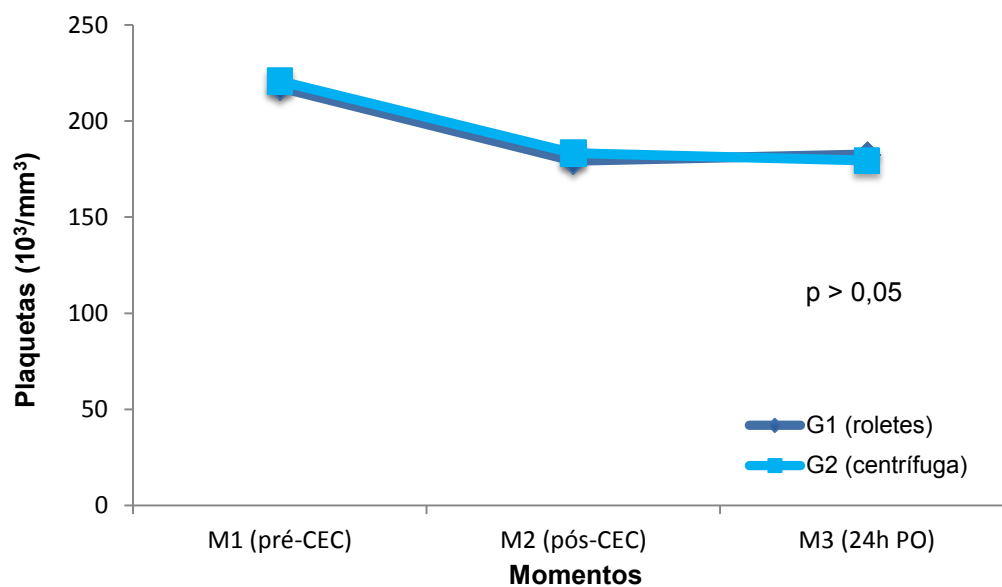


Figura 9 - Média e desvio-padrão das plaquetas, segundo os grupos e momentos.

A Tabela 7 mostra a análise das variáveis inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF α nos momentos pré-CEC e pós-CEC, nos grupos estudados. Estas variáveis estão representadas graficamente nas figuras 10, 11 e 12 respectivamente. Houve um aumento significativo para IL-6 no pós-CEC em ambos os grupos ($p < 0,01$). O mesmo ocorreu para TNF α no G1 ($p < 0,01$). Entretanto, não houve diferença estatística entre os grupos no pré e pós-CEC para das variáveis inflamatórias.

Tabela 7. Mediana e valores mínimo e máximo das variáveis interleucinas, segundo os grupos e momentos.

Variável	Grupos	Momentos da avaliação		Valor p
		pré-CEC	pós-CEC	
IL-1 β	G1 (roletes)	0,200(0,000;3,452)	0,410(0,000;5,629)	$p > 0,05$
	G2 (centrífuga)	0,255(0,000;1,788)	0,217(0,000;5,897)	$p > 0,05$
G1 X G2	Valor p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
IL- 6	G1 (roletes)	3,305(0,000;10,170)	21,923(0,000;1140,010)	$p < 0,01$
	G2 (centrífuga)	2,611(0,000;19,063)	31,256(0,000;1003,590)	$p < 0,01$
G1 X G2	Valor p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
TNF α	G1 (roletes)	3,900(0,000;>33,575)	7,325(0,367;>33,575)	$p < 0,01$
	G2 (centrífuga)	8,095(0,000;>33,575)	6,656(0,757;>33,575)	$p > 0,05$
G1 X G2	Valor p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	

IL-1 β : interleucina1 beta; IL-6: interleucina 6; TNF α : fator de necrose tumoral alfa; pré-CEC: anterior a circulação extracorpórea; pós-CEC: posterior à circulação extracorpórea; > limite do reagente do kit específico em realizar a leitura.

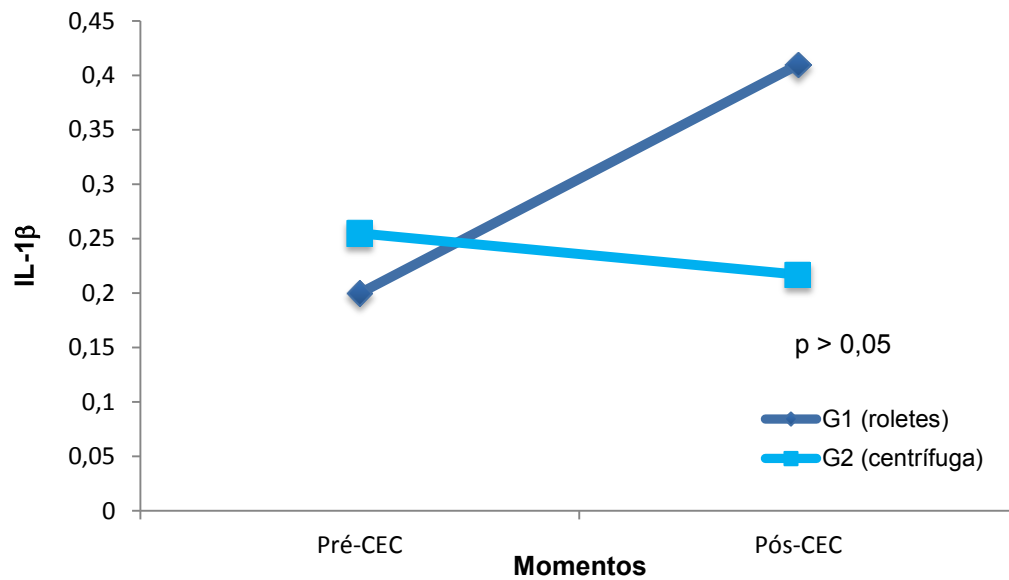


Figura 10 - Mediana e valores mínimo e máximo da IL- 1 β , segundo os grupos e momentos.

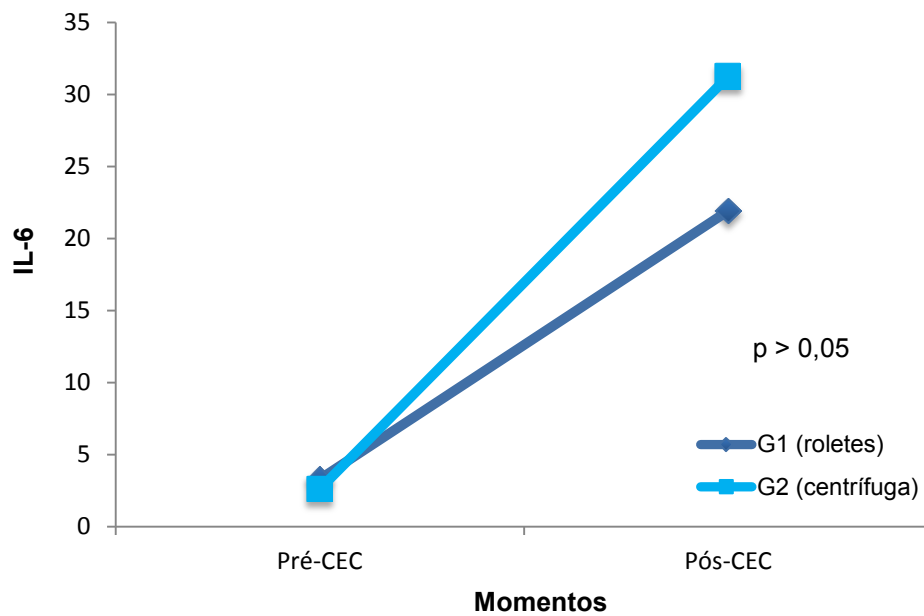


Figura 11 - Mediana e valores mínimo e máximo IL- 6, segundo os grupos e momentos.

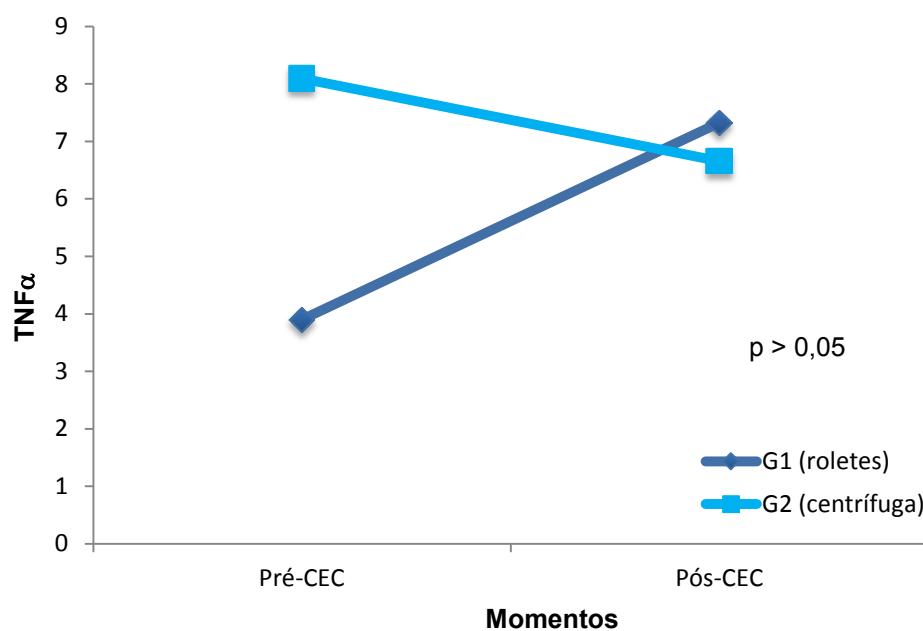


Figura 12 - Mediana e valores mínimo e máximo do TNF α , segundo os grupos e momentos.

A Tabela 8 mostra que houve associação positiva para variável duração de CEC e DHL momento 24 horas PO ($p < 0,05$) no G2, o mesmo acontecendo para a variável duração da CEC e IL-6 ($p < 0,01$) e TNF α ($p < 0,05$) em G1 no momento pós-CEC.

Tabela 8. Medida de associação linear de Spearman entre duração da CEC com marcadores de hemólise e inflamação, segundo os grupos.

Variáveis	Grupos	
	G1 (roletes)	G2 (centrífuga)
DHL 24h PO	0,346	0,407*
IL-6 pós-CEC	0,516**	0,304
TNF α pós-CEC	0,382*	-0,006

*p<0,05 e **p<0,01. DHL 24h PO: desidrogenase láctica de 24 horas no pós-operatório; IL-6 pós-CEC: interleucina 6 pós-circulação extracorpórea; TNF α pós-CEC: fator de necrose tumoral alfa pós-circulação extracorpórea.

A Tabela 9 mostra as associações positivas no momento pós-CEC para as variáveis reticulócitos com IL-6 ($p<0,05$) e com TNF α ($p<0,05$), DHL com IL-1 β ($p<0,05$) e com TNF α ($p<0,01$) em G1 e, em G2 no mesmo período, para as variáveis DHL com IL-6 ($p<0,01$) e com TNF α ($p<0,01$). A mesma tabela mostra associações positivas no momento 24 horas PO para as variáveis haptoglobina com TNF α ($p<0,05$), reticulócitos com IL-6 ($p<0,05$), e com TNF α ($p<0,01$) e, em G2 no mesmo momento para DHL com IL-6 ($p<0,01$). Verificou-se em G1 maior frequência de associações em relação ao G2.

Tabela 9. Medida de associação linear de Spearman entre marcadores de hemólise e inflamação, segundo os grupos.

Variáveis	Grupos	
	G1 (roletes)	G2 (centrífuga)
Retic pós-CEC e IL-6 pós-CEC	-0,430*	-0,350
Retic pós-CEC e TNF α pós-CEC	-0,390*	-0,191
DHL pós-CEC e IL-1 β pós-CEC	0,383*	0,318
DHL pós-CEC e IL-6 pós-CEC	0,315	0,793**
DHL pós-CEC e TNF α pós-CEC	0,555**	0,566**
Haptoglobina 24h PO e TNF α pós-CEC	-0,947*	0,241
Retic 24h PO e IL-6 pós-CEC	-0,413*	-0,244
DHL 24h PO e IL-6 pós-CEC	0,224	0,594**
DHL 24h PO e TNF α pós-CEC	0,496**	0,272

*p<0,05 e **p<0,01. Retic: reticulócitos; pós-CEC: após circulação extracorpórea; IL-1 β : interleucina1 beta; IL- 6: interleucina 6; TNF α : fator de necrose tumoral alfa; DHL: desidrogenase láctica; 24h PO: 24 horas no pós-operatório.

A Tabela 10 mostra a distribuição de óbitos dos pacientes no PO registrados no período de 48 horas para os grupos estudados.

Tabela 10. Distribuição de óbitos, segundo os grupos.

	Grupos		Total
	G1 (roletes)	G2 (centrífuga)	
Óbito	3(10,0%)	1(3,33%)	4
Alta: UTI	27(90,0%)	29(96,67%)	56

UTI: unidade de terapia intensiva

4. DISCUSSÃO

4.1 Método

A CEC é fundamental para a realização de muitas cirurgias cardiovasculares⁽¹³⁾. Seu desenvolvimento proporcionou benefícios significativos como campo operatório exangue, assistência circulatória e ventilatória prolongadas e proteção miocárdica. No entanto, esta pode desencadear a síndrome pós-perfusão (SPP), onde mediadores bioquímicos se expressam clinicamente desencadeando coagulopatias (pela ação do sistema complemento), disfunção de ventrículo esquerdo e isquemia miocárdica (pela ação das IL-6 e IL-8), fibrinólise (pela ação de radicais livres), vasoplegia (pela ação de cininas) e necrose celular (pela ação do TNF α), liberação de espécies reativas de oxigênio (ERO) pela isquemia e reperfusão. Tudo isto pode levar a maior suscetibilidade à infecção, a um quadro mais crítico de insuficiência múltipla de órgãos e até a morte^(3,14,15,16).

Como a CEC desencadeia uma série de reações e mudanças no equilíbrio fisiológico, o contato do sangue com superfícies artificiais é o fator principal que desencadearia esta resposta⁽¹⁴⁾. Também são relevantes a isquemia e reperfusão tissular, hipotermia, manipulações feitas no sistema de coagulação, a mudança do caráter pulsátil para um fluxo sanguíneo linear.

Os mecanismos responsáveis pela produção da SPP ou de alguns dos seus componentes são de difícil análise, devido à variedade, frequência e intensidade e amplitude de resposta de cada organismo. Para Mota e col.⁽³⁾, o grau de comprometimento dependeria também de doenças associadas, tempo de clampeamento da aorta, duração da CEC, débito cardíaco em CEC, hipotermia, heparinização sistêmica. Outro fator que traria dificuldades para identificação e medição clínica para síndrome seria a ausência de testes rotineiros de diagnóstico específico.

Outro aspecto relevante também na CEC é o desenvolvimento da endotoxemia causada por endotoxinas (lipopolissacarídeos derivados das paredes das bactérias em degradação), cujos efeitos biológicos incluem a ativação do sistema complemento e da cascata de coagulação, liberação de radicais livres e adesividade das células endoteliais⁽¹⁷⁾. A presença dessas endotoxinas na CEC

geralmente decorre da isquemia da mucosa intestinal relacionada à duração do clampeamento aórtico^(1,14,17). Durante a própria CEC há uma exposição dos órgãos ao período prolongado de fluxo linear não fisiológico, podendo assim, desencadear isquemia de órgãos do território esplâncnico nas situações de baixo débito em perfusão.

Assim como a CEC desencadeia uma série de reações devido a mediadores inflamatórios, pode também produzir a hemólise. Diferentemente da inflamação, os exames para os marcadores de hemólise são usados rotineiramente.

O marcador de hemólise de fase aguda (presente inclusive no trauma cirúrgico) e específico é conhecido como haptoglobina sérica. Quando a hemácia sofre ruptura, libera hemoglobina causando lesão oxidativa na vasculatura e em tecidos expostos devido à hemólise. A função da haptoglobina é impedir a perda da hemoglobina a nível renal por meio da formação do complexo haptoglobina-hemoglobina, estruturalmente estável, de grande tamanho, não atravessando a membrana^(14,18). A haptoglobina possui meia vida de quatro a seis dias e o complexo haptoglobina-hemoglobina possui meia vida de dez a trinta minutos. Este complexo pode prevenir lesão tubular renal pela inibição do escape da hemoglobina pelos glomérulos. Assim, um aumento da concentração de hemoglobina plasmática livre provoca rapidamente uma diminuição acentuada na haptoglobina sérica⁽¹⁸⁾.

A desidrogenase láctica (DHL) enzima conversora do piruvato em lactato no ciclo de Krebs também pode ser utilizada como marcador de hemólise. A DHL permanece na corrente sanguínea quando células são lesadas não identificando qual tecido lesado (inespecificidade). Normalmente os níveis de DHL aumentam quando começa a destruição celular (lise de hemácias, devido por exemplo à disfunção de prótese valvares mecânica, infarto agudo do miocárdio, trauma torácico, CEC)⁽¹⁹⁾.

O reticulócito também pode ser usado como marcador inespecífico de hemólise. O reticulócito é a célula que substitui o eritoblasto no processo de maturação da célula sanguínea. O aumento dos níveis de reticulócitos pode ocorrer por hemólise e por hipóxia, por isso ele é pouco utilizado como marcador de hemólise⁽²⁰⁾. Para a produção de reticulócitos no processo de maturação, é necessária uma medula competente e substrato (alimentação adequada). Os

reticulócitos são maiores que as hemácias e quando há um aumento do número destes, também existe um aumento de volume corpuscular médio (VCM) inclusive na hemólise.

Na inflamação, para que a resposta inflamatória aconteça, as citocinas precisam agir e, para isso, dependem da ligação com receptores específicos da membrana celular para desempenharem a sua função. Normalmente existe a necessidade de ação de uma ou mais citocinas para uma resposta imune, por isso elas agem conjuntamente formando uma rede complexa na qual a produção de uma citocina influenciará na produção ou na resposta da outra. No organismo, existe uma produção constitutiva das citocinas, onde células especializadas têm nível basal destas proteínas em situação normal (no presente estudo, o momento pré-CEC poderia ser considerado controle, mostrando o nível basal das interleucinas estudadas nos pacientes). Qualquer agente pode deflagar o processo inflamatório, inclusive a necrose celular.

O fígado responde ao processo inflamatório sintetizando uma proteína de fase aguda, a PCR⁽²¹⁾, sendo assinalado com marcador de risco para doença coronariana em pacientes saudáveis e com doença aterosclerótica^(22,23). Esta proteína está relacionada a complicações infecciosas e também a resposta inflamatória induzida pela CEC. Após a cirurgia, os níveis de PCR podem aumentar em até seis horas no PO e correlacionam com a gravidade da inflamação. No presente estudo, o aumento do nível de PCR no momento de 24 horas PO sugeriu inflamação após a perfusão, mas sem diferença entre os grupos. Cremer e col.⁽²⁴⁾ relataram que o nível aumentado de IL-6 promove instabilidade circulatória e metabólica, liberando PCR e estimulando a inflamação tecidual.

4.2 Resultados

4.2.1 - Gerais

Os dois grupos foram homogêneos quanto às características demográficas, da técnica cirúrgica e transfusões, permitindo a comparação dos desfechos qualificados. A estratificação de risco de morbi-mortalidade por meio do sistema EuroSCORE II foi realizado para todos os pacientes do presente estudo,

mostrando que os pacientes de ambos os grupos foram considerados de baixo risco (escore entre 0-2). O fluxo arterial foi linear e adequado em CEC, mimetizando o débito cardíaco e, de acordo com a temperatura estipulada para cirurgia, com todos os pacientes permanecendo estáveis. O fluxo arterial em CEC é um parâmetro importantíssimo para o perfusionista, pois pode diminuir ou aumentar a lesão tecidual dependendo da qualidade da perfusão realizada⁽¹⁵⁾. Ambas as bombas foram eficientes e seguras durante o procedimento de CEC, de acordo com os parâmetros analisados.

4.2.2 - Hemólise

No presente estudo, observou-se que após a CEC a concentração de haptoglobina diminuiu, provavelmente pelo fato da formação do complexo haptoglobina-hemoglobina, entretanto sem diferença entre os grupos. O início da recuperação dos níveis de haptoglobina ocorreu no momento de 24 horas PO. A haptoglobina pode levar de cinco a sete dias para que seu nível de concentração seja normalizado. Morgan e col⁽⁹⁾, comparando as bombas de CEC em cirurgias cardiovasculares infantis, não conseguiram analisar a haptoglobina em seu estudo comparativo entre as bombas de CEC, pois em praticamente todas as amostras após o início da perfusão os níveis inferiores de haptoglobina ultrapassaram os limites do teste (0,1g/L) não sendo possível a sua quantificação. Entretanto, os autores relataram que a bomba centrífuga induziu menor trauma sanguíneo e plaquetário em relação à bomba de roletes. No estudo de Pêgo-Fernandes e col.⁽²⁵⁾, comparando as bombas de roletes e centrífuga em estudo com 27 pacientes, não encontraram diferença significativa para haptoglobina em relação aos grupos para CEC com duração menor que 110 minutos. Andersen e col.⁽²⁶⁾, em estudo com 34 pacientes também comparando as bombas de roletes e centrífuga analisaram a hemoglobina livre através da absorbância e mostraram que a hemólise aumentou em média 20% no fim da CEC e com três horas no pós-operatório, diminuindo a seguir para níveis pré-operatórios, porém sem diferença nos grupos estudados. Berki e col⁽⁷⁾ mostraram em seu estudo com 100 pacientes que o nível plaquetário e de hematócrito diminuiu significativamente para bomba de roletes em relação à bomba centrífuga, destacando a possibilidade de a bomba centrífuga ser usada na

assistência prolongada em pacientes devido a este menor trauma sanguíneo. Bennett e col.⁽²⁷⁾ em estudo in vitro, observaram hemólise acentuada na bomba de roletes em relação à centrífuga. Neste mesmo estudo, relataram que houve maior hemólise nas bombas centrífugas de “antiga geração”, pois estas necessitariam de uma placa maior para acoplagem ao rotor, levando a produção de calor que, segundo os autores, favoreceriam formação da hemólise.

Keyser e col.⁽¹⁰⁾, em estudo randomizado com 240 pacientes mostraram que não houve diferença entre as bombas para DHL (dentre outras variáveis estudadas), apesar de observarem um aumento deste marcador de hemólise após a CEC permanecendo elevado até o momento de 12 horas PO. Yoshikai e col.⁽⁸⁾ analisaram também a DHL em 29 pacientes (dentre outras variáveis estudadas) comparando as bombas de CEC, porém não encontraram diferença significativa entre as mesmas. O presente estudo mostrou nível elevado de DHL após a CEC, sendo que este aumento foi observado até no período de 24 horas no PO, porém sem diferença significativa entre os grupos. Entretanto, os pacientes que permaneceram mais tempo em CEC apresentaram maior concentração de DHL na bomba centrífuga e, apresentaram associação positiva também com os mediadores inflamatórios estudados para ambos os grupos no momento pós-CEC e também no momento de 24 horas no PO.

A vida média dos reticulócitos gira em torno de cinco a dez dias, permanece de três a quatro dias na medula sanguínea e no sangue periférico entre um a dois dias somente, depois ocorre a sua transformação em hemácia⁽²⁰⁾. Para utilizá-lo como marcador de hemólise seria interessante realizar a dosagem do sangue entre o terceiro ou quarto dia de pós-operatório, coincidindo com a fase de maturação das células sanguíneas⁽²²⁾. No presente estudo, não houve diferença significativa entre os grupos estudados, possivelmente devido ao tempo proposto para a coleta sanguínea.

A intensidade da hemólise dependeria do fluxo arterial, do fluxo de aspiração, do grau de viscosidade sanguínea, do tempo de perfusão, aquecimento de permutador de calor ($\leq 42^{\circ}\text{C}$) e do tempo de preservação de concentrado de hemácias usado no perfusato ou durante a perfusão^(28,29,30).

Em meta-análise, Saczkowski e col.⁽³¹⁾ analisaram parâmetros hematológicos de ensaios clínicos randomizados (contagem de plaquetas, hemoglobina livre, contagem de células brancas, nível de hematócrito, perda de sangue – drenos mediastino, transfusões, problemas neurológicos, mortalidade) e compararam as bombas de CEC. Mostraram que não houve diferença entre as mesmas para as variáveis estudadas. Como a análise foi limitada aos dados disponíveis nos relatórios publicados, houve também limitações (pontuação Jadad foi baixa indicando viés para os estudos). Segundo os autores, esperava-se que após a agressão da CEC com qualquer bomba, a inflamação e hemólise seriam mais intensas, o que não ocorreu com este estudo que mostrou ausência de diferenças significativas entre os grupos. Contudo, estes dados poderiam ser mais adequados caso a metanálise incluísse uma população cirúrgica cardíaca maior. O presente estudo mostrou que, houve hemólise para ambas as bombas de CEC nos momentos estudados, porém sem diferença significativa entre os grupos.

4.2.3- Inflamação

As citocinas são produzidas em resposta a microorganismos ou a outros antígenos, medeiam e regulam reações inflamatórias e imunológicas. Dentre as interleucinas pró-inflamatórias conhecidas, buscou-se no presente estudo focar sobre as interleucinas 1β , 6, 8 e $TNF\alpha$.

A $IL-1\beta$ normalmente tem sua concentração aumentada após a CEC (24h PO)⁽¹⁴⁾. Porém, muitas vezes não se consegue detectá-la devido ao procedimento de hemodiluição⁽¹⁵⁾. Esta interleucina foi analisada no presente estudo, porém sem diferir entre os grupos. Também, esta IL é responsável pela indução da síntese da $IL-6$ e age em sinergia principalmente com $TNF\alpha$ no “feedback” dando continuidade ao processo inflamatório. Juntamente com $TNF\alpha$, a $IL-1\beta$ são as primeiras interleucinas a aparecerem na resposta inflamatória. A concentração da $IL-6$ aumenta entre duas a quatro horas após incisão cirúrgica, sendo a intensidade da resposta correlacionada com a duração do procedimento cirúrgico⁽¹⁴⁾, no caso da CEC ela apresenta seus níveis aumentados mesmo após o processo de hemodiluição. Este fato foi observado no presente estudo para ambos os grupos nos momentos estudados, porém sem diferença significativa entre os grupos. Os

pacientes no grupo G1 que permaneceram mais tempo em CEC apresentaram maior concentração de IL-6.

Na análise da IL-8, o reagente do IL-8 Quantikine High Sensivity® mostrou um limite na leitura tanto para valores maiores que 2099,609 e menores que 0,000 para a maior parte das amostras. No estudo de Morgan e col.⁽⁹⁾, observou-se um problema semelhante na leitura da análise da haptoglobina, onde os pesquisadores sugeriram que a quantidade de hemoglobina livre sobrecarregou a capacidade da haptoglobina para formar o complexo haptoglobina-hemoglobina na hemólise, não permitindo a leitura para a maioria das amostras coletadas, neste caso especificamente. No presente estudo, não foi possível detectar os valores para todas as amostras com relação a IL-8, ou por um problema no kit para IL-8 (algum dos componentes do lote) ou, o comprometimento da leitura devido o limite do reagente do kit em realizá-la. Não foi possível refazer as análises, devido à utilização total das amostras sanguíneas.

O TNF α é responsável por muitas das complicações sistêmicas e infecções graves que induziu a um quadro febril, muitas vezes perceptível no pós-operatório imediato e, estando em altas concentrações plasmáticas, pode induzir o baixo débito cardíaco, diminuição do tônus da musculatura lisa dos vasos, causando trombose intravascular resultado da perda das propriedades anticoagulantes normais do endotélio⁽²³⁾. No presente estudo, o TNF α , mostrou aumento de seus níveis no momento pós-CEC para G1, porém não houve diferença estatística entre os grupos. No entanto, os pacientes que permaneceram mais tempo em CEC a concentração desta interleucina foi significativamente maior na bomba de roletes.

Moura e col.⁽¹⁴⁾ relataram que mesmo em períodos curtos de CEC a resposta inflamatória induzia várias reações imunológicas que eram desencadeadas imediatamente. No presente estudo, embora o tempo de CEC tenha sido relativamente curto, observou-se que houve inflamação para os pacientes de ambos os grupos, nos momentos estudados.

Ashraf e col.⁽³²⁾ em estudo com 41 pacientes analisaram os marcadores inflamatórios (interleucinas e sistema complemento) comparando as bombas de roletes e centrífuga e mostraram que a centrífuga induziu uma inflamação mais intensa quando comparada à bomba de roletes, pois a IL-6 e o sistema

complemento (C_{5b}) foram estatisticamente significantes para este grupo mostrando a natureza inflamatória da CEC, onde para os pesquisadores sugeriram que a CEC mais curta, a bomba centrífuga seria menos compatível. Baufreton e col.⁽³³⁾ em estudo com 29 pacientes também compararam as bombas, analisando o aspecto da inflamação e mostraram que a bomba centrífuga, após a administração da protamina, induziu maior inflamação quando comparada à bomba de roletes (ativação de complemento, elastase e neutrófilos); entretanto, as demais interleucinas estudadas (IL-6, IL-8 e TNF α) foram similares para ambos os grupos (sem diferença significativa). Morgan e col.⁽⁹⁾, comparando as bombas de CEC em cirurgias cardiovasculares infantis, mostraram que a bomba centrífuga, induziu uma menor resposta inflamatória, melhora na resposta renal e menor tempo de hospitalização em relação à bomba de roletes e sugeriram que a bomba centrífuga poderia ser utilizada nas cirurgias cardiovasculares infantis de rotina.

Yoshikai e col.⁽⁸⁾, mostraram que os marcadores inflamatórios analisados (C3 e C4, IgA, IgG e IgM), não diferiram significativamente em relação às bombas de roletes e centrífuga. Berki e col.⁽⁷⁾, analisaram o fibrinogênio comparando as bombas de CEC e mostraram que houve diferença significativa para a bomba de roletes.

Em suma, os resultados dos marcadores inflamatórios com as bombas de CEC foram controversos, sem possibilidade de conclusões definitivas.

4.2.4 - Correlação entre hemólise e resposta inflamatória

No presente estudo, buscou-se realizar a correlação entre marcadores de hemólise e marcadores inflamatórios nos momentos pós-CEC e de 24 horas no PO.

A hemólise pode ocorrer de três formas distintas: por seleção natural do baço; por desequilíbrio físico-químico (geralmente patológico) ou pela exposição de células a condução não fisiológica (trauma mecânico)^(4,34). A hemólise mecanicamente causada pelas bombas de CEC é do tipo intravascular, com a lise celular e de hemácias liberando hemoglobina no plasma. No caso da bomba de roletes, o trauma celular pode ocorrer quando há oclusão mais intensa do rolete arterial e dos roletes de aspiração. Já na bomba centrífuga, a hemólise pode ocorrer quando existe uma pressão negativa excessiva movimentando o fluxo sanguíneo. Pohlmann e col.⁽³⁵⁾, relataram que a aspiração durante a CEC é um fator de

importância na produção de hemólise e concomitantemente a pressão negativa da bomba e a exposição do sangue ao ar, tornam a hemólise mais intensa. A calibração inadequada dos roletes e de sua regulação podem causar hemólise^(36,37). As hemácias envelhecidas em particular, por terem menor tamanho e serem mais frágeis, seriam lisadas mais rapidamente pelo cisalhamento⁽³⁸⁾.

Com o rompimento das hemácias e de outras células, o conteúdo das mesmas e os restos celulares seriam expostos na corrente sanguínea induzindo a resposta inflamatória aguda provocando ativação de mediadores inflamatórios como C_{3a} e C_{3b}, C_{5a} e C_{5b}, os quais estimulariam as interleucinas 1 β , IL-6 e TNF α . A produção de IL-1 β , IL-6 e TNF α e a reperfusão pós-CEC induziria a expressão de IL-1 β e TNF α no endotélio microvascular, gerando disfunção lesando os cardiomiócitos⁽¹⁴⁾.

A correlação estudada no presente trabalho mostrou uma associação positiva entre haptoglobina, reticulócitos e DHL com as interleucinas 1 β , IL-6 e TNF α nos momentos pós-CEC e de 24 horas no PO.

A DHL, quando foi exposta na corrente sanguínea, possivelmente atraiu fagócitos mononucleares, fibroblastos, linfócitos T, monócitos que secretaram IL-6 e TNF α induzindo a inflamação em ambos os grupos. Com relação aos reticulócitos, provavelmente algumas destas células já se encontravam na corrente sanguínea periférica (fase final de maturação), começando a perder o retículo para se transformarem em hemácia, e o seu rompimento devido ao trauma mecânico possivelmente atraiu também fagócitos mononucleares, linfócitos T e fibroblastos secretores de IL-6 e TNF α observado no grupo G1. A haptoglobina, provavelmente poderia ter sofrido também a lise celular atraindo fagócitos mononucleares e linfócitos T secretores de TNF α no grupo G1 enquanto formava o complexo haptoglobina-hemoglobina.

A associação observada entre hemólise e inflamação no presente estudo, mostrou frequência maior destas associações no grupo G1 nos momentos pós-CEC e com 24 horas de PO. A bomba de CEC tipo roletes continha 4 roletes principais (um arterial e 3 de aspiração) e talvez, por causa destes roletes, acrescido de volume sanguíneo no reservatório venoso (com oscilações) houve maior frequência destas correlações no grupo G1^(35,38,39). A bomba de CEC tipo centrífuga continha

apenas três roletes (de aspiração) e o sangue foi impulsionado graças à força centrífuga, mantendo o volume de sangue estável e sem oscilações. O trauma celular existiu para ambas as bombas de CEC, porém provavelmente mais intensamente para a bomba de roletes (G1), de acordo com a frequência dessas associações.

Diferentemente do que acontece na anemia desenvolvida por doença crônica (inflamatória), a medula sanguínea aumenta a produção de fagócitos, macrófagos buscando reparar o processo inflamatório presente nesta doença, deixando em segundo plano a produção de hemácias (ocorre a depressão medular), ocasionando o aparecimento da anemia⁽³⁹⁾.

A liberação de mediadores inflamatórios na CEC não teve relação com idade, sexo, função cardíaca pré-operatória ou mesmo o tipo de cirurgia cardiovascular que foi realizada⁽³⁾. O início do processo hemolítico e inflamatório dependeria também da duração da perfusão, o modo em que esta foi conduzida e do material utilizado⁽³⁾.

A condução da perfusão com bom débito cardíaco, perfusão curta (quando possível), drenagem venosa inicial controlada, controle da hemodiluição, oxigenação e equilíbrio ácido-base adequados poderiam amenizar a hemólise e inflamação^(14,40).

A relevância da correlação entre resposta inflamatória e hemólise de pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular com CEC no PO se deve ao fato de que esta, devido à possibilidade de surgimento de complicações pulmonares, renais, neurológicas, hemodinâmicas, distúrbios de coagulação, disfunções graves até falência de múltiplos órgãos^(1,40) poderia influenciar no tempo de ventilação mecânica e de internação na unidade de terapia intensiva (UTI).

4.2.5 - Implicações terapêuticas na inflamação

À semelhança da maioria das equipes de cirurgia cardiovascular, a equipe do presente estudo tem como protocolo de perfusão o uso de hidrocortisona 1g logo após indução anestésica e, uma dose de reforço durante a CEC (4 horas após a primeira dose) independente do tipo de bomba escolhida para perfusão. Embora o uso da hidrocortisona tenha sido mantido no momento pré-CEC e durante a CEC,

houve mesmo assim, aumento dos níveis dos marcadores de inflamação para ambos os grupos no presente estudo.

Kilger e col.⁽⁴¹⁾ estudaram se doses de hidrocortisona atenuariam a inflamatória sistêmica em um grupo de risco pré-definido de pacientes depois da cirurgia cardíaca com CEC. Após análise de risco com 147 pacientes, foram incluídos aleatoriamente 91 pacientes, divididos em dois grupos: grupo hidrocortisona e grupo placebo. Os pacientes foram incluídos de acordo com os critérios avaliados de fração de ejeção no pré-operatório, tempo de CEC, tipo de cirurgia. Os pacientes no grupo de tratamento apresentaram concentrações significativamente menores de IL-6 e lactato, menor necessidade de suporte ventilatório e menor tempo de permanência na UTI. Concluíram que doses de hidrocortisona atenuariam a inflamação sistêmica em grupo de risco pré-definido de pacientes pós-CEC.

Teoh e col.⁽⁴²⁾ estudaram 25 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC normotérmica, onde foi administrado 250 mg de metilprednisolona em 16 pacientes e em nove pacientes (grupo controle) não receberam essa medicação. Analisando-se a IL-6, TNF α e IL-8, observaram que no grupo controle os níveis das IL-6, TNF α e IL-8 foram elevados no PO, com pico entre três e seis horas pós-cirurgia; já os pacientes que receberam o corticoide, os níveis das interleucinas estudadas foram menores. Os mesmos autores observaram o aumento do nível da IL-10 (interleucina anti-inflamatória) contribuindo com a diminuição da IL-6 e TNF α . Portanto, no presente estudo, alguns marcadores (IL-1 β , IL-6 e TNF α) inflamatórios podem ter sido atenuados pelo corticoide, mas provavelmente esta interação foi similar para ambos os grupos.

5. CONCLUSÕES

Ambas as bombas induziram hemólise e inflamação simultaneamente.

Não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Não houve diferença significativa entre marcadores de hemólise e marcadores inflamatórios nos grupos estudados.

Houve associação positiva entre DHL e duração da CEC no momento de 24 horas do PO para grupo G2 (centrífuga) e, entre IL-6 e TNF α com duração da CEC no momento pós-CEC para o grupo G1 (roletes).

Houve associação positiva entre marcadores de hemólise e inflamação para os grupos G1 e G2, tanto no momento pós-CEC quanto no momento de 24 horas no PO, porém com maior frequência destas associações para o grupo G1.

6. REFERÊNCIAS

1. Braile DM & Godoy MF. História da cirurgia cardíaca no mundo. Homenagem aos 100 anos do nascimento do professor Zerbini. Rev Bras Cir Cardiovasc.2012;27(1):125-34.
2. Lima JS, Paulino RH, Saenz JSR. Bomba centrífuga de múltiplos discos giratórios. Tecnologia a ser utilizada na área biomédica. Enciclop Bioesf.2013;9(17):3069-88.
3. Mota AL, Rodrigues AJ, Évora PRB. Circulação extracorpórea em adultos no século XXI. Ciência, arte ou empirismo? Rev Bras Circ Cardiovasc. 2008;23:78-92.
4. Vieira Jr FU, Antunes N, Vieira RW, Álvares LMP, Costa ET. Hemólise na circulação extracorpórea: correlação com tempo e procedimentos realizados. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2012;27:535-41.
5. Yoshida WB. Radicais livres na síndrome da isquemia e reperfusão. Cir Vasc Angiol. 1996;12:82-95.
6. Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass. Perfusion. 2006;21:225-8.
7. Berki T, Gürbüz A, Isik Ö, Akkaya H, Bayezid Ö. Cardiopulmonary bypass using centrifugal pump. Vasc Surg.1992:123-34.
8. Yoshikai M, Hamada M, Takerebe K, Okazaki Y, Ito T. Clinical of centrifugal pumps and roller pump in open heart surgery: a comparative evolution. Artif Organs.1996;20:704-6.
9. Morgan IS, Codupoti M, Sanger K, Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in pediatric cardiac surgery: prospective randomized trial. Eur J Card Thorac Surg.1998;13:526-32.

10. Keyser A, Hilker MK, Diez C, Philipp A, Foltan M, Schmid C. Prospective randomized clinical study of arterial pumps used for routine on pump coronary bypass grafting. *Artif Organs*. 2011;35:534-42.
11. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Ann Math Stat*.1964;35:716-25.
12. Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Technometrics*.1965;7:247-54.
13. Gibbon Jr JH. Development of the artificial heart and lung extracorporeal blood circuit. *JAMA*.1968;206:1983-6.
14. Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2001;16:1376-87.
15. Savaris N. Resposta imunoinflamatória à circulação extracorpórea: estado atual. *Rev Bras Anesthesiol*.1998;48(2):126-36.
16. Suleiman M-S, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Bra J Pharmacol*. 2008;153:21-33.
17. Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, Fonseca JHP, Branco JNR, Buffolo E. Uso de corticóides como inibidores da resposta inflamatória pela circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1999;14:254-68.
18. Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic protein. *Blood*.2013;121:1276-84.

19. Díaz-Méndez M, Vázquez-Cortés JA, Flores-Arenas JR, Rábago-Escoto R del C. Chest blunt trauma associated with myocardial infarction. Case report. Rev Med Inst Mex Seg Soc.2010;48:563-6.
20. Pierre RV. Reticulocytes. Their usefulness and measurement in peripheral blood. Clin Labor Med.2002;22(1):63-79.
21. Lopes FM, Oliveira EL, Costa GE, Batista KA. Dosagem sérica de proteína C-reativa como marcador molecular de processo inflamatório em pacientes que realizaram cirurgia cardíaca submetidos à circulação extracorpórea. Cienc Biol Agrár Saúde. 2010;14:104-15.
22. Teixeira DA, Sousa CFP, Pereira GLH, Maia LFL, Teixeira FH, Filho Lisita CL. Proteína C-reativa: associação entre inflamação e complicações pós- infarto agudo do miocárdio em idosos. Rev Bras Clin Med. 2009;7:24-6.
23. Palmar JH, Aslam M, Stendfield NJ. Percutaneous transluminal angioplasty of lower limb arteries causes a systemic inflammatory response. Ann Vasc Surg.2009; 23:569-76
24. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann Thorac Surg. 1996;61:1714-20.
25. Pêgo-Fernandes PM, Miura F, Higa SS, Moreira LFP, Dallan LA, Chamone DAF, et al. Hemólise em circulação extracorpórea: estudo comparativo entre bomba de rolete e bomba centrífuga. Rev Bras Cir Cardiovasc. 1989;4:220-4.
26. Andersen KS, Nygreen EL, Grong K, Leirvaag B, Holmsen H. Comparison of the centrifugal and roller pump in elective coronary bypass surgery – a prospective, randomized study with special emphasis upon platelet activation. Scand Cardiovasc J.2003;37:356-62.

27. Bennett M, Horton S, Thuys C, Augustin S, Rosenberg M, Brizard C. Hemólise induzida pela bomba: uma comparação de dispositivos de assistência ventricular de curto prazo. *Perfusion*. 2004;19:107-11.
28. Sutura SP, Melrjardi MH. Deformation and fragmentation of human red blood cells in turbulent shear flow. *Biophys*.1975;15(1):1-10.
29. Hirose T, Burman SO, O'Connor RA. Reduction of perfusion hemolysis by use of traumatic low-pressure suction. *J Thorac Cardiovasc Surg*.1964;47:242-7.
30. Kameneva MV, Burgreen GW, Konok K, Repko B, Antaki JF, Umezu M. Effects of turbulent stresses upon mechanical hemolysis: experimental and computacional analysis. *ASAIO J*.2004;50(5):418-23.
31. Saczkowski R, Maklin M, Mesana T, Boodhwani M, Ruel M. Centrifugal pump and roller pump in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Artif Organs*. 2012;36:668-76.
32. Ashraf S, Butler J, Tian Y, Cowan D, Litin S, Saundres NR, et al. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:480-435.
33. Baufreton C, Intrator L, Jansen PGM, Velthuis H, Le Besnerais P, Vonk A et al. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg*.1999;67:972-7
34. Gomes WJ, Saba JC, Buffolo E. 50 anos de circulação extracorpórea no Brasil: Hugo J. Felipozzi, o pioneiro da circulação extracorpórea no Brasil. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2005;20(4):iii-viii.
35. Pohlmann JR, Toomasian JM, Hampton CE, Cook KE, Annich GM, Bartlett RH. The Relationships between air exposure, negative pressure and hemolysis. *ASAIO J*.2009;55(5):469–73.

36. Vieira Jr FU, Vieira RW, Antunes N, Martin de Oliveira PP, Petrucci Jr O, Roberto do Carmo M et al. Considerações sobre métodos de ajuste de bombas de roletes usadas em circulação extracorpórea: velocidade de queda e calibração dinâmica. *Rev Bras Eng Biom.* 2010;26(1):25-32.
37. Vieira Jr FU, Antunes N, Medeiros Jr JD, Vieira RW, Carvalho Filho EB, Reis Jr JEC et al. Os perfusionistas brasileiros e o ajuste do rolete arterial: comparação entre a calibração estática e dinâmica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;27(4):535-41.
38. Sakota D, Sakamoto R, Sobajima H, Yokoyama N, Waguri S, Ohuchi K, et al. Mechanical damage of red blood cells by rotary blood pumps: selective destruction of aged red blood cells and subhemolytic trauma. *Artif Organs.* 2008;32(10):785–91.
39. Cançado RD, Chiattoni CS. Anemia de doença crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2002;24(2):127-36.
40. Dienstmann C, Caregnato RCA. Circulação extracorpórea: um campo de trabalho para o enfermeiro. *Rev SOBECC.* 2013;18(1):35-43.
41. Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz AE, Reuter D, Nagy A, et al . Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1068-74.
42. Teoh KH, Bradley CA, Gauldei J, Bunows H. Steroids inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation.* 1995;92 (9 Suppl 3):347-53.

Original Article

1. INTRODUCTION

For many years, investigators sought to develop devices that could replace cardiopulmonary function during cardiovascular surgery⁽¹⁾. The “heart-lung machine” was devised to receive venous blood and return it to the patient in oxygenated form.

Only in the 1950s were the first successful cardiovascular surgeries performed using cardiopulmonary bypass (CPB) to meet the patient’s metabolic needs temporarily⁽¹⁾.

Two types of pump are currently used in cardiovascular surgery: roller (peristaltic) pumps (Figure 1) and centrifugal (kinetic) pumps (Figure 2). In roller pumps, a segment of silicone tubing is placed into a horseshoe-shaped rigid bed in the pump console and bent into a semicircle, within which two cylinders (rollers) are placed opposite to each other, equidistant from the central axis. As the axis rotates, the rollers compress this segment of tubing and impel the blood forward. Roller pumps are occlusive and their proper operation relies on proper roller calibration. Advantages of these models include their ease of assembly and efficiency. However, there is a possibility of wear and rupture of the silicone tubing; trauma or flow issues, in case of inadequate roller calibration; air embolism, due to the lack of a mechanism for detection of aspirated air; and the need for manual operation (hand cranking) in case of power failures, as they have no battery backup.



Figura 1 - Console Ecobec® Braile Biomédica®

Fonte: www.brailebiomedica.com.br

In view of the limitations of roller pumps, the centrifugal pump was developed in the 1970s. In these pumps, forward movement of the blood is accomplished by imparting kinetic energy produced by a rotating element. The most common type (vortex pump) features a set of concentric cones, with the outermost cone containing a central inlet and a lateral outlet. The innermost cone is magnetically coupled to the outer rotor, which makes it spin at a high RPM, consequently rotating the other cones and thus creating a centrifugal force that drives blood flow through the circuit⁽²⁾. The advantages of this system are the ease of assembly, the presence of a safety mechanism that detects air entry into the vortex, and a battery backup to ensure operation during power outages. Limitations include the need to clamp the arterial line to prevent backflow of patient blood into the venous blood reservoir of the oxygenator; difficulty impelling highly viscous fluids (upper limit 40 cP); and the need for proper calibration.



Figura 2 - BioMedicus® com BioProbe TX40 Flow Transducer - Medtronic® e Cone vortex PBX-80 Biopump Plus Centrifugal - Medtronic®

Fonte: www.medtronic.com

Both pump types are commonly used in coronary artery bypass grafting (CABG) surgery. As the blood undergoes mechanical insults during its passage through the CPB circuit, major trauma and cellular changes may occur as a result of contact with the various synthetic materials used in the circuit. These insults induce hemolytic and inflammatory changes, whether due to direct trauma caused by the

passage of blood through the rollers or vortex or to exposure of blood to different surfaces and speeds^(3,4), and may have major implications in the patient's body.

The cardiopulmonary ischemia inherent to the surgical procedure causes additional injury by means of the ischemia-reperfusion phenomenon in the heart and lungs^(5,6), and the contact of blood with the artificial surfaces used in CPB contributes to the development of postoperative complications⁽³⁾. These include hemolytic and inflammatory changes. A review of the literature found no recent studies comparing the two pump types while assessing all markers of hemolysis and inflammation^(7,8,9,10). Furthermore, the results of studies performed hitherto have been controversial. Therefore, the optimal type of CPB pump in terms of minimizing inflammation, ischemia-reperfusion, and hemolysis remains unclear.

Within this context, the present study was conducted to compare the incidence rates of hemolysis and inflammatory response in the perioperative period of on-pump CABG surgery performed with the two main CPB pump types and to establish correlations among the changes observed.

2. METHODS

2.1 Patients and groups

This was a prospective, randomized study of 60 consecutive patients of either sex undergoing on-pump CABG, performed by the same team, at the study hospital, from August 2009 to February 2014.

The exclusion criteria were: 1) age <30 or >80 years; 2) reoperation; 3) heart valve surgery or surgery for congenital heart disease; 4) left ventricular aneurysm; 5) acute kidney injury or chronic kidney disease requiring hemodialysis; 6) preoperative anemia; 7) inflammatory or infectious comorbidities; 8) combined carotid surgery; and 9) emergency surgery.

Patients were randomly assigned to one of two groups, G1 (roller pump, n=30) and G2 (centrifugal pump, n=30). Randomization was accomplished by simple random selection of the pump type on the day of surgery, using a random numbers table and opaque, sealed envelopes containing small cards bearing the name of the group for allocation.

The present study was funded by FAPESP (Appendix 7.1) and approved by the local Research Ethics Committee (Annex 8.1). All patients provided written informed consent for participation (Appendix 7.2).

2.2 Procedures

2.2.1 - Anesthesia, patient monitoring, antibiotic prophylaxis, and corticosteroid therapy

General anesthesia was induced with midazolam (0.05–0.1 mg/kg) and etomidate (0.3 mg/kg), and maintained with sufentanil citrate (0.3–0.6 µg/kg/h) and isoflurane (01 MAC – minimum alveolar concentration). Neuromuscular blockade was achieved with vecuronium bromide (0.08 mg/kg).

In the operating theater, a multi-parameter monitor (Dixtal® DX2010) was used for continuous monitoring of ECG tracing (leads DII and V), pulse oximetry, capnography, and mean arterial pressure (MAP). Temperature was measured using a nasopharyngeal probe (Ag-2000 Braile Biomédica® Ltda.).

MAP was monitored by cutdown catheterization of the radial artery with a catheter coupled to an invasive blood pressure transducer. Central venous access was obtained by placement of a double-lumen catheter into the right subclavian or internal jugular vein. In addition, an indwelling urinary catheter was always placed for urinary output monitoring.

Antibiotic prophylaxis was administered as per HC-FMB/UNESP infection control committee guidelines, and consisted of 1500 mg cefuroxime sodium IV administered after induction of anesthesia, followed by an additional 750 mg 4 hours after the first dose.

The institutional corticosteroid therapy protocol for patients undergoing CPB consists of 1 g hydrocortisone administered immediately after induction of anesthesia and a further dose 4 hours later, regardless of the type of CPB pump used.

2.2.2 - Cardiopulmonary bypass and operative technique

The roller-type CPB circuit (Console Ecobec[®], Braile Biomédica) comprised a set of veno-arterial tubing, an arterial blood filter with a 40- μ m pleated polyester membrane, and suction connectors; a polypropylene hollow fiber membrane oxygenator (Century[®], Braile Biomédica); and a conventional hemoconcentrator with a polyethersulfone filtration membrane.

Centrifugal-pump CPB used the same circuit described above, with the addition of a vortex cone (BPX-80 Bio-Pump Plus Centrifugal[®], Medtronic) attached to the console (Console Centrifuga BioMedicus[®] and BioProbe TX40 Flow Transducer[®], Medtronic).

All disposable materials used in the circuit were non-heparin-coated. After assembly of the CPB apparatus, the entire circuit was washed with normal saline solution (sodium chloride 0.9%), which was discarded before priming. The priming solution consisted of normal saline with 20% mannitol to a total volume of 1400 mL; no red blood cell concentrate was added. The pumps were duly calibrated before use. Heparin sodium 4 mg/kg was administered for systemic heparinization to an activated clotting time (ACT) of >480 s. Cannulas were placed in the ascending aorta (arterial) and in the right atrium or venae cavae (venous).

CPB was initiated with an arterial flow of approximately 50 mL/kg/min and a MAP of 60 mmHg, with patients cooled to 35°C for mild hypothermia. After aortic cross-clamping, intermittent (every 15 min), high-dose potassium cold blood cardioplegia was delivered antegrade through the root of the aorta. During perfusion, arterial blood was collected from the CPB arterial line filter every 20 min for arterial blood gas analysis, as per routine practice at the study facility. Red cell concentrate was added when there was a need to maintain the hematocrit at 25–30% and there was not enough blood in the reservoir for hemoconcentration.

Regarding grafts, distal were completed during cross-clamping, and proximal anastomoses were completed off-pump with tangential clamping. Complete revascularization was achieved in all patients. Left internal mammary artery and greater saphenous vein grafts were used. During weaning off CPB, the arterial flow was progressively reduced (20 mL/kg/min) while keeping MAP >60 mmHg. After completion of the CABG procedure and return of cardiopulmonary function, the cannulas were withdrawn and heparinization reversed with protamine hydrochloride to an ACT of 80–120 s. Dobutamine was administered routinely at an initial dose of 3–5 µg/kg/min after termination of CPB, and noradrenaline was administered if MAP <60 mmHg. CPB data such as duration, arterial flow, MAP, cross-clamping, urinary output, body temperature, need for antihypertensives or regular insulin during perfusion, type of graft used (venous, arterial, or both), number of grafts performed, need for blood transfusion, and renal function were recorded.

2.2.3 - Postoperative care

When normothermic but still under general anesthesia, patients were transferred to the intensive care unit (ICU) for postoperative care. All were intubated and mechanically ventilated in volume-cycled mode, with a fraction of inspired oxygen (FiO₂) set as necessary to keep the alveolar partial pressure of oxygen (PaO₂) >100 mmHg.

Crystalloids with electrolytes were administered for volume replacement, thus maintaining adequate hemodynamics, fluid-electrolyte balance, and acid-base balance. Packed red blood cells were transfused if hemoglobin was <10 g/dL. Vasoactive agents and analgesics were prescribed as needed, and antibiotic

prophylaxis was continued. During the first 48 h postoperatively, MAP, heart rate, respiratory rate, axillary temperature, and volume of blood lost through the mediastinal and chest drains were recorded by the nursing team.

2.3 Outcomes

2.3.1 – Laboratory tests

Blood samples were collected from the MAP line for analysis of markers of hemolysis (serum haptoglobin, lactate dehydrogenase [LDH], reticulocyte counts), complete blood counts, and C-reactive protein (CRP).

These samples were collected at the following time points: M1 (after induction of anesthesia, pre-CPB); M2 (30 minutes after completion of CPB, post-CPB); and M3 (24 hours postoperatively). At time points M1 and M2, samples were collected in the operating theater, whereas at time point M3, samples were collected in the ICU.

For measurement of markers of inflammatory response, blood samples were collected only at time points M1 and M2, whereas for markers of hemolysis, complete blood count, and renal function testing, blood samples were collected at all three defined time points. For analysis of interleukins, all samples were centrifuged and the plasma collected into Eppendorf tubes and stored at -4°C. All interleukin testing kits were used at once, thus preventing loss of material.

All samples were collected from the radial artery catheter placed for MAP monitoring. Serum haptoglobin, reticulocyte counts, LDH, and complete blood counts were performed on the day of collection.

LDH (mg/dL) was measured in an automated Fusion® analyzer. Reticulocyte counts (%) and complete blood counts were performed in an ABX Pentra DX 120® hematology analyzer, also by the automated method, with manual blood smear examination if required for platelet analysis. Serum haptoglobin (mg/dL) measurements were based on absorbance as calculated with a Biospectro SP-220® spectrophotometer, and CRP was measured in an automated Vitrus® 5.1 analyzer.

Concentrations of interleukins (ILs) (pg/dL) in serum were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), using the commercially available kits

IL-1 β /1F2 Quantikine High Sensitivity[®] (R&D Systems, Minneapolis, MN, Lot 296956), IL-6 Duo Set[®] (R&D Systems, Minneapolis, MN, Lot 1113820), IL-8 Quantikine High Sensitivity[®] (R&D Systems, Minneapolis, MN, Lot 297265), and TNF α Quantikine High Sensitivity[®] (R&D Systems, Minneapolis, MN, Lot 295877). Serum IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF α assays were performed in accordance with the manufacturer's instructions.

2.4 Statistical analysis

The nonparametric Mann–Whitney *U* test was used for the age variable. Student's *t*-test was used for the weight variable and for all CPB variables (duration, arterial flow, cross-clamping, urinary output). Goodman's test for contrasts within and among multinomial populations was used for the variables comorbidity, graft type and number, sex, red cell concentrate volume administered during CPB, and number of deaths. Stratification of the EuroSCORE II system was performed for all patients with a mean at the end of the analysis for each group. Nonparametric repeated-measures analysis of variance (ANOVA) for independent samples with Dunn's multiple comparisons was used for the variables serum haptoglobin, reticulocyte count, and CRP, while the same technique with Bonferroni multiple comparisons^(11,12) was used for the variables hematocrit, hemoglobin, platelet count, LDH, and interleukins. Spearman linear correlation coefficients were used to test for correlation between each of the studied markers and the variable duration of CPB, as well as for correlations among markers of hemolysis and markers of inflammation. Using the study of Pêgo-Fernandes et al.⁽⁹⁾ as a basis, the sample size was calculated as 30 patients per group for a statistical power of 80% and a significance level of 5%.

3. RESULTS

Overall, 60 consecutive patients were analyzed, 30 in G1 (roller pump) and 30 in G2 (centrifugal pump), as described in Table 1. Demographic characteristics were similar in the two groups. Participants in both groups were predominantly male and hypertensive.

Table 1. Demographic profile of patients in G1 and G2.

Variable	Group		P-value
	G1 (roller)	G2 (centrifugal)	
Age (years)*	66 (42–74)	63 (38–73)	p>0.05
Weight (kg)	70.40 (11.76)	73.03 15.07)	p>0.05
Sex			
Male	22 (73.3)	24 (80.0)	p>0.05
Female	8 (26.7)	6 (20.0)	p>0.05
Risk factors			
Hypertensive	23 (76.7)	24 (70.0)	p>0.05
Not hypertensive	7 (23.3)	9 (30.0)	p>0.05
Diabetic	12 (40.0)	17 (56.7)	p>0.05
Not diabetic	18 (60.0)	13 (43.3)	p>0.05
EuroScore II	0,88	0,75	p>0.05

*Median (range).

Table 2 shows CPB variables for G1 and G2. There were no significant between-group differences in any of these variables (p>0.05).

Table 2. CPB-related variables in G1 and G2.

Variable	Group		P-value
	G1 (roller)	G2 (centrifugal)	
Duration (min)	83.17 (31.61)	81.50 (25.50)	p>0.05
Arterial flow (mL/Kg/min)	3637.33 (523.21)	3767.00 (671.03)	p>0.05
MAP (mmHg)	65.80 (4.67)	65.00 (5.71)	p>0.05
Cross-clamping time (min)	52.77 (24.72)	47.00 (19.04)	p>0.05
Urinary output (mL)	303.67 (208.31)	312.50 (245.74)	p>0.05

CPB, cardiopulmonary bypass; MAP, mean arterial pressure; min, minute.

Table 3 shows the distribution of packed red blood cell use during CPB in the two groups. There were no significant between-group differences in this variable (p>0.05).

Table 3. Distribution of packed red blood cell transfusions in G1 and G2.

	Group		P-value
	G1 (roller)	G2 (centrifugal)	
Transfused	19 (63.3%)	14 (46.6%)	p>0.05
Not transfused	11 (36.7%)	16 (53.4%)	p>0.05

Table 4 shows the distribution of graft types and numbers in the two groups. Double grafts (both arterial and venous) were used in the majority of patients in both groups. There were no significant between-group differences in these variables (p>0.05).

Table 4. Distribution of coronary artery graft type and number in G1 and G2.

		Group		
		G1 (roller)	G2 (centrifugal)	P-value
Graft type				
arterial		1 (3.3%)	4 (13.3%)	p>0.05
venous		1 (3.3%)	1 (3.3%)	p>0.05
double		28 (93.4%)	25 (83.4%)	p>0.05
No. of grafts				
1		2 (6.7%)	3 (10.0%)	p>0.05
2		10 (33.3%)	11 (36.7%)	p>0.05
3		15 (50.0%)	13 (43.3%)	p>0.05
4		2 (6.7%)	3 (10.0%)	p>0.05
5		1 (3.3%)	0 (0.0%)	p>0.05

Double: venous + arterial graft.

Table 5 shows the results of serum haptoglobin, reticulocyte count, and CRP analysis at time points M1, M2, and M3 in the two groups. The variables are graphically represented in figures 3, 4 and 5 respectively. The distribution of measurements was as follows: haptoglobin, $M1 > (M2 = M3)$ ($p < 0.05$) in both groups; reticulocyte count, $(M1 = M2) < M3$ ($p < 0.05$) in both groups; CRP, $M1 = M2 < M3$ ($p < 0.05$) in both groups. There were no significant between-group differences in any of these variables.

Table 5. Haptoglobin, reticulocyte, and CRP measurements in G1 and G2 at different time points of assessment.

Variable	Group	Time point			P-value
		M1 (pre-CPB)	M2 (post-CPB)	M3 (24h PO)	
Haptoglobin (mg/dL)	G1 (roller)	101.45(20.90;231.60)B	9.30(0.00;161.00)A	38.90(0.00;133.80)A	p<0.05
	G2 (centrifugal)	85.50(0.00;263.90)B	17.70(0.00;248.00)A	32.30(0.00;158.30)A	p<0.05
G1 vs. G2	P-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
Reticulocytes (%)	G1 (roller)	0.80(0.00;4.13)A	0.89(0.00;2.39)A	1.07(0.30;5.04)B	p<0.05
	G2 (centrifugal)	1.02(0.20;2.71)A	0.88(0.20;2.67)A	1.10(0.20;5.56)B	p<0.05
G1 vs. G2	P-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
CRP (mg/dL)	G1 (roller)	0.50(0.10;4.70)A	0.50(0.00;4.00)A	7.05(3.90;29.10)B	p<0.05
	G2 (centrifugal)	0.50(0.20;5.90)A	0.50(0.20;8.00)A	6.70(3.80;77.70)B	p<0.05
G1 vs. G2	P-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	

All values expressed as median (range). CRP, C-reactive protein; pre-CPB, before cardiopulmonary bypass; post-CPB, after cardiopulmonary bypass; PO, postoperatively. Uppercase letters denote within-group comparisons of different time points.

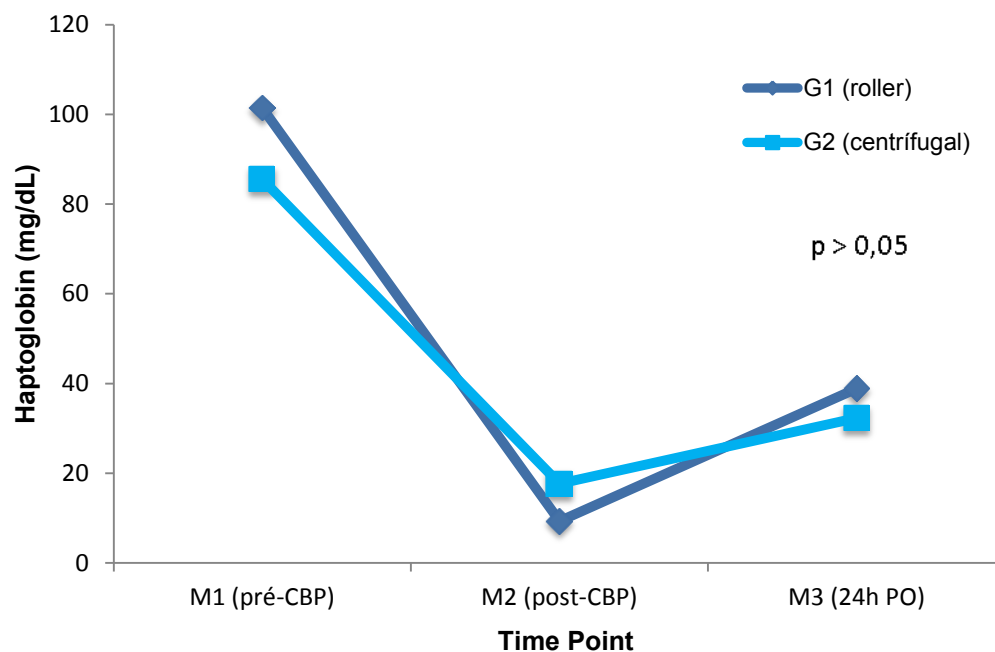


Figure 3 - Median and minimum and maximum values of haptoglobin, according to the groups and moments.

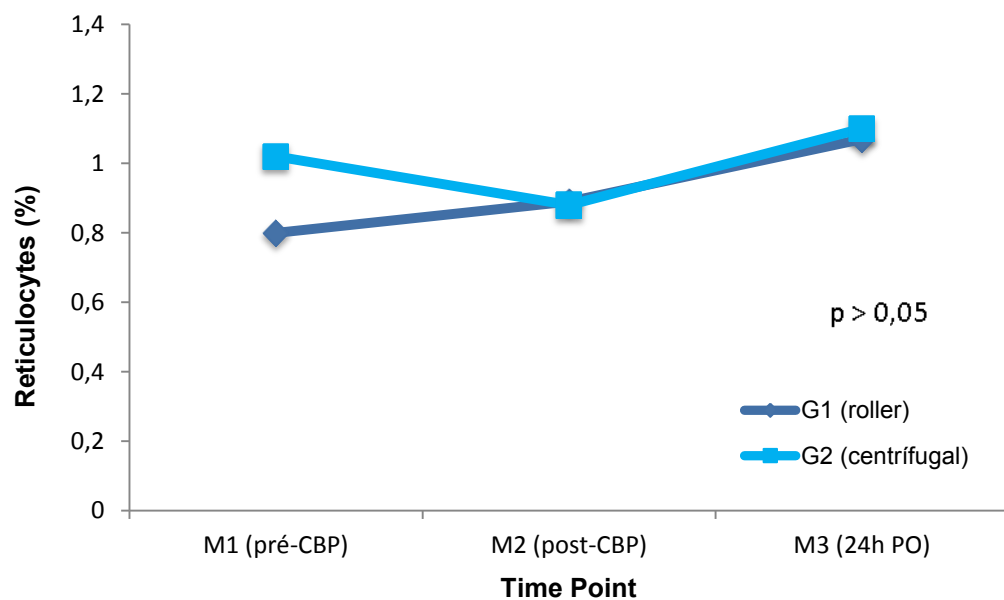


Figure 4 - Median and minimum and maximum values of reticulocytes, according to the groups and moments.

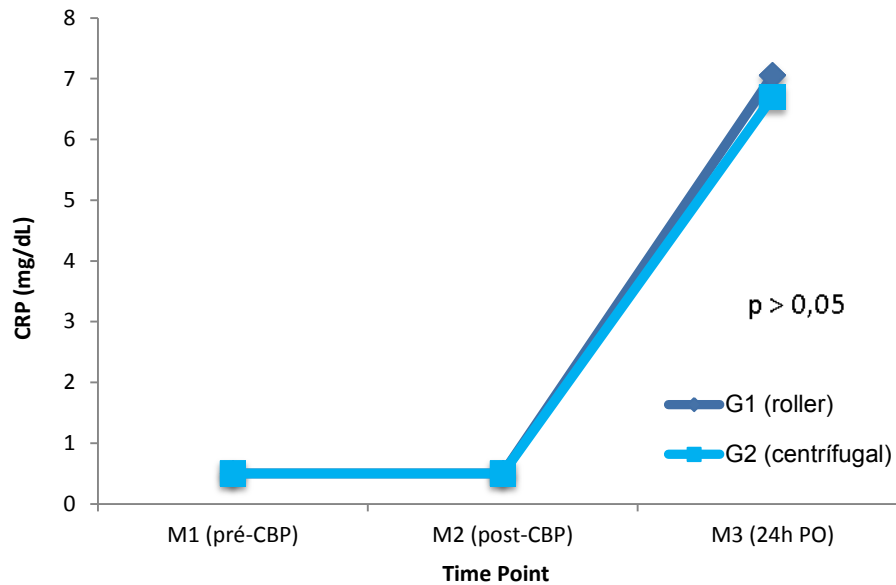


Figure 5 - Median and minimum and maximum values of CRP, according to the groups and moments.

Table 6 shows the results of LDH, hematocrit, hemoglobin, and platelet testing at time points M1, M2, and M3 in the two groups. The variables are graphically represented in figures 6, 7, 8 and 9 respectively. The distribution of results was as follows: LDH, $(M1=M2)<M3$ in G1 ($p<0.05$) and $M1<M2<M3$ in G2 ($p<0.05$); hematocrit, hemoglobin, and platelets, $M1>(M2=M3)$ ($p<0.05$) at both time points. There were no significant differences on between-group comparisons of the same variables ($p>0.05$).

Table 6. Lactate dehydrogenase, hematocrit, hemoglobin, and platelet measurements in G1 and G2 at different time points of assessment.

Variable	Group	Time point			P-value
		M1 (pre-CPB)	M2 (post-CPB)	M3 (24h PO)	
DHL (mg/dL)	G1 (roller)	475.80 (205.84)A	621.33 (315.94)A	896.10 (445.50)B	p<0.05
	G2 (centrifugal)	419.90 (99.29)A	592.80 (250.06)B	751.87 (318.84)C	p<0.05
G1 vs. G2	P-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
Hematocrit (%)	G1 (roller)	37.17 (5.26)B	32.87 (3.17)A	32.23 (3.84)A	p<0.05
	G2 (centrifugal)	38.47 (10.00)B	32.63 (5.09)A	31.15 (5.60)A	p<0.05
G1 vs. G2	P-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
Hemoglobin (g/100mL)	G1 (roller)	12.08 (1.59)B	10.77 (1.21)A	10.64 (1.34)A	p<0.05
	G2 (centrifugal)	13.61 (5.17)B	11.75 (3.83)A	11.24 (3.61)A	p<0.05
G1 vs. G2	P-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
Platelets (10 ³ /mm ³)	G1 (roller)	217.37 (64.59)B	179.27 (57.19)A	182.60 (67.27)A	p<0.05
	G2 (centrifugal)	220.80 (76.34)B	183.20 (68.34)A	179.53 (73.91)A	p<0.05
G1 vs. G2	P-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	

All values expressed as mean and standard deviation. LDH, lactate dehydrogenase; pre-CPB, before cardiopulmonary bypass; post-CPB, after cardiopulmonary bypass; PO, postoperatively. Uppercase letters denote within-group comparisons of different time points.

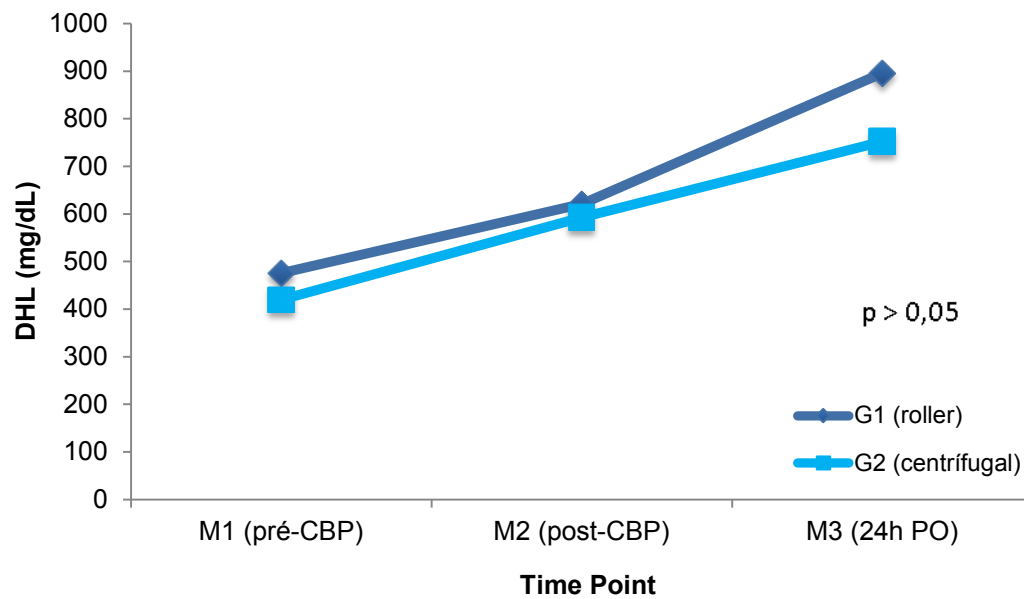


Figure 6 - Mean and standard deviation of DHL, according to the groups and moments.

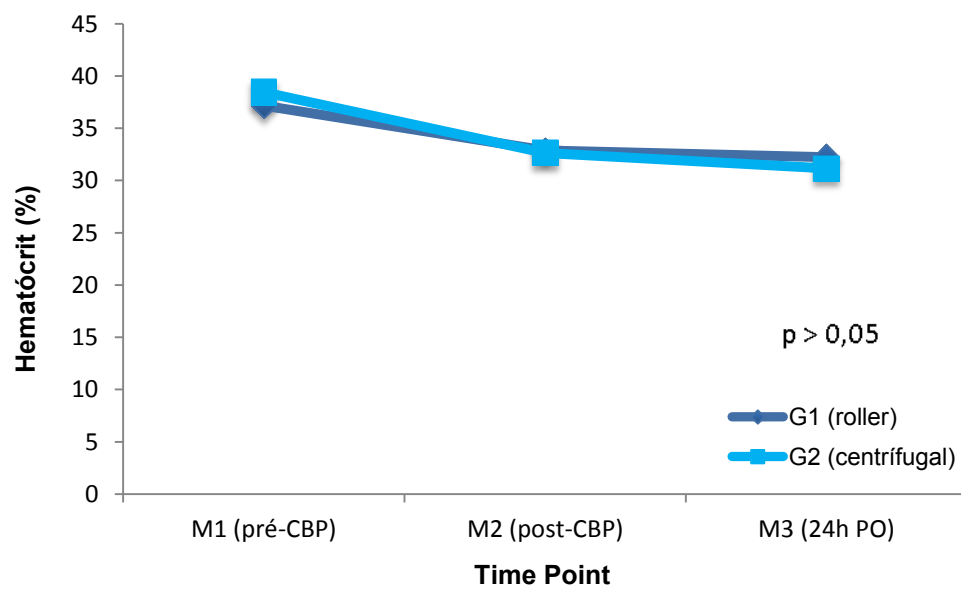


Figure 7 - Mean and standard deviation of hematocrit, according to the groups and moments.

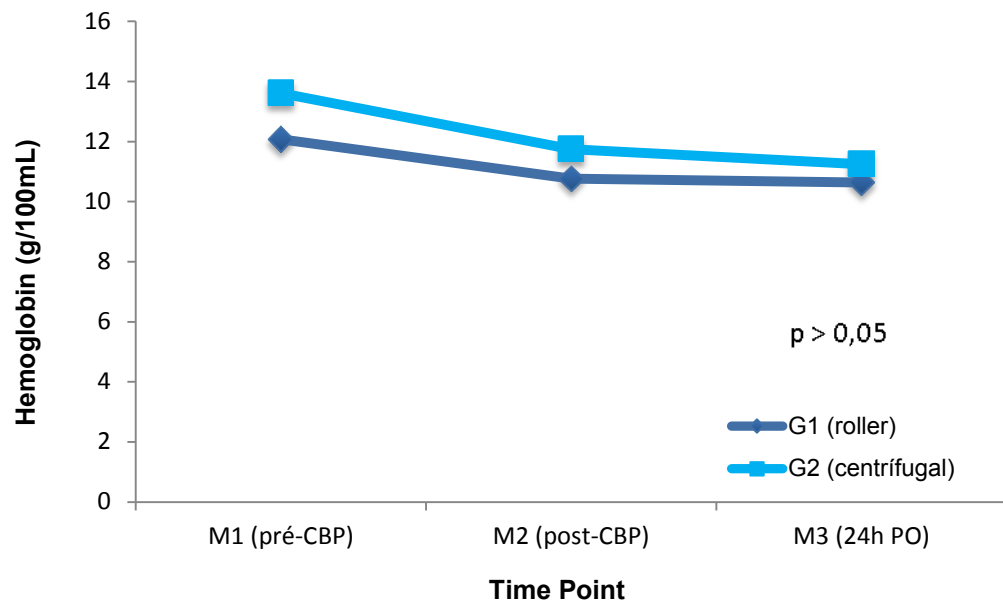


Figure 8 - Mean and standard deviation of hemoglobin, according to the groups and moments.

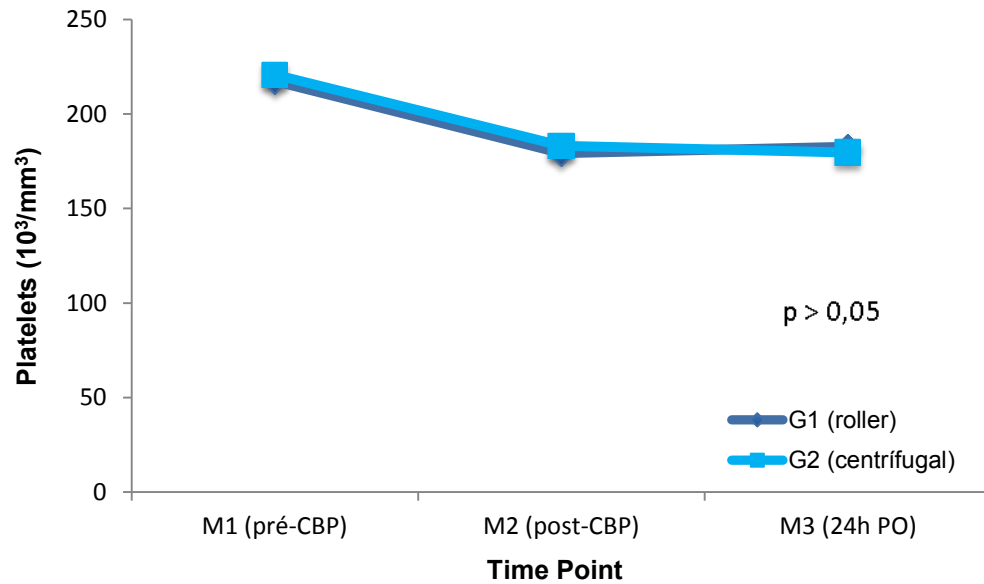


Figure 9 - Mean and standard deviation of platelets, according to the groups and moments.

Table 7 shows an analysis of the inflammatory markers IL-1 β , IL-6, and TNF α at the pre-CPB and post-CPB time points in both study groups. The variables are graphically represented in figures 10, 11 and 12 respectively. A significant increase in IL-6 occurred post-CPB in both groups ($p < 0.01$). A similar increase in TNF α was found in G1 ($p < 0.01$). However, there were no significant between-group differences in inflammatory variables at the pre- and post-CPB time points.

Table 7. Interleukin measurements in G1 and G2 at different time points of assessment.

Variable	Group	Time point		P-value
		pre-CPB	post-CPB	
IL-1 β	G1 (roller)	0.200 (0.000;3.452)	0.410 (0.000;5.629)	$p > 0.05$
	G2 (centrifugal)	0.255 (0.000;1.788)	0.217 (0.000;5.897)	$p > 0.05$
G1 vs. G2	P-value	$p > 0.05$	$p > 0.05$	
IL-6	G1 (roller)	3.305 (0.000;10.170)	21.923 (0.000;1140.010)	$p < 0.01$
	G2 (centrifugal)	2.611 (0.000;19.063)	31.256 (0.000;1003.590)	$p < 0.01$
G1 vs. G2	P-value	$p > 0.05$	$p > 0.05$	
TNF α	G1 (roller)	3.900 (0.000;>33.575)	7.325 (0.367;>33.575)	$p < 0.01$
	G2 (centrifugal)	8.095 (0.000;>33.575)	6.656 (0.757;>33.575)	$p > 0.05$
G1 vs. G2	P-value	$p > 0.05$	$p > 0.05$	

All values expressed as median (range). IL-1 β , interleukin-1 beta; IL-6, interleukin-6; TNF α , tumor necrosis factor alpha; pre-CPB, before cardiopulmonary bypass; post-CPB, after cardiopulmonary bypass; >, exceeds the limit of quantitation of the assay kit.

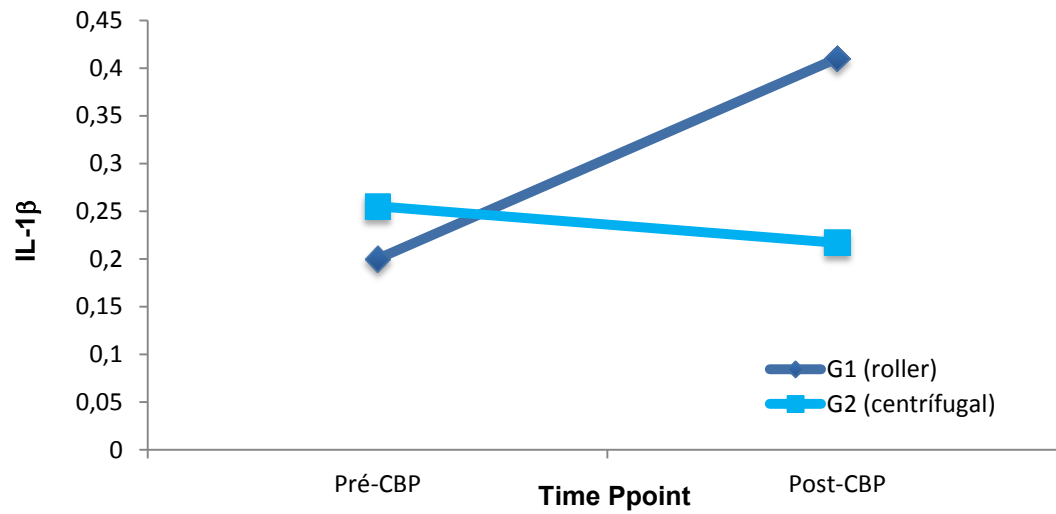


Figure 10 - Median and minimum and maximum values of IL-1 β , according to the groups and moments.

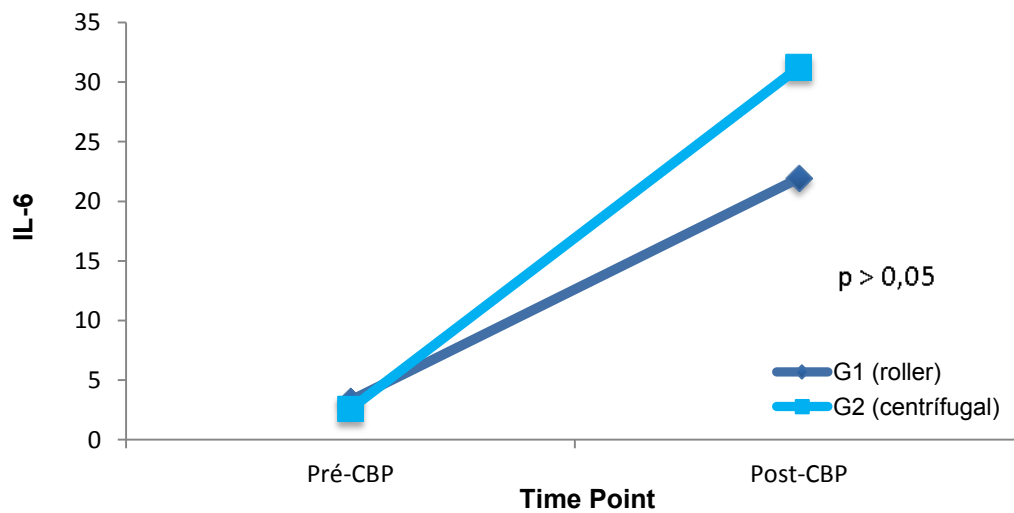


Figure 11- Median and minimum and maximum values IL-6, according to the groups and moments.

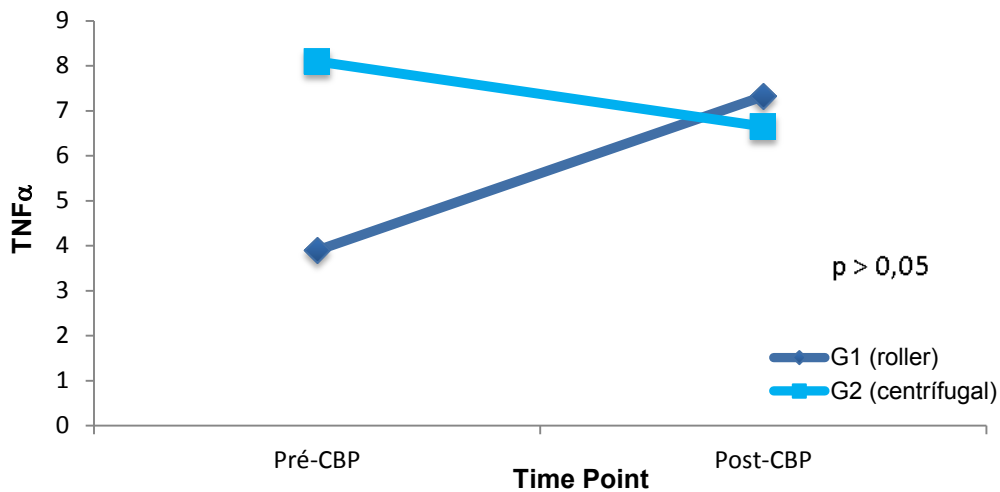


Figure 12- Median and minimum and maximum values of TNFα, according to the groups and moments.

As Table 8 shows, there was a positive association between duration of CPB and LDG at 24 h PO ($p < 0.05$) in G2, as well as between duration of CPB and IL-6 ($p < 0.01$) and TNFα ($p < 0.05$) in G1 at the same time point.

Table 8. Spearman linear correlation coefficients for the correlation between duration of CPB and markers of hemolysis and inflammation in G1 and G2.

Variable	Group	
	G1 (roller)	G2 (centrifugal)
LDH 24h PO	0.346	0.407*
IL-6 post CPB	0.516**	0.304
TNFα post CPB	0.382*	-0.006

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. LDH 24h PO: lactate dehydrogenase 24 hours postoperatively; IL-6 post CPB: interleukin-6 after cardiopulmonary bypass; TNFα post CPB: tumor necrosis factor alpha after cardiopulmonary bypass.

Table 9 shows positive associations between reticulocyte count and IL-6 ($p < 0.05$) between reticulocyte count and TNFα ($p < 0.05$), between LDH and IL-1β ($p < 0.05$), and between LDH and TNFα ($p < 0.01$) in G1, at the post-CPB time point. At the same time point, associations between LDH and IL-6 and between LDH and

TNF α ($p<0.01$) were also observed in G2. Table 9 also shows positive associations between haptoglobin and TNF α ($p<0.05$), between reticulocytes and IL-6 ($p<0.05$), and between reticulocytes and TNF α ($p<0.01$) at 24 h PO in G1, and between LDH and IL-6 ($p<0.01$) at 24 h PO in G2. A greater number of associations was observed in G1.

Table 9. Spearman linear correlation coefficients for correlations between markers of hemolysis and markers of inflammation in G1 and G2.

Variable	Group	
	G1 (roller)	G2 (centrifugal)
Reticulocyte count post CPB $\times$ IL-6 post CPB	-0.430*	-0.350
Reticulocyte count post CPB $\times$ TNF α post CPB	-0.390*	-0.191
LDH post CPB $\times$ IL-1 β post CPB	0.383*	0.318
LDH post CPB $\times$ IL-6 post CPB	0.315	0.793**
LDH post CPB $\times$ TNF α post CPB	0.555**	0.566**
Haptoglobin at 24h PO $\times$ TNF α post CPB	-0.947*	0.241
Reticulocyte count at 24h PO $\times$ IL-6 post CPB	-0.413*	-0.244
LDH at 24h PO $\times$ IL-6 post CPB	0.224	0.594**
LDH at 24h PO $\times$ TNF α post CPB	0.496**	0.272

* $p<0.05$. ** $p<0.01$. Post CPB, after cardiopulmonary bypass; IL-1 β , interleukin-1 beta; IL-6, interleukin-6; TNF α : tumor necrosis factor alpha; LDH, lactic dehydrogenase; PO, postoperatively.

Table 10 shows the distribution of deaths occurring in the first 48 h postoperatively in G1 and G2.

Table 10. Distribution of deaths in G1 and G2.

	Group		Total
	G1 (roller)	G2 (centrifugal)	
Death	3 (10.0%)	1 (3.33%)	4
Discharge to ICU	27 (90.0%)	29 (96.67%)	56

ICU, intensive care unit.

4. DISCUSSION

4.1- Methods

CPB plays an essential role in many cardiovascular surgeries⁽¹³⁾. Its development has led to significant benefits, such as a bloodless surgical field, prolonged circulatory and ventilatory assistance, and myocardial protection. However, CPB can trigger the postperfusion syndrome (PPS), a condition in which expression of biochemical mediators leads to coagulopathy (due to the effects of the complement system), left ventricular dysfunction and myocardial ischemia (due to the effects of IL-6 and IL-8), fibrinolysis (caused by free radicals), vasoplegia (caused by kinins), cell necrosis (caused by TNF α), and release of reactive oxygen species (ROS) (caused by ischemia-reperfusion). These phenomena may increase susceptibility to infection and lead to a critical state of multiple organ dysfunction syndrome, and, potentially, to death^(3,14,15,16).

CPB triggers a series of reactions and changes in physiologic balance. The contact of circulating blood with artificial surfaces is believed to be the main determinant of this response⁽¹⁴⁾. Tissue ischemia and reperfusion, hypothermia, manipulation of the coagulation cascade, and the shift from natural pulsatile blood flow to linear blood flow are also relevant factors.

The mechanisms underlying the PPS and some of its components are difficult to analyze, in view of the variety in frequency, intensity, and range of responses exhibited by individual patients. Mota et al.⁽³⁾ believe the degree of involvement also depends on comorbidities, duration of aortic cross-clamping, cardiac output during CPB, hypothermia, and systemic heparinization. Another factor believed to hinder identification and clinical assessment of this syndrome is the absence of specific, routine diagnostic tests.

Another pertinent aspect of CPB is the development of endotoxemia, caused by endotoxins (lipopolysaccharides derived from the cell walls of bacteria undergoing degradation). The biological effects of endotoxins include activation of the complement system and of the coagulation cascade, release of free radicals, and endothelial cell adhesion⁽¹⁷⁾. The presence of endotoxins during CPB is usually due

to ischemia of the bowel mucosa secondary to prolonged aortic cross-clamping^(1,14,17). During CPB itself, organs are exposed to a prolonged period of linear, non-physiologic blood flow, which can trigger ischemia of organs supplied by splanchnic circulation during low perfusion.

Just as CPB triggers a series of reactions attributable to inflammatory mediators, it can also induce hemolysis. Unlike markers of inflammation, markers of hemolysis are routinely measured in clinical practice.

The acute phase marker specific to hemolysis (detectable even in surgical trauma) is serum haptoglobin. When red blood cells rupture, they release hemoglobin, which causes oxidative injury of the blood vessels and exposed tissues due to hemolysis. The role of haptoglobin is to prevent renal loss of hemoglobin by forming a large, structurally stable haptoglobin-hemoglobin complex, which cannot cross the membrane^(14,18). Haptoglobin has a half-life of 4 to 6 days, whereas the haptoglobin-hemoglobin complex has a half-life of 10 to 30 min. This complex can prevent renal tubular injury by inhibiting hemoglobin passage through the glomeruli. Thus, an increase in free plasma hemoglobin concentration leads to a rapid, marked reduction in serum haptoglobin levels⁽¹⁸⁾.

Lactate dehydrogenase (LDH), an enzyme that catalyzes the conversion of pyruvate to lactate in the Krebs cycle, can also be used as a marker of hemolysis. After cell lysis occurs, LDH remains in the bloodstream, although its presence does not identify which tissue was injured; it is thus considered a nonspecific marker. LDH levels usually rise at the onset of cell destruction (hemolysis), e.g., due to mechanical heart valve dysfunction, acute myocardial infarction, chest trauma, and CPB⁽¹⁹⁾.

Reticulocyte counts can also be used as a nonspecific marker of hemolysis. Reticulocytes are the successors of erythroblasts during the red cell maturation process. As reticulocyte levels increase both in hemolysis and in hypoxia, they are infrequently used as a marker of hemolysis⁽²⁰⁾. Production of reticulocytes during the maturation process requires functionally competent bone marrow and adequate substrate (a proper diet). As reticulocytes are larger than red blood cells, when the reticulocyte count increases, so does the mean corpuscular volume (MCV), including in hemolysis.

For an inflammatory response to occur, cytokines must exert their effects, which depends on their binding to specific cell membrane receptors. Usually, the action of one or more cytokines is required for an immune response to mount; therefore, these substances form a complex network in which production of one cytokine influences the production or response of others. The human body maintains constitutive cytokine production, whereby specialized cells contain a baseline level of these proteins in normal situations (in the present study, the pre-CPB time point could be considered the “control”, as it demonstrated the baseline levels of interleukins in the study participants). Any agent may trigger the inflammatory process, including tissue necrosis.

The liver responds to inflammatory processes by synthesizing an acute-phase protein known as C-reactive protein, or CRP⁽²¹⁾, which has been implicated as a marker of coronary risk in healthy patients and is associated with atherosclerosis^(22,23). CRP is also associated with infectious complications and with the inflammatory response induced by CPB. CRP levels may increase up to 6 h after a surgical procedure and correlate with the severity of inflammation. The elevation of CRP levels at 24 h postoperatively observed in the present study suggests postperfusion inflammation, but there was no difference between the roller and centrifugal pump groups. Cremer et al.⁽²⁴⁾ reported that increased IL-6 expression promotes circulatory and metabolic instability, thus releasing CRP and stimulating tissue inflammation.

4.2 Results

4.2.1 - General

Both groups were homogeneous in terms of demographic characteristics, surgical technique, and transfusion requirements, thus allowing comparison of the outcomes of interest. Risk stratification of morbidity and mortality by the EuroSCORE II system was performed for all patients in this study, showing that patients in both groups were considered low risk (score 0-2). Arterial flow was linear and adequate during CPB, simulating cardiac output, and was appropriate for the temperature selected for surgery. All patients remained stable during perfusion. Arterial flow is a

critical parameter in CPB, as the quality of perfusion may mitigate or worsen tissue injury⁽¹⁵⁾. According to the parameters of interest, both pump types tested were efficient and safe throughout the CPB procedure.

4.2.2 - Hemolysis

In the present study, haptoglobin concentrations declined after CPB, probably due to formation of haptoglobin–hemoglobin complexes, but there was no between-group difference. Normalization of haptoglobin levels, which may take up to 5-7 days, began at the 24-h PO time point. In their comparative study of CPB pumps for pediatric cardiovascular surgery, Morgan et al.⁽⁹⁾ were unable to analyze haptoglobin levels, because in essentially all samples collected after the start of perfusion, the lower levels of haptoglobin exceeded the limits of quantitation (0.1 g/L) of the haptoglobin assay. Nevertheless, the authors reported that the centrifugal pump caused less blood and platelet trauma than the roller pump. In their comparison of roller and centrifugal pumps in 27 patients, Pêgo-Fernandes et al.⁽²⁵⁾ found no significant between-group differences in haptoglobin in patients undergoing CPB with a duration of <110 min. Andersen et al.⁽²⁶⁾, in a study of 34 patients comparing roller and centrifugal pumps, analyzed free hemoglobin by the absorbance method and found that hemolysis increased on average 20% at the end of CPB and at 3 h postoperatively, declining to baseline levels thereafter, but failed to find any between-group differences. Berki et al.⁽⁷⁾, in a study of 100 patients, found that platelet counts and hematocrit declined significantly with the use of roller pumps as compared with centrifugal pumps, and highlighted that centrifugal pumps should be used for patients requiring prolonged circulatory assistance in view of this reduced trauma. In an in vitro study, Bennett et al.⁽²⁷⁾ found marked hemolysis with roller versus centrifugal pumps. In the same investigation, the authors found increased hemolysis in “old-generation” centrifugal pumps. They hypothesized that this could occur because older pumps needed larger base plates for rotor coupling, thus producing increased heat which, according to the authors, would facilitate hemolysis.

Keyser et al.⁽¹⁰⁾, in a randomized study of 240 patients, found no differences between pump types in LDH levels (among other variables), although levels of this marker were elevated after CPB and remained elevated up to 12 h postoperatively. Yoshikai et al.⁽⁸⁾ analyzed LDH (among other variables) in 29

patients and found no significant differences between pump types. In the present study, elevated LDH levels were found up to 24 h postoperatively, but with no significant between-group difference. However, patients who remained on pump longer exhibited higher LDH concentrations with the centrifugal pump, and LDH was positively associated with inflammatory markers in both groups, both immediately after CPB and 24 h postoperatively.

The half-life of reticulocytes is approximately 5 to 10 days. They remain for 3-4 days in the bone marrow and 1 or 2 days in the peripheral blood, and then become red blood cells⁽²⁰⁾. To use reticulocytes as a marker of hemolysis, an interesting approach would be to collect blood between postoperative days 3 and 4, which coincide with the maturation stage of red blood cells⁽²²⁾. In the present study, there were no significant differences in this parameter between groups, possibly due to the timing of blood collection.

The severity of hemolysis is believed to depend on arterial flow, suction flow, the viscosity of the blood, the duration of perfusion, the temperature of the heat exchanger ($\leq 42^{\circ}\text{C}$), and the age of the red blood cell concentrate used in the priming solution or during perfusion^(28,29,30).

In a meta-analysis, Saczkowski et al.⁽³¹⁾ analyzed hematological and clinical parameters (platelet count, free hemoglobin, white cell count, hematocrit, blood loss from mediastinal drainage tubes, transfusions, neurologic complications, mortality) from randomized controlled trials and compared CPB pumps. The authors found no difference in the variables of interest between pump types. As their analysis was limited to the data made available in published reports, there were methodological limitations (low Jadad score, indicating bias). According to the authors, they expected that the insult of CPB would cause more intense inflammation and hemolysis regardless of pump, which was not observed in the study; instead, they found no significant between-group differences. However, these data could be more reliable if the meta-analysis had included a larger population of cardiac surgery patients. The present study showed that hemolysis occurred with both types of CPB pumps at the time points of assessment, with no significant between-group differences.

4.2.3- Inflammation

Cytokines are produced in response to microorganisms or other antigens. They mediate and regulate inflammatory and immune reactions. Among the several proinflammatory cytokines known, the present study sought to focus on IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF α .

IL-1 β levels are usually increased after CPB (24h PO)⁽¹⁴⁾. However, they are often undetectable due to the hemodilution process⁽¹⁵⁾. Analysis of this interleukin in the present study showed no between-group differences. IL-1 β is also responsible for inducing IL-6 synthesis and acts synergistically with TNF α in a feedback loop to ensure continuity of the inflammatory process. Alongside TNF α , IL-1 β and IL-6 are the first interleukins to appear in the inflammatory response. Levels of IL-6 increase 2 to 4 hours after any surgical incision, and the intensity of the IL-6 response correlates with the duration of the surgical procedure⁽¹⁴⁾. In CPB, levels of IL-6 are increased even after hemodilution. This phenomenon was observed in both groups of the present study at all time points of assessment, but there were no between-group differences. Patients in G1 who were on pump for longer periods had higher IL-6 levels.

Regarding IL-8 analysis, Quantikine High Sensitivity® kit had upper and lower limits of quantitation of 2099.609 and 0.000 for the majority of samples. Morgan et al.⁽⁹⁾ encountered a similar issue with haptoglobin readings, and suggested that the sheer amount of free hemoglobin would have exceeded the capacity of haptoglobin to form haptoglobin-hemoglobin complexes in hemolysis, thus precluding reading of the majority of samples. In the present study, we were unable to detect IL-8 measurements for all specimens, either because of a problem with the kit itself or one of its components in the batch used or due to impossibility of reading due to the limits of quantitation. Repeat analyses could not be done because no blood samples remained.

TNF α is implicated in several systemic complications and severe infections, inducing a febrile state that is often detectable in the immediate postoperative period. High concentrations of TNF α in plasma may induce low cardiac output, decrease vascular smooth muscle tone, and cause intravascular thrombosis secondary to loss of the normal anticoagulant properties of the endothelium⁽²³⁾. In

the present study, TNF α levels were increased immediately after CPB in G1, but there was no significant between-group difference. However, patients who were on pump for longer exhibited significantly higher concentrations of this mediator in the roller pump group.

Moura et al.⁽¹⁴⁾ reported that, even with brief periods of CPB, the inflammatory response induces a series of immune reactions that are triggered immediately. In the present study, although the duration of CPB was relatively short, inflammation occurred in both groups, study times.

In a study of 41 patients, Ashraf et al.⁽³²⁾ analyzed markers of inflammation (interleukins and the complement system) and compared roller vs. centrifugal pumps. The authors found that centrifugal pumps induced more severe inflammation than roller pumps, as IL-6 and C_{5b} levels were significantly higher in the centrifugal group. This demonstrates the inherently inflammatory nature of CPB, and, according to the authors, suggests that centrifugal pumps are less compatible with shorter durations of CPB. Baufreton et al.⁽³³⁾, in a comparative study of pump types in 29 patients, analyzed inflammation and also found that, after protamine administration, centrifugal pumps induced greater inflammation (complement activation, elastase, and neutrophils) than roller pumps; however, levels of the other interleukins analyzed (IL-6, IL-8, and TNF α) were similar in both groups (no significant difference). Morgan et al.⁽⁹⁾, comparing CPB pumps for pediatric cardiovascular surgery, found that centrifugal pumps induced less inflammatory response, an improved renal response and were associated with shorter length of stay as compared with roller pumps. The authors suggested that centrifugal pumps could be used routinely for pediatric cardiovascular surgery.

Yoshikai et al.⁽⁸⁾ found that a series of markers of inflammation (C3 and C4; IgA, IgG, and IgM) did not differ significantly between patients undergoing CPB with roller vs. centrifugal pumps. Berki et al.⁽⁷⁾ conducted a comparative analysis of fibrinogen levels with different CPB pump types and found a significant difference with roller pumps.

In short, the results of comparative analyses of markers of inflammation and CPB pumps were controversial, thus precluding any definitive conclusions.

4.2.4 – Correlation between hemolysis and inflammatory response

The present study sought to assess the correlation between markers of hemolysis and markers of inflammation immediately after CPB and at 24 h postoperatively.

Hemolysis may occur by three distinct mechanisms: natural selection by the spleen; physical/chemical imbalances (generally pathological); or exposure of cells to non-physiological conditions (mechanical trauma)^(4,34). The mechanical hemolysis caused by CPB pumps is of the intravascular type, featuring lysis of erythrocytes and other cells with release of hemoglobin into plasma. With roller pumps, cell trauma may occur when there is stronger occlusion of the arterial roller and suction rollers. With centrifugal pumps, hemolysis may occur when there is excessive negative pressure to impel blood. Pohlmann et al.⁽³⁵⁾ reported that suction during CPB is an important factor in the development of hemolysis, and that negative pump pressure and exposure of blood to air concomitantly increase the severity of hemolysis. Inadequate roller calibration and setting may also cause hemolysis^(36,37). Due to their smaller size and increased fragility, aged red blood cells are particularly susceptible to hemolysis by shear forces⁽³⁸⁾.

When red blood cells and other cells rupture, their content and cellular debris is deposited into the bloodstream, inducing an acute inflammatory response and activating inflammatory mediators such as C_{3a}, C_{3b}, C_{5a}, and C_{5b}, which are believed to stimulate IL-1 β , IL-6, and TNF α . Production of IL-1 β , IL-6, and TNF α and post-CPB reperfusion would then induce expression of IL-1 β and TNF α in the microvascular endothelium, causing dysfunction and cardiac muscle cell injury⁽¹⁴⁾.

The present study found positive correlations of haptoglobin, reticulocytes, and LDH with IL-1 β , IL-6, and TNF α immediately after CPB and at 24 h postoperatively.

When exposed to the bloodstream, LDH may have attracted mononuclear phagocytes, fibroblasts, T-cells, and monocytes that secreted IL-6 and TNF α , thus inducing inflammation in both groups. Regarding reticulocytes, some of these cells were probably already in the peripheral blood (final stage of maturation) and beginning to lose their reticula to become red blood cells. Rupture of these reticulocytes due to mechanical trauma may also have attracted IL-6 and TNF α .

secreting mononuclear phagocytes, T-cells, and fibroblasts, as observed in G1. Haptoglobin may also have undergone cell lysis, attracting mononuclear phagocytes and TNF α -secreting T-cells in G1, while forming haptoglobin-hemoglobin complexes.

The associations between hemolysis and inflammation observed in the present study were more frequent in group G1, immediately after CPB and at 24 h postoperatively. The roller-type CPB pump had four main rollers (one arterial, three suction). The presence of these rollers, compounded by the oscillating blood volume in the venous reservoir, may have accounted for the increased frequency of these associations in G1^(35,38,39). The centrifugal CPB pump had only three rollers (for suction) and blood was impelled by centrifugal force, keeping the blood volume stable and free of oscillation. Cell trauma occurred with both types of CPB pumps, but was probably more severe with the roller pump (G1), as demonstrated by the frequency of these associations.

In the anemia of chronic disease, or anemia of inflammation, the bone marrow increases production of phagocytes and macrophages in an attempt to repair the underlying inflammatory process to the detriment of red blood cell production (myelosuppression), thus leading to anemia⁽³⁹⁾.

The release of inflammatory mediators during CPB was not associated with age, sex, preoperative cardiac function, or even type of cardiovascular surgery⁽³⁾. The onset of the hemolytic and inflammatory process would also be expected to depend on the duration of perfusion, the mode of perfusion, and the material used⁽³⁾.

Conducting perfusion with good cardiac output, for brief periods whenever possible, with controlled initial venous drainage, and proper management of hemodilution, oxygenation, and acid-base balance could mitigate hemolysis and inflammation^(14,40).

The relevance of the correlation between inflammatory response and hemolysis in the postoperative period of patients undergoing on-pump cardiovascular surgery is due to the fact that, by triggering pulmonary, renal, neurologic, and hemodynamic complications; coagulation disorders; and severe organ dysfunction, including multiple organ dysfunction syndrome^(1,40), these phenomena could influence the duration of mechanical ventilation and the length of ICU stay.

4.2.5 – Therapeutic implications of inflammation

As in most cardiovascular surgery services, the institution where the present study was conducted routinely administers corticosteroids both before and during CPB (hydrocortisone 1g immediately after induction of anesthesia and 4 h thereafter), regardless of pump type. Despite this practice, patients in both study groups exhibited elevated levels of inflammatory markers.

Kilger et al.⁽⁴¹⁾ assessed whether hydrocortisone could attenuate systemic inflammatory response in a predefined group of high-risk patients after on-pump heart surgery. After risk analysis of 147 patients, 91 patients were randomly allocated across two groups: hydrocortisone or placebo. Patients were included according to preoperative ejection fraction, duration of CPB, and type of surgery. Patients in the treatment group exhibited significantly lower IL-6 and lactate concentrations, required less ventilatory support, and had shorter ICU stays. The authors concluded that hydrocortisone attenuates post-CPB systemic inflammation in a predefined high-risk patient population.

Teoh et al.⁽⁴⁴⁾ studied a group of 25 patients undergoing normothermic on-pump CABG, in which 16 patients received 250 mg methylprednisolone and nine patients (control group) received no such medication. IL-6, TNF α , and IL-8 levels were elevated postoperatively in the control group, peaking 3 to 6 hours after surgery; in patients who had received the corticosteroid, levels of these interleukins were lower. The same authors found an increase in concentrations of IL-10 (an anti-inflammatory interleukin), thus contributing to the reduction in IL-6 and TNF α . Therefore, in the present study, the levels of some markers of inflammation (IL-1 β , IL-6, and TNF α) may have been attenuated by corticosteroid therapy, but this interaction was probably similar in both groups.

5. CONCLUSIONS

Both pumps induced hemolysis and inflammation simultaneously.

There were no significant between-group differences. There were no significant differences between markers of hemolysis and markers of inflammation in the studied groups.

Positive associations were found between LDH and duration of CPB at 24 h postoperatively in G2 (centrifugal) and between IL-6 and TNF α and duration of CPB at the post-CPB time point in G1 (roller).

Positive associations were also found among markers of hemolysis and markers of inflammation in G1 and G2, both immediately after CPB and at 24 h postoperatively, although these associations were more frequent in G1.

6. REFERENCES

2. Braile DM & Godoy MF. História da cirurgia cardíaca no mundo. Homenagem aos 100 anos do nascimento do professor Zerbini. Rev Bras Cir Cardiovasc.2012;27(1):125-34.
2. Lima JS, Paulino RH, Saenz JSR. Bomba centrífuga de múltiplos discos giratórios. Tecnologia a ser utilizada na área biomédica. Enciclop Bioesf.2013;9(17):3069-88.
3. Mota AL, Rodrigues AJ, Évora PRB. Circulação extracorpórea em adultos no século XXI. Ciência, arte ou empirismo? Rev Bras Circ Cardiovasc. 2008;23:78-92.
4. Vieira Jr FU, Antunes N, Vieira RW, Álvares LMP, Costa ET. Hemólise na circulação extracorpórea: correlação com tempo e procedimentos realizados. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2012;27:535-41.
5. Yoshida WB. Radicais livres na síndrome da isquemia e reperfusão. Cir Vasc Angiol. 1996;12:82-95.
6. Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass. Perfusion. 2006;21:225-8.
7. Berki T, Gürbüz A, Isik Ö, Akkaya H, Bayezid Ö. Cardiopulmonary bypass using centrifugal pump. Vasc Surg.1992:123-34.
8. Yoshikai M, Hamada M, Takerebe K, Okazaki Y, Ito T. Clinical of centrifugal pumps and roller pump in open heart surgery: a comparative evolution. Artif Organs.1996;20:704-6.
9. Morgan IS, Codupoti M, Sanger K, Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in pediatric cardiac surgery: prospective randomized trial. Eur J Card Thorac Surg.1998;13:526-32.

10. Keyser A, Hilker MK, Diez C, Philipp A, Foltan M, Schmid C. Prospective randomized clinical study of arterial pumps used for routine on pump coronary bypass grafting. *Artif Organs*. 2011;35:534-42.
11. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Ann Math Stat*. 1964;35:716-25.
12. Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Technometrics*. 1965;7:247-54.
13. Gibbon Jr JH. Development of the artificial heart and lung extracorporeal blood circuit. *JAMA*. 1968;206:1983-6.
14. Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2001;16:1376-87.
15. Savaris N. Resposta imunoinflamatória à circulação extracorpórea: estado atual. *Rev Bras Anesthesiol*. 1998;48(2):126-36.
16. Suleiman M-S, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Bra J Pharmacol*. 2008;153:21-33.
17. Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, Fonseca JHP, Branco JNR, Buffolo E. Uso de corticóides como inibidores da resposta inflamatória pela circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1999;14:254-68.
18. Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic protein. *Blood*. 2013;121:1276-84.

19. Díaz-Méndez M, Vázquez-Cortés JA, Flores-Arenas JR, Rábago-Escoto R del C. Chest blunt trauma associated with myocardial infarction. Case report. Rev Med Inst Mex Seg Soc.2010;48:563-6.
20. Pierre RV. Reticulocytes. Their usefulness and measurement in peripheral blood. Clin Labor Med.2002;22(1):63-79.
21. Lopes FM, Oliveira EL, Costa GE, Batista KA. Dosagem sérica de proteína C-reativa como marcador molecular de processo inflamatório em pacientes que realizaram cirurgia cardíaca submetidos à circulação extracorpórea. Cienc Biol Agrár Saúde. 2010;14:104-15.
22. Teixeira DA, Sousa CFP, Pereira GLH, Maia LFL, Teixeira FH, Filho Lisita CL. Proteína C-reativa: associação entre inflamação e complicações pós- infarto agudo do miocárdio em idosos. Rev Bras Clin Med. 2009;7:24-6.
23. Palmar JH, Aslam M, Stendfield NJ. Percutaneous transluminal angioplasty of lower limb arteries causes a systemic inflammatory response. Ann Vasc Surg.2009; 23:569-76
24. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann Thorac Surg. 1996;61:1714-20.
25. Pêgo-Fernandes PM, Miura F, Higa SS, Moreira LFP, Dallan LA, Chamone DAF, et al. Hemólise em circulação extracorpórea: estudo comparativo entre bomba de rolete e bomba centrífuga. Rev Bras Cir Cardiovasc. 1989;4:220-4.
26. Andersen KS, Nygreen EL, Grong K, Leirvaag B, Holmsen H. Comparison of the centrifugal and roller pump in elective coronary bypass surgery – a prospective, randomized study with special emphasis upon platelet activation. Scand Cardiovasc J.2003;37:356-62.

27. Bennett M, Horton S, Thuys C, Augustin S, Rosenberg M, Brizard C. Pump-induced haemolysis: a comparison of short-term ventricular assist devices. *Perfusion*. 2004;19:107-11.
28. Sutura SP, Melrjardi MH. Deformation and fragmentation of human red blood cells in turbulent shear flow. *Biophys*.1975;15(1):1-10.
29. Hirose T, Burman SO, O'Connor RA. Reduction of perfusion hemolysis by use of traumatic low-pressure suction. *J Thorac Cardiovasc Surg*.1964;47:242-7.
30. Kameneva MV, Burgreen GW, Konok K, Repko B, Antaki JF, Umezu M. Effects of turbulent stresses upon mechanical hemolysis: experimental and computacional analysis. *ASAIO J*.2004;50(5):418-23.
31. Saczkowski R, Maklin M, Mesana T, Boodhwani M, Ruel M. Centrifugal pump and roller pump in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Artif Organs*. 2012;36:668-76.
32. Ashraf S, Butler J, Tian Y, Cowan D, Litin S, Saundres NR, et al. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:480-435.
33. Baufreton C, Intrator L, Jansen PGM, Velthuis H, Le Besnerais P, Vonk A et al. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg*.1999;67:972-7
34. Gomes WJ, Saba JC, Buffolo E. 50 anos de circulação extracorpórea no Brasil: Hugo J. Felipozzi, o pioneiro da circulação extracorpórea no Brasil. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2005;20(4):iii-viii.
37. Pohlmann JR, Toomasian JM, Hampton CE, Cook KE, Annich GM, Bartlett RH. The Relationships between air exposure, negative pressure and hemolysis. *ASAIO J*.2009;55(5):469–73.

38. Vieira Jr FU, Vieira RW, Antunes N, Martin de Oliveira PP, Petrucci Jr O, Roberto do Carmo M et al. Considerações sobre métodos de ajuste de bombas de roletes usadas em circulação extracorpórea: velocidade de queda e calibração dinâmica. *Rev Bras Eng Biom.* 2010;26(1):25-32.
37. Vieira Jr FU, Antunes N, Medeiros Jr JD, Vieira RW, Carvalho Filho EB, Reis Jr JEC et al. Os perfusionistas brasileiros e o ajuste do rolete arterial: comparação entre a calibração estática e dinâmica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;27(4):535-41.
38. Sakota D, Sakamoto R, Sobajima H, Yokoyama N, Waguri S, Ohuchi K, et al. Mechanical damage of red blood cells by rotary blood pumps: selective destruction of aged red blood cells and subhemolytic trauma. *Artif Organs.* 2008;32(10):785–91.
39. Cançado RD, Chiattoni CS. Anemia de doença crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2002;24(2):127-36.
40. Dienstmann C, Caregnato RCA. Circulação extracorpórea: um campo de trabalho para o enfermeiro. *Rev SOBECC.* 2013;18(1):35-43.
41. Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz AE, Reuter D, Nagy A, et al . Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1068-74.
42. Teoh KH, Bradley CA, Gauldei J, Bunows H. Steroids inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation.* 1995;92 (9 Suppl 3):347-53.

Paper – Artigo Original

Artigo submetido à Revista Ann Thorac Surg

Hemolysis and inflammatory response induced by roller versus centrifugal pumps: a randomized trial

Running title: Response to roller vs. centrifugal pumps

Andréia C. Passaroni, MSc¹ Marcos Augusto de M. Silva, DSc² Winston B. Yoshida, DSc³

¹Registered nurse. Perfusionist, Department of Cardiovascular Surgery, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Botucatu, SP, Brazil.

²Cardiovascular surgeon; Associate Professor, Department of Surgery and Orthopedics, Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Botucatu, SP, Brazil.

³Vascular surgeon; Full Professor, Department of Surgery and Orthopedics, Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Botucatu, SP, Brazil.

Corresponding author:

Andréia C. Passaroni

Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Distrito de Rubião Júnior, s/nº

18618970 – Botucatu, SP

Brazil

andreia@fmb.unesp.br

Telephone: +55-14-3880.1550

FAX: +55-14-3815.7615

ABSTRACT

Background: Cardiopulmonary bypass (CPB) has become an indispensable tool in the field of cardiovascular surgery, but its use is associated with complications. Studies of its impact on hemolysis and inflammation have yielded controversial findings. The present study sought to compare the perioperative incidence rates of hemolysis and inflammatory response in patients undergoing coronary artery bypass grafting with roller-pump or centrifugal-pump CPB, and establish correlations among hemolytic and inflammatory changes.

Methods: Prospective, randomized trial of 60 patients assigned to either roller pump (G1, n=30) or centrifugal pump (G2, n=30) bypass. Markers of hemolysis and inflammation were measured.

Results: Markers of hemolysis and inflammation behaved similarly in the two study groups. Duration of CPB was significantly associated with IL-6 and TNF α in G1 and with LDH in G2. Significant associations among markers of hemolysis and markers of inflammation were found in G1 (haptoglobin and TNF α , reticulocytes and IL-6, reticulocytes and TNF α , LDH and IL-1 β , LDH and TNF α) and in G2 (LDH and IL-6, LDH and TNF α).

Conclusions: There were no significant between-group differences in markers of hemolysis or inflammation. LDH correlated positively with duration of CPB in the centrifugal pump group, and IL-6 and TNF α correlated positively with duration of CPB in the roller pump group. The rate of positive associations between markers of hemolysis and inflammation was higher in the roller pump group.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, CPB; Blood constituents; CPB, Inflammatory response, complications; Inflammation, systemic.

INTRODUCTION

For many years, investigators sought to develop devices that could replace cardiopulmonary function during cardiovascular surgery. The “heart-lung machine” was devised to receive venous blood and return it to the patient in oxygenated form. However, only in the 1950s were the first successful cardiovascular surgeries performed.

Two types of pump are currently used for cardiopulmonary bypass (CPB) in cardiovascular surgery: roller pumps and centrifugal pumps. Both are used in coronary artery bypass grafting (CABG) surgery. As the blood passes through the CPB circuit, it undergoes mechanical insults, which may cause major trauma and cellular changes as a result of contact with synthetic materials. These insults induce hemolytic and inflammatory changes, which, in turn, may have major clinical implications. Previous studies into this topic have yielded controversial findings (1-4), and generally have not assessed markers of both hemolysis and inflammation or all markers of either.

Therefore, the optimal type of CPB pump in terms of minimizing hemolysis and inflammation remains unclear. Within this context, the present study sought to compare the incidence rates of hemolysis and inflammatory response in the perioperative period of on-pump CABG surgery performed with roller versus centrifugal pumps, and to establish correlations among hemolytic and inflammatory changes.

METHODS

This study was approved by the local Research Ethics Committee and all patients provided written informed consent for participation. Using a prospective, randomized trial design, 60 consecutive patients of either sex undergoing on-pump CABG at the study hospital between August 2009 and February 2014 were enrolled. On the day of surgery, patients were randomly assigned to groups G1 (roller pump, n=30) or G2 (centrifugal pump, n=30). The exclusion criteria were: age <30 or >80 years; reoperation; valve surgery; surgery for congenital heart disease; left ventricular aneurysm; acute kidney injury or chronic kidney disease; hemodialysis; preoperative anemia; inflammatory or infectious comorbidities; combined carotid surgery; or emergency surgery.

Procedures

Anesthesia, patient monitoring, antibiotic prophylaxis, and corticosteroid therapy

General anesthesia was induced with midazolam and etomidate, and maintained with sufentanil citrate and isoflurane. Neuromuscular blockade was achieved with vecuronium bromide. Electrocardiogram, pulse oximetry, capnography, and invasive mean arterial pressure were monitored continuously during the operation using a Dixtal[®] DX2010 multi-parameter monitor. Nasopharyngeal temperature was monitored with an Ag-2000 probe (Braile Biomédica Ltda.). Antibiotic prophylaxis was administered as per institutional infection control committee guidelines (1500 mg cefuroxime sodium IV after induction of anesthesia and an additional 750 mg 4 hours after the first dose). All patients received hydrocortisone (1 g) after induction of anesthesia and again 4 hours after the first dose, regardless of group allocation.

Cardiopulmonary bypass and operative technique

The roller-type CPB circuit (Console Ecobec[®], Braile Biomédica Ltda) comprised a set of veno-arterial tubing, an arterial filter, and suction connectors; a polypropylene hollow fiber membrane oxygenator (Century[®], Braile Biomédica Ltda); and a conventional hemoconcentrator. Centrifugal-pump CPB used the same circuit described above, with the addition of a vortex cone centrifugal blood pump (BPX-80 Bio Pump Plus Centrifugal[®], Medtronic) attached to the console (Console Centrífuga Bio-Medicus[®] and Bio-Probe TX40 Flow Transducer[®], Medtronic). All disposable materials used in the circuit were non-heparin-coated. Before use, the circuit was washed with normal saline solution (sodium chloride 0.9%), which was discarded before priming. The priming solution consisted of normal saline with 20% mannitol to a total volume of 1400 mL; no red blood cell concentrate was added. Heparin sodium 4 mg/kg was administered for systemic heparinization.

CPB was initiated with an arterial flow of approximately 50 mL/kg/min and a MAP of 60 mmHg, with patients cooled to 35°C. After aortic cross-clamping, intermittent high-dose potassium cold blood cardioplegia was delivered antegrade. Arterial blood was collected during perfusion for arterial blood gas analysis. Red cell concentrate was administered when there was a need to maintain the hematocrit at

25–30% and there was not enough blood in the reservoir for hemoconcentration. Distal anastomoses were completed during cross-clamping, and proximal anastomoses were completed off-pump with tangential clamping. After weaning off CPB and return of spontaneous circulation, the cannulas were withdrawn and heparinization reversed with protamine hydrochloride. Dobutamine was administered at an initial dose of 3–5 µg/Kg/min after termination of CPB, and noradrenaline was administered if MAP <60 mmHg.

Postoperative care

When normothermic but still under general anesthesia, patients were transferred to the postoperative care unit. All remained on mechanical ventilation in volume-cycled mode. Vasoactive agents and analgesics were prescribed as needed, and antibiotic prophylaxis was continued. Crystalloids were administered for volume replacement, and blood products transfused if hemoglobin <10 g/dL. Vital signs were monitored during the first 48 h postoperatively.

Laboratory tests

For analysis of serum haptoglobin, lactate dehydrogenase (LDH), reticulocyte counts, complete blood counts, and C-reactive protein (CRP), blood samples were collected from patients in both groups, through the MAP line, at time points M1 (after induction of anesthesia, pre-CPB); M2 (at 30 minutes of CPB); and M3 (24 hours postoperatively). Blood samples for measurement of interleukin (IL)-1β, IL-6, IL-8, and tumor necrosis factor alpha (TNFα) were collected at time points M1 and M2.

LDH was measured in an automated Fusion® analyzer, and reticulocyte counts and complete blood counts were performed in an ABX Pentra DX 120® hematology analyzer. Serum haptoglobin concentrations were measured by spectrophotometry (Biospectro SP-220®). Serum IL-1β, IL-6, IL-8, and TNFα concentrations were measured by ELISA using commercially available kits (IL-1β/1F2 Quantikine High Sensitivity®, IL-6 Duo Set®, IL-8 Quantikine High Sensitivity®, and TNFα Quantikine High Sensitivity®), all purchased with funding provided by the São Paulo State Research Foundation (FAPESP) and used in accordance with manufacturer instructions.

Statistical analysis

The nonparametric Mann–Whitney *U* test was used for the demographic variable age, and Student's *t*-test for all CPB variables. Goodman's test for contrasts within and among multinomial populations was used for the variables comorbidity, graft type, sex, and red cell concentrate volume administered during CPB. Nonparametric repeated-measures analysis of variance (ANOVA) for independent samples with Dunn's multiple comparisons was used for the variables serum haptoglobin, reticulocyte count, and CRP, while the same technique with Bonferroni multiple comparisons was used for the variables hematocrit, hemoglobin, platelet count, LDH, and interleukins. Spearman linear correlation coefficients were calculated to test for correlation between each of the studied markers and the variable duration of CPB, as well as for correlations among markers of hemolysis and markers of inflammation. Using the study of Pêgo-Fernandes et al. (1) as a basis, the sample size was calculated as 30 patients per group for a statistical power of 80% and a significance level of 5%.

RESULTS

Median (interquartile range) patient age was 66 (42–74) years in G1 and 63 (38–73) years in G2. Participants in both groups were predominantly male (73.3% in G1, 80% in G2) and hypertensive (76.7% in G1, 70% in G2). Mean patient weight was 70.4 kg in G1 and 73.03 kg in G2. Overall, 19 patients in G1 (63.3%) and 14 in G2 (46.6%) required blood transfusion during CPB. Both artery and vein grafts were used in the majority of patients (93.4% in G1, 83.4% in G2).

There were no significant between-group differences in any CPB variables (Table 1), nor were there any differences on between-group comparison of haptoglobin, reticulocyte count, LDH, CRP, hematocrit, hemoglobin, or platelet count (Table 2).

Table 3 shows that a significant increase in IL-6 occurred post-CPB in both groups ($p < 0.001$). A similar increase in TNF α was found in G1 ($p < 0.001$); however, the between-group difference was not significant. Regarding IL-8 analysis, Quantikine High Sensitivity[®] kit had upper and lower limits of quantitation of 2099.609 pg/dL and 0.000 pg/dL respectively, and we were thus unable to ascertain values.

Table 4 shows a positive association between duration of CPB and LDH at 24 h postoperatively ($p < 0.05$) in G2, as well as between duration of CPB and IL-6 ($p < 0.01$) and TNF α ($p < 0.05$) in G1, both postoperatively.

Table 5 shows positive associations between reticulocyte count and IL-6 and TNF α , between DHL and IL-1 β , and TNF α ($p < 0.01$) in G1, and between DHL and IL-6 and TNF α ($p < 0.01$) in G2, but only at the post-CPB time point. Other positive associations observed in G1 were between haptoglobin and TNF α ($p < 0.05$), reticulocyte count and IL-6, and reticulocyte count and TNF α ($p < 0.01$). In G2, LDH was associated with IL-6 ($p < 0.01$) at 24 h postoperatively.

COMMENT

The mechanisms underlying the postperfusion syndrome or its components are difficult to analyze, in view of wide individual variability in frequency, severity, and magnitude of response. The degree of postperfusion compromise also depends on comorbidities, aortic clamping time, duration of CPB, cardiac output during CPB, hypothermia, and systemic heparinization (5). In the present study, both groups were homogeneous in terms of demographic variables and operative technique, thus enabling comparison of the outcomes of interest. Both pumps tested proved efficient and safe during CPB, as demonstrated by the analyzed parameters (Table 1).

Haptoglobin, LDH, complete blood count, and reticulocyte count are markers of hemolysis, but no previous studies of CPB pumps have assessed all of these markers as a panel.

In the present study, haptoglobin concentrations declined after CPB, probably due to formation of haptoglobin–hemoglobin complexes, but there was no between-group difference (Table 2). In their comparison of roller versus centrifugal pumps, Pêgo-Fernandes et al. (1) found no significant between-group differences in haptoglobin. In the present study, elevated LDH levels were found up to 24 h postoperatively, but again there was no between-group difference (Table 2); nevertheless, LDH correlated positively with duration of CPB in G2 (Table 4) and with inflammatory markers in both groups, both immediately after CPB and 24 h postoperatively (Table 5). In their comparative study of CPB pumps, Keyser et al. (2) found no between-group difference in LDH levels after CPB, although levels of this marker were elevated after CPB and remained elevated up to 12 h postoperatively.

The reticulocyte count sees little use as a marker of hemolysis, as it may also increase in the presence of hypoxia (6). When present, reticulocytosis is usually accompanied by an increase in mean corpuscular volume, including in hemolysis. In the present study, there were no between-group differences in reticulocyte count, possibly due to the fact that timing of blood collection did not coincide with the reticulocyte maturation phase, which occurs between postoperative days 5 and 10 (Table 2).

In a 2012 meta-analysis, Saczkowski et al. (7) analyzed clinical variables from randomized controlled trials at postoperative day 1 and found no differences in the variables of interest between roller and centrifugal pumps. In the present study, we found that, despite homogeneity in baseline demographic profile and CPB technique, inflammatory and hemolytic responses occurred with both types of CPB pump at the time points of assessment, with no between-group differences.

Regarding inflammatory response, elevated levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF α are also observed in acute coronary syndrome (8, 9); IL-1 β concentrations in particular are elevated after CPB (10). In the present study, levels of this cytokine increased after CPB, although there was no between-group difference (Table 3). IL-6 levels may increase 2 to 4 h after surgical incision, and the intensity of the IL-6 response correlates with the duration of surgery (10). This phenomenon was observed at both time points of assessment in the present study, with no significant between-group difference (Table 3). Patients in G1 with a longer duration of CPB exhibited higher IL-6 levels (Table 4).

The elevation of CRP levels at 24 h postoperatively observed in the present study suggests a postperfusion inflammatory reaction, but, again, there were no between-group differences (Table 2). CRP is a marker of coronary risk and inflammation (11) and is associated with infectious complications and inflammatory response (including the severity thereof) after CPB. Cremer et al.(12) reported that increased IL-6 expression promotes circulatory and metabolic instability, thus releasing CRP and stimulating tissue inflammation.

IL-8 levels did not differ between the two study groups (Table 3). However, it bears noting that the reaction of the IL-8 Quantikine High Sensitivity[®] kit was consistent with readings exceeding the upper (> 2099.609) or lower (< 0.000) quantitation limits for the majority of samples, and we were thus unable to measure this interleukin in all specimens. We believe one of two issues may have occurred: a

problem with the kit itself or one of its components in the batch used or impossibility of reading due to the limits of quantitation. IL-8 is a potent chemotactic agent, which signals neutrophils and other white blood cells to home to the site of infection (10, 13-15). There were no significant between-group differences in TNF α levels (Table 3), but patients with a longer duration of CPB in G1 exhibited higher TNF α concentrations immediately after CPB (Table 4). Ridker et al. (16) note that elevated levels of this cytokine after acute myocardial infarction are associated with a high risk of recurrence.

Moura et al. (10) demonstrated that, even after brief periods of CPB, the inflammatory response to extracorporeal circulation immediately triggers a variety of immune reactions. In the present study, despite a relatively short duration of CPB, inflammation and hemolysis occurred in both groups. Ashraf et al. (3) conducted a comparative analysis of inflammatory response with roller versus centrifugal pumps and showed that centrifugal pumps induced more severe inflammation, as demonstrated by significantly higher IL-6 levels in the centrifugal groups. Baufreton et al. (4) also showed that centrifugal pumps induced worse inflammation (complement activation and neutrophils) as compared with roller pumps.

In the present study, we also sought to address whether associations exist between markers of hemolysis and inflammatory mediators. We observed a higher frequency of positive correlation between markers of hemolysis and of inflammation in group G1, both immediately after CPB and at 24 h postoperatively (Table 5). The roller-type CPB pump contained four main rollers (one arterial and three for suction); perhaps due to this increased number of rollers, compounded by the variations in blood volume in the venous reservoir, a greater strength of these correlations was observed in G1. The centrifugal CPB pump contained only three rollers (for suction) and blood was impelled by centrifugal force, maintaining a stable blood volume in the venous reservoir. Cell trauma was observed with both CPB pumps, but more severely with the roller pump (G1).

The relevance of postoperative inflammatory response and hemolysis in patients undergoing on-pump cardiovascular surgery is due to the fact that these phenomena may influence the duration of mechanical ventilation and length of intensive care unit (ICU) stay, as they are associated with pulmonary, renal, neurological, and hemodynamic complications, coagulation disorders, severe end-organ dysfunction, and even multiorgan system failure (17, 18). Therapeutic

maneuvers designed to minimize hemolysis and inflammation during CPB, respecting individual physiological parameters, are essential elements in the care of patients requiring extracorporeal perfusion.

As in most cardiovascular surgery services, the institution where the present study was conducted routinely administers corticosteroids both before and during CPB (hydrocortisone 1g immediately after induction of anesthesia and 4 h thereafter), regardless of pump type. Despite this practice, patients in both study groups exhibited elevated levels of inflammatory markers. The purpose of corticosteroid therapy in this setting is to prevent development of critical, life-threatening inflammatory reactions; however, it may have partially attenuated the inflammatory response to CPB, and, consequently, mitigated potential between-group differences.

In conclusion, there were no significant differences between the centrifugal pump and roller pump groups. Positive correlations were found between LDH and duration of CPB at 24 h postoperatively in G2 and between IL-6 and TNF α and duration of CPB immediately after CPB in G1. Positive correlations were also found among markers of hemolysis and markers of inflammation in G1 and G2, both immediately after CPB and at 24 h postoperatively.

Financial disclosure: Research support grant provided by the São Paulo State Research Foundation (FAPESP): grant no. 2010/51874-2.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Pêgo-Fernandes PM, Miura F, Higa SS et al. Hemólise em circulação extracorpórea: estudo comparativo entre bomba de rolete e bomba centrífuga. Rev Bras Cir Cardiovasc 1989;4:220-224.
2. Keyser A, Hilker MK, Diez C, Philipp A, Foltan M, Schmid C. Prospective randomized clinical study of arterial pumps used for routine on pump coronary bypass grafting. Artif Organs 2011;35:534-542.
3. Ashraf S, Butler J, Tian Y et al. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. Ann Thorac Surg 1998;65:480-484.

4. Baufreton C, Intrator L, Jansen PGM et al. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg* 1999;67:972-977.
5. Mota AL, Rodrigues AJ, Évora PRB. Circulação extracorpórea em adultos noséculo XXI. Ciência, arte ou empirismo? . *Rev Bras Circ Cardiovasc* 2008;23:78-92.
6. Pierre RV. Their usefulness and measurement in peripheral blood. *Clin Labor Med* 2002;22:63-79.
7. Saczkowski R, Maklin M, Mesana T, Boodhwani M, Ruel M. Centrifugal pump and roller pump in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Artif Organs* 2012;36:668-676.
8. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99:2079-2084.
9. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* 2000;343:1139-1147.
10. Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2001;16:1376-1387.
11. Teixeira DA, Sousa CFP, Pereira GLH, Maia LFL, Teixeira FH, Filho Lisita CL. Proteína C-reativa: associação entre inflamação e complicações pós- infarto agudo do miocárdio em idosos. *Rev Bras Clin Med* 2009;7:24-26.
12. Cremer J, Martin M, Redl H et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1714-1720.
13. Baggiolini M, Loetscher P, Moser B. Interleukin-8 and the chemokine family. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:103-108.
14. Mukaida N. Interleukin-8: an expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation. *Int J Hematol* 2000;72:391-398.
15. Tarlowe MH, Kannan KB, Itagaki K, Adams JM, Livingston DH, Hauser CJ. Inflammatory chemoreceptor cross-talk suppresses leukotriene B4 receptor 1-mediated neutrophil calcium mobilization and chemotaxis after trauma. *J Immunol* 2003;171:2066-2073.

16. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149-2153.
17. Dienstmann C, Caregnato RCA. Circulação extracorpórea em cirurgia cardíaca: um campo de trabalho para o enfermeiro. *Rev SOBECC* 2013;18:35-43.
18. Machado LB, Negri EM, Bonafe WW, Santos LM, Sa Malbouisson LM, Carmona MJ. [Evaluation of cytokine levels and pulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass graft]. *Rev Bras Anesthesiol* 2011;61:275-285.

TABLES

Table 1. Cardiopulmonary bypass-related variables in groups G1 and G2.

Variable	Group		p-value
	G1 (roller)	G2 (centrifugal)	
Duration of CPB (min)	83.17(31.61)	81.50 (25.50)	$p>0.05$
Arterial flow (ml/Kg/min)	3637.33(523.21)	3767.00(671.03)	$p>0.05$
MAP during CPB (mmHg)	65.80(4.67)	65.00(5.71)	$p>0.05$
Aortic clamping time (min)	52.77(24.72)	47.00(19.04)	$p>0.05$
Urinary output during CPB (mL)	303.67(208.31)	312.50(245.74)	$p>0.05$

CPB, cardiopulmonary bypass; MAP, mean arterial pressure; min, minutes.

All values expressed as mean (standard deviation).

Table 2. Hematological variables in groups G1 and G2 at each time point of assessment.

Variable	Group	Time point			p-value
		M1 (pre-CPB)	M2 (post-CPB)	M3 (24h PO)	
^a Haptoglobin (mg/dL)	G1 (roller)	101.45(20.90–231.60)B	9.30(0.00–161.00)A	38.90(0.00–133.80)A	p<0.05
	G2 (centrifugal)	85.50(0.00–263.90)B	17.70(0.00–248.00)A	32.30(0.00–158.30)A	p<0.05
	p-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
^a Reticulocytes (%)	G1 (roller)	0.80(0.00–4.13)A	0.89(0.00–2.39)A	1.07(0.30–5.04)B	p>0.05
	G2 (centrifugal)	1.02(0.20–2.71)A	0.88(0.20–2.67)A	1.10(0.20–5.56)B	p>0.05
	p-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
^a CRP (mg/dL)	G1 (roller)	0.50(0.10–4.70)A	0.50(0.00–4.00)A	7.05(3.90–29.10)B	p>0.05
	G2 (centrifugal)	0.50(0.20–5.90)A	0.50(0.20–8.00)A	6.70(3.80–77.70)B	p>0.05
	p-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
LDH (mg/dL)	G1 (roller)	475.80(205.84)A	621.33(315.94)A	896.10(445.50)B	p>0.05
	G2 (centrifugal)	419.90(99.29)A	592.80(250.06)B	751.87(318.84)C	p>0.05
	p-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
Hematocrit (%)	G1 (roller)	37.17(5.26)B	32.87(3.17)A	32.23(3.84)A	p>0.05
	G2 (centrifugal)	38.47(10.00)B	32.63(5.09)A	31.15(5.60)A	p>0.05
	p-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
Hemoglobin (g/100mL)	G1 (roller)	12.08(1.59)B	10.77(1.21)A	10.64(1.34)A	p>0.05
	G2 (centrifugal)	13.61(5.17)B	11.75(3.83)A	11.24(3.61)A	p>0.05
	p-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
Platelets (10 ³ /mm ³)	G1 (roller)	217.37(64.59)B	179.27(57.19)A	182.60(67.27)A	p>0.05
	G2 (centrifugal)	220.80(76.34)B	183.20(68.34)A	179.53(73.91)A	p>0.05
	p-value	p>0.05	p>0.05	p>0.05	

LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; CPB, cardiopulmonary bypass; PO, postoperatively. Uppercase letters denote within-group comparisons between time points of assessment.

^aVariables expressed as median (range). All other variables expressed as mean (standard deviation).

Table 3. Interleukin levels in groups G1 and G2 at each time point of assessment.

Variable	Group	Time point		p-value
		Pre-CPB	Post-CPB	
IL-1 β	G1 (roller)	0.200(0.000–3.452)	0.410(0.000–5.629)	$p>0.05$
	G2 (centrifugal)	0.255(0.000–1.788)	0.217(0.000–5.897)	$p>0.05$
	p-value	$p>0.05$	$p>0.05$	
IL- 6	G1 (roller)	3.305(0.000–10.170)	21.923(0.000–1140.010)	$p<0.01$
	G2 (centrifugal)	2.611(0.000–19.063)	31.256(0.000–1003.590)	$p<0.01$
	p-value	$p>0.05$	$p>0.05$	
TNF α	G1 (roller)	3.900(0.000–>33.575)	7.325(0.367–>33.575)	$p<0.01$
	G2 (centrifugal)	8.095(0.000–>33.575)	6.656(0.757–>33.575)	$p>0.05$
	p-value	$p>0.05$	$p>0.05$	

IL-1 β , interleukin 1-beta; IL-6, interleukin 6; TNF α , tumor necrosis factor alpha; CPB, cardiopulmonary bypass.

Table 4. Spearman linear correlation coefficients for the correlation between duration of cardiopulmonary bypass and markers of hemolysis and inflammation in groups G1 and G2.

Variable	Group	
	G1 (roller)	G2 (centrifugal)
LDH 24h PO	0.346	0.407 ^a
IL-6 post CPB	0.516 ^b	0.304
TNF α post CPB	0.382 ^a	-0.006

LDH, lactate dehydrogenase; IL-6, interleukin-6; TNF α , tumor necrosis factor alpha; CPB, cardiopulmonary bypass; PO, postoperatively; ^a $p < 0.05$ and ^b $p < 0.01$

Table 5. Spearman linear correlation coefficients for correlations between markers of hemolysis and markers of inflammation in groups G1 and G2 at each time point of assessment.

Variable	Group	
	G1 (roller)	G2 (centrifugal)
Reticulocyte count post CPB × IL-6 post CPB	-0.430 ^a	-0.350
Reticulocyte count post CPB × TNFα post CPB	-0.390 ^a	-0.191
LDH post CPB × IL-1β post CPB	0.383 ^a	0.318
LDH post CPB × IL-6 post CPB	0.315	0.793 ^b
LDH post CPB × TNFα post CPB	0.555 ^b	0.566 ^b
Haptoglobin at 24h PO × TNFα post CPB	-0.947 ^a	0.241
Reticulocyte count at 24h PO × IL-6 post CPB	-0.413 ^a	-0.244
LDH at 24h PO × IL-6 post CPB	0.224	0.594 ^b
LDH at 24h PO × TNFα post CPB	0.496 ^b	0.272

CPB, cardiopulmonary bypass; IL-1β, interleukin 1-beta; IL-6, interleukin-6; TNFα, tumor necrosis factor alpha; LDH, lactate dehydrogenase; PO, postoperatively; ^a $p < 0.05$ and ^b $p < 0.01$

Apêndices - Artigo Original

8 APÊNDICES

8.1 Financiamento: Auxílio pesquisa

FAPESP: Processo nº 2010/51874-2

8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E ORTOPEDIA

BO TUCATU, SP – Rubião Júnior – CEP 13618-970 – Fone (0xx14) 3811-6091 – Fax (0xx14) 3815-7615



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo sido informado sobre a realização do estudo "Análise comparativa da incidência de hemólise e resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea em bomba de rolete e em bomba centrífuga no perioperatório de revascularização do miocárdio" sob a responsabilidade da Enfermeira-perfusionista Andréia Cristina Passaroni e Dr. Marcos Augusto de Moraes Silva, concordo em participar do mesmo por livre e espontânea vontade. Durante minha participação neste trabalho, concordo em realizar coleta de sangue antes, durante a cirurgia e nos dias de pós-operatórios, sendo que estes exames fazem parte da rotina de atendimento do serviço de cirurgia cardiovascular. Fui informado de que este trabalho tem por objetivo analisar a resposta inflamatória e incidência de hemólise no pós-operatório de revascularização do miocárdio e que serei acompanhado pela equipe médica durante todo o período de internação. Estou também ciente de que a Enfermeira-perfusionista Andréia Cristina Passaroni e o Profº. Marcos Augusto de Moraes Silva estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas e de que posso retirar este meu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo de cuidados médicos. Fui informado de que meu nome será mantido em sigilo na divulgação dos dados. Caso não me sinta atendido, poderei entrar em contato com o responsável médico pela enfermaria de cirurgia cardiovascular, com o chefe do Departamento de Cirurgia e Ortopedia ou com o Diretor do Hospital das Clínicas de Botucatu.

Botucatu, _____ de _____ de _____.

Paciente

Pesquisador

Enfermeira-perfusionista Andréia Cristina Passaroni (14) 997980443 e Dr. Marcos Augusto de Moraes e Silva (14) 996917878 - Departamento de Cirurgia e Ortopedia-FMB- Telef: [14] 3811-6230, Rubião Jr.

Faculdade de Medicina de Botucatu – Departamento de Cirurgia e Ortopedia
Distrito de Rubião Júnior, s/n CEP 13618-970 Botucatu São Paulo Brasil
Tel. 55 14 3811-6091 FAX 55 14 3815-7615

Anexos- Artigo Original

9. ANEXOS

9.1 Declaração do Comitê de Ética



**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 01 de junho de 2.009

OF. 184/2009-CEP

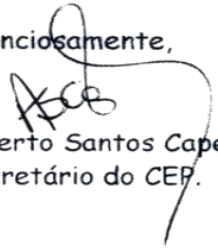
Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Marcos Augusto Moraes Silva
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Prezado Dr. Marcos,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto: (Protocolo CEP 3202-2009) "Análise comparativa da incidência de hemólise e resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea em bomba de rolete e em bomba centrífuga no perioperatório de revascularização do miocárdio", a ser conduzido por Andréia Cristina Passaroni, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 01/06/2009.

Situação do Projeto: **APROVADO.** Apresentar Relatório Final de Atividades ao final da execução deste projeto.

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

9.2 Planilha de dados: Características gerais dos pacientes e de CEC

Nº	IDADE	SEXO	PESO	HAS	DIAB MEL	CEC ROL	CEC CENT	TEMPO CEC	FLUXO ART.	CEC T°C	PAM	ANTIHIPERT ENSIVO	CLAMP AORTA	DIUR. CEC	TIPO ENXERTO	Nº ENXERTO	HEMOCONC HEMÁCIAS	ÓBITO	CAUSA ÓBITO
1	46	M	76	S	N	S	N	80	3800	35	65	TRIDIL	44	200	D	2	N	N	-
2	66	F	75	N	N	S	N	110	3600	35	60	N	70	200	D	4	1	N	-
3	46	M	72	N	N	N	S	110	3600	35	60	N	61	450	D	3	N	N	-
4	65	M	79	S	N	N	S	110	4500	35	70	TRIDIL	67	100	D	4	N	N	-
5	71	M	62	S	N	N	S	100	3500	35	63	TRIDIL	62	100	D	3	3	N	-
6	42	M	72	S	S	S	N	160	3700	35	72	NIPRIDE	95	800	D	4	1	N	-
7	63	M	80	N	S	N	S	90	3680	35	60	N	60	300	D	3	1	N	-
8	67	M	74	N	N	N	S	80	3930	35	60	N	47	600	D	2	N	N	-
9	67	F	52	S	N	S	N	150	2600	35	66	TRIDIL	90	300	D	3	2	N	-
10	67	M	62	N	S	S	N	65	3600	35	60	N	28	200	D	3	2	N	-
11	55	M	79	S	N	S	N	60	3950	35	68	TRIDIL	35	500	D	2	1	N	-
12	65	F	63	S	S	S	N	110	3600	35	67	NIPRIDE	55	800	D	3	2	N	-
13	56	M	58	N	S	N	S	70	3000	35	60	N	34	100	D	2	1	N	-
14	68	M	70	S	S	S	N	110	3500	35	70	NIPRIDE	60	350	D	3	2	S	EMBOLIA PULMONAR
15	63	M	90	S	S	N	S	110	3460	35	67	NIPRIDE	71	400	D	3	1	N	-
16	51	F	66	S	S	N	S	60	3780	35	60	TRIDIL	45	250	A	2	1	N	-
17	65	M	80	S	N	N	S	110	4000	35	70	NIPRIDE	59	400	D	3	2	N	-
18	60	M	64	S	N	S	N	50	3600	35	65	TRIDIL	27	150	V	1	2	N	-
19	66	F	47	N	S	N	S	120	3300	35	60	N	53	500	D	3	N	N	-
20	73	F	85	S	S	N	S	80	4250	35	60	NIPRIDE	40	200	D	2	N	N	-
21	72	F	62	N	S	N	S	80	3200	35	62	N	46	400	V	2	1	N	-
22	62	F	46	S	N	S	N	70	2700	35	62	TRIDIL	30	250	D	2	2	N	-
23	54	M	66	S	S	S	N	65	3800	35	74	NIPRIDE	38	300	D	3	N	N	-
24	59	F	66	S	S	N	S	70	3600	35	60	TRIDIL	30	250	D	2	2	N	-
25	52	M	66	S	S	S	N	60	3700	35	61	NIPRIDE	37	200	D	2	N	N	-
26	52	M	92	S	S	N	S	70	4200	35	73	NIPRIDE	33	400	D	2	N	N	-
27	55	M	54	S	N	N	S	40	2700	35	68	NIPRIDE	15	150	A	1	1	N	-

28	53	M	110	S	S	N	S	30	5500	35	75	TRIDIL	15	400	A	1	N	N	-
29	66	M	69	S	N	S	N	100	3450	35	65	NIPRIDE	60	400	D	3	N	N	-
30	74	F	60	S	S	S	N	40	3500	35	63	TRIDIL	20	200	D	2	1	N	-
31	62	M	73	S	S	N	S	50	4000	35	71	TRIDIL	24	400	D	2	1	N	-
32	60	M	90	S	N	S	N	90	4500	35	65	TRIDIL	70	250	D	3	N	N	-
33	68	M	63	N	N	S	N	70	3200	35	70	N	50	0	D	3	2	N	-
34	70	M	65	N	N	S	N	90	3200	35	66	N	52	310	D	3	N	N	-
35	73	M	89	S	S	S	N	70	4450	35	60	NIPRIDE	45	400	A	1	1	N	-
36	52	M	66	S	N	N	S	60	3860	35	75	TRIDIL	34	350	D	3	N	N	-
37	57	M	63	N	S	N	S	80	3850	35	60	N	55	300	D	2	1	N	-
38	73	M	99	S	N	S	N	50	4950	35	73	NIPRIDE	28	225	D	2	1	N	-
39	62	F	49	S	N	N	S	70	2500	35	64	NIPRIDE	40	100	D	3	2	N	-
40	66	F	70	S	S	S	N	40	3500	35	63	TRIDIL	20	100	D	3	2	N	-
41	67	M	75	S	S	N	S	80	4200	35	80	TRIDIL	58	400	D	3	2	N	-
42	66	M	83	S	S	S	N	55	4120	35	66	TRIDIL	37	150	D	2	N	N	-
43	47	M	60	N	N	N	S	80	3000	35	60	N	37	400	D	3	N	N	-
44	53	M	68	N	N	S	N	50	3400	35	60	N	33	450	D	2	N	N	-
45	68	M	70	S	N	S	N	50	3500	35	60	TRIDIL	32	25	D	2	1	N	-
46	57	M	64	S	S	N	S	90	3200	35	60	NIPRIDE	45	600	D	3	N	N	-
47	38	M	90	S	S	N	S	60	4500	35	70	NIPRIDE	28	250	D	2	N	N	-
48	42	M	80	S	S	S	N	75	4000	35	75	TRIDIL	90	600	D	5	N	S	AVCi
49	67	M	75	S	N	S	N	135	3700	35	62	TRIDIL	107	600	D	3	N	N	-
50	69	M	80	S	N	N	S	120	4000	35	67	TRIDIL	97	250	D	4	N	N	-
51	65	M	80	N	S	S	N	85	4000	35	60	N	54	100	D	3	1	N	-
52	63	M	85	S	N	N	S	30	4250	35	64	TRIDIL	20	100	A	1	N	N	-
53	70	M	57	S	S	N	S	110	2850	35	63	NIPRIDE	77	275	D	4	N	S	AVCi
54	63	F	58	S	N	S	N	85	3200	35	70	TRIDIL	69	350	D	3	2	N	-
55	69	M	92	S	S	N	S	75	4600	35	60	TRIDIL	39	250	D	3	1	N	-

56	66	F	76	S	N	S	N	90	4000	35	64	TRIDIL	65	500	D	3	1	N	-
57	63	M	64	N	N	N	S	120	3200	35	60	N	51	200	D	2	N	N	-
58	53	M	96	S	N	N	S	100	4800	35	66	TRIDIL	67	500	D	3	N	N	-
59	68	M	76	N	N	S	N	120	3800	35	70	N	100	200	D	3	N	N	-
60	73	M	50	S	N	S	N	110	2500	35	72	NIPRIDE	40	0	D	3	3	S	CHOQUE CARDIOGÊNICO

Nota: Nº: número referente ao paciente; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ROL: CEC tipo roletes; CENT: CEC tipo centrífuga; M: masculino; F: feminino; S: sim; N: não; T°C: temperatura em graus Celsius durante a CEC; PAM: pressão arterial média durante a CEC; CLAMP AORTA: tempo de clampamento da aorta; DUIR CEC: volume de urina durante a CEC; Nº ENXERTO: quantidade de enxertos realizados; HEMOCONC. HEMÁCIAS: quantidade de bolsas de hemácias transfundidas; D: enxerto duplo; A: enxerto arterial; V: enxerto venoso; -: não houve óbito.

9.3 Planilha de dados: hemólise, hemograma, função renal e PCR

MOMENTO	Nº	TIPO DE CEC	Hematócrito %	Hemoglobina g/dL	Plaquetas x 10 ³ /mm ³	Haptoglobina mg/dL	Reticulócitos %	DHL mg/dL	Uréia mg/dL	Creatinina sérica mg/dL	PCR mg/dL
PRÉ-CEC	1	R	42	14,7	144	40,5	0,78	396	38	1	6
PRÉ-PROTA	1	R	35	12,4	102	0	0,83	705	38	0,9	6
24h PO	1	R	35	12,2	100	0	1,15	1964	38	1	5
PRÉ-CEC	2	R	35,1	10,9	218	96,9	0,68	482	38	1	0,5
PRÉ-PROTA	2	R	33,5	10,5	179	15	1,4	1633	38	1	0,5
24h PO	2	R	32,4	10,1	302	15,9	1,07	1538	44	1,3	6
PRÉ-CEC	6	R	40,2	13,1	198	53,7	0,77	938	40	1,1	0,5
PRÉ-PROTA	6	R	33	11	150	0	0,89	359	42	1,1	0,5
24h PO	6	R	34	11	174	68	1,06	1032	46	1,1	5
PRÉ-CEC	9	R	27,2	9,4	55	20,9	0,3	416	46	1,2	0,5
PRÉ-PROTA	9	R	30	10,4	57	0	0	696	44	1,1	0,5
24h PO	9	R	29,4	9,8	77	24,6	0,6	1567	44	1,1	5
PRÉ-CEC	10	R	30,3	10,5	131	48,2	0,62	525	36	0,7	0,5
PRÉ-PROTA	10	R	29,9	10,1	120	9,1	0,67	711	40	0,9	0,6
24h PO	10	R	31	10,5	111	1,3	0,74	271	40	1,1	5,2
PRÉ-CEC	11	R	36	12	165	17,1	0,32	414	42	1,1	0,3
PRÉ-PROTA	11	R	35,7	12,1	154	-	0,44	695	43	1,1	0,6
24h PO	11	R	34,9	11,7	170	-	0,52	649	40	0,9	5,1
PRÉ-CEC	12	R	37,1	12,3	244	94,2	0,3	410	34	0,7	0,3
PRÉ-PROTA	12	R	32,7	10,8	126	0	0,2	1071	36	0,7	0,5
24h PO	12	R	35,7	12	133	0	0,3	1663	31	0,6	5
PRÉ-CEC	14	R	30,3	9,8	200	231,6	0,1	444	40	0,8	0,5
PRÉ-PROTA	14	R	33	10,4	198	122,4	0,4	901	40	0,9	0,5
24h PO	14	R	32,6	10,6	210	101,4	0,5	798	40	0,8	6

PRÉ-CEC	18	R	33,2	11,8	342	219,7	0,8	297	40	0,5	0,3
PRÉ-PROTA	18	R	34,2	11,2	338	161	0,6	657	45	0,5	0,5
24h PO	18	R	32,6	10,5	355	119,2	0,9	819	45	0,5	7
PRÉ-CEC	22	R	38,4	12,9	150	89,2	0,3	382	21	0,5	0,5
PRÉ-PROTA	22	R	30,1	10,2	120	-	0,3	471	30	0,3	0,5
24h PO	22	R	40,2	13,1	122	25	0,4	764	37	0,4	6,1
PRÉ-CEC	23	R	34,7	12,2	185	69,1	0,13	383	25	0,6	0,1
PRÉ-PROTA	23	R	36	11,8	204	23,6	0,3	55	35	0,6	0,5
24h PO	23	R	33,8	11,4	234	11,8	0,6	619	35	0,7	7
PRÉ-CEC	25	R	32,1	10,8	169	109,6	0,35	395	42	0,8	0,5
PRÉ-PROTA	25	R	41,2	14	197	8,2	0,45	464	52	0,9	0,5
24h PO	25	R	41,7	14,1	175	-	0,3	803	42	0,8	15
PRÉ-CEC	29	R	30,6	10,2	134	106	-	360	40	0,7	-
PRÉ-PROTA	29	R	36	11	232	8,6	-	723	42	0,9	0,3
24h PO	29	R	38	11,8	175	-	1	593	47	0,6	7,6
PRÉ-CEC	30	R	29,1	9,2	202	-	0,8	1294	64	2	0,5
PRÉ-PROTA	30	R	30,1	10,1	182	-	1,1	1248	65	1,8	0,5
24h PO	30	R	29,2	10	100	-	0,92	881	74	1,8	6,2
PRÉ-CEC	32	R	39	13,2	170	-	0,6	466	45	1,1	0,5
PRÉ-PROTA	32	R	35,9	12,4	130	-	-	-	-	-	-
24h PO	32	R	35,8	11,6	122	-	-	1011	58	0,8	8,1
PRÉ-CEC	33	R	38,9	11,6	194	-	1,1	369	36	1	0,5
PRÉ-PROTA	33	R	33,4	10,9	182	-	0,8	380	33	1	0,5
24h PO	33	R	27	9	180	-	1,2	404	42	1	6,8
PRÉ-CEC	34	R	45,4	14,7	289	116,9	-	559	45	0,8	0,7
PRÉ-PROTA	34	R	36,1	11,4	240	53,7	-	626	44	0,9	0,5
24h PO	34	R	27,5	8,8	207	58,7	-	448	40	0,9	7,6

PRÉ-CEC	35	R	36,8	13,1	312	96,9	-	417	44	1,3	0,5
PRÉ-PROTA	35	R	32,4	9,8	168	-	-	520	36	1	0,6
24h PO	35	R	30,2	9,7	218	44,6	-	1079	52	1	19,4
PRÉ-CEC	38	R	39,5	11,9	254	159,7	2	354	58	1,8	0,5
PRÉ-PROTA	38	R	34,8	10,7	186	129,8	1,1	308	53	1,5	0,5
24h PO	38	R	32,6	10,1	191	133,8	2,4	547	52	2,3	8,6
PRÉ-CEC	40	R	41	13,8	229	159,7	1,68	272	26	0,4	0,8
PRÉ-PROTA	40	R	34,5	10,7	158	52,8	1,75	158	24	0,4	0,6
24h PO	40	R	30,8	9,5	175	66,9	-	175	17	0,3	7,8
PRÉ-CEC	42	R	47	13,2	291	81,9	2,42	-	47	1,1	0,5
PRÉ-PROTA	42	R	31,8	10,8	273	9,1	1,4	624	41	1,2	1,2
24h PO	42	R	30,8	10,4	238	0	2,17	740	54	1,1	7,5
PRÉ-CEC	44	R	42,5	12	235	154	4,13	547	34	0,8	0,9
PRÉ-PROTA	44	R	34,7	11	243	112,4	1,86	341	31	0,7	0
24h PO	44	R	34	11,2	234	86,4	3,66	470	39	0,8	6,5
PRÉ-CEC	45	R	42,5	12,9	288	142,4	1,1	349	63	1	0,5
PRÉ-PROTA	45	R	29,5	8	243	0	1,39	605	57	0,9	0,9
24h PO	45	R	32,9	10,9	107	0	1,64	1384	79	1,4	3,9
PRÉ-CEC	48	R	44,5	12,8	340	79,2	1,53	373	41	0,9	0,5
PRÉ-PROTA	48	R	33,1	11,5	143	0	1,61	734	46	1	0,5
24h PO	48	R	33,4	11,7	174	33,2	2	764	69	1	17,3
PRÉ-CEC	49	R	40	13,8	238	66,4	2,64	512	28	0,9	0,5
PRÉ-PROTA	49	R	31,5	10,3	217	-	2,39	694	28	0,9	0,5
24h PO	49	R	31	10,7	293	-	1,98	1284	40	0,9	17,1
PRÉ-CEC	51	R	38,6	12,91	225	-	1,22	361	72	1,2	0,5
PRÉ-PROTA	51	R	29,5	10,3	179	51,9	1,87	437	77	1,2	0,5
24h PO	51	R	31	11,2	205	133,3	1,14	1359	52	1,2	7,1

PRÉ-CEC	54	R	41,1	13,8	252	202,9	3,19	450	36	0,7	0,6
PRÉ-PROTA	54	R	32	10,9	134	62,3	1,3	572	34	0,7	0,5
24h PO	54	R	26,5	8,9	137	0	5,04	842	36	0,8	8,2
PRÉ-CEC	56	R	36	12	209	-	1,12	795	32	0,8	1,5
PRÉ-PROTA	56	R	33,2	11,5	173	-	0,93	790	29	0,7	1
24h PO	56	R	29,5	9,6	148	-	1,2	1374	39	0,9	8,9
PRÉ-CEC	59	R	37,9	12,4	208	-	0	316	57	1,2	4,7
PRÉ-PROTA	59	R	30	9,3	126	-	0,56	644	58	1,3	3,7
24h PO	59	R	24,5	7,9	124	-	0,58	601	76	1,5	29,1
PRÉ-CEC	60	R	28	8,4	250	-	3,8	523	40	0,9	2,9
PRÉ-PROTA	60	R	23,4	7,71	224	-	0,46	197	39	1,1	4
24h PO	60	R	28,9	9,1	287	-	2,4	440	27	0,6	22,5
PRÉ-CEC	3	C	41	12,9	278	15,9	0,31	282	36	0,7	0,5
PRÉ-PROTA	3	C	3	10,2	250	12,3	0,33	698	40	0,7	0,5
24h PO	3	C	35	11,4	263	15,9	0,45	697	40	0,7	6,4
PRÉ-CEC	4	C	33,1	10,9	150	84,6	1,5	310	34	1	0,5
PRÉ-PROTA	4	C	30,1	9,5	143	32,7	0,9	335	38	0,8	0,5
24h PO	4	C	32,2	10,5	164	53	1,2	546	44	1	6,3
PRÉ-CEC	5	C	23	9,9	93	75	0,83	346	38	0,8	0,5
PRÉ-PROTA	5	C	34,3	11,3	75	78,2	0,66	712	40	1	0,5
24h PO	5	C	25,9	8,5	75	78	0,7	841	44	1,2	7
PRÉ-CEC	7	C	36,8	12	203	0	0,41	439	40	0,9	0,3
PRÉ-PROTA	7	C	34,6	11,9	165	0,9	0,49	656	44	0,9	0,5
24h PO	7	C	35,4	12	170	0	0,57	588	44	1,1	6
PRÉ-CEC	8	C	44	15,5	243	25,5	0,54	454	34	0,6	0,4
PRÉ-PROTA	8	C	32	11,2	194	0	-	749	34	0,6	0,6

24h PO	8	C	31,9	11	186	0	0,71	915	38	0,5	5,1
PRÉ-CEC	13	C	39,7	13	169	42,7	0,2	267	36	0,9	0,3
PRÉ-PROTA	13	C	33,4	10,9	178	0	0,3	533	40	1,1	0,5
24h PO	13	C	30,7	10,2	212	27	0,4	543	38	1	5
PRÉ-CEC	15	C	39,5	12,9	181	131,9	0,8	388	44	1	2
PRÉ-PROTA	15	C	31,2	10,2	142	0	1,06	981	44	1,1	0,6
24h PO	15	C	35,7	11,7	123	2,7	1	1219	40	1,5	5,4
PRÉ-CEC	16	C	40,8	13	228	110,1	0,5	385	36	0,7	0,4
PRÉ-PROTA	16	C	34,3	11,2	150	21,8	0,8	665	36	0,7	0,6
24h PO	16	C	32,9	12	208	43,7	-	664	40	0,1	5
PRÉ-CEC	17	C	31	10,2	120	120,1	1,2	538	44	1,4	0,5
PRÉ-PROTA	17	C	38,7	12,6	93	15	-	939	44	1,4	0,5
24h PO	17	C	35,7	12,2	150	-	1,4	915	47	1,7	5,2
PRÉ-CEC	19	C	36,9	13,5	264	149,6	0,75	613	36	0,8	0,5
PRÉ-PROTA	19	C	31,8	11,4	226	57,3	0,8	1098	40	0,7	0,5
24h PO	19	C	34	11,4	189	59,1	-	1314	40	0,8	6,1
PRÉ-CEC	20	C	28,4	9,2	227	74,1	0,3	680	39	0,8	0,5
PRÉ-PROTA	20	C	37,1	11,3	200	22,2	0,57	724	40	0,7	0,5
24h PO	20	C	37,9	11,5	216	1,8	0,9	902	42	0,8	6,1
PRÉ-CEC	21	C	38	14	250	231,5	2,5	474	31	0,5	0,5
PRÉ-PROTA	21	C	36,7	13,2	197	0	1,5	1197	31	0,7	0,5
24h PO	21	C	27,3	9,3	101	0	2	658	47	1,3	6,4
PRÉ-CEC	24	C	36,5	11,8	195	134,6	0,2	521	37	0,8	0,5
PRÉ-PROTA	24	C	31,8	10	86	59,1	0,34	786	37	0,8	0,5
24h PO	24	C	30,9	9,7	82	48,6	0,2	749	42	0,7	6
PRÉ-CEC	26	C	45	14,8	270	104,1	0,5	324	28	0,8	0,5

PRÉ-PROTA	26	C	39,1	13,3	110	26,8	0,6	615	29	0,8	0
24h PO	26	C	33,5	11,3	93	32,7	1	593	40	1	21
PRÉ-CEC	27	C	38,7	13	129	60,9	0,27	399	24	0,7	1
PRÉ-PROTA	27	C	30,2	10,5	102	12,7	0,2	503	25	0,7	1,5
24h PO	27	C	37,8	12,	128	0	0,5	722	29	0,9	18,9
PRÉ-CEC	28	C	38	12,8	242	39,1	0,2	500	38	0,7	0,5
PRÉ-PROTA	28	C	31	11	210	-	0,4	780	42	0,7	0,5
24h PO	28	C	31,4	10,4	170	54,6	0,5	497	51	1,2	27,8
PRÉ-CEC	31	C	38,2	12,1	279	-	0,3	477	35	0,8	0,6
PRÉ-PROTA	31	C	30,1	10	224	-	0,4	564	31	0,9	0,5
24h PO	31	C	35	11,9	272	-	0,3	634	28	0,7	7,4
PRÉ-CEC	36	C	42,5	13,9	106	-	2,2	360	38	0,8	0,5
PRÉ-PROTA	36	C	36	11,8	97	16,9	1,61	279	37	0,9	0,5
24h PO	36	C	34,6	11,4	79	20,9	1,88	475	36	0,7	3,8
PRÉ-CEC	37	C	38,9	12,5	170	-	0,63	385	39	0,8	0,5
PRÉ-PROTA	37	C	35,9	11,1	183	107,3	0,47	466	36	0,9	0,5
24h PO	37	C	24,1	8,2	145	27,3	0,68	814	51	0,9	77,7
PRÉ-CEC	39	C	21,9	7,1	122	63,7	2,19	468	36	0,8	0,5
PRÉ-PROTA	39	C	37,5	11,6	161	17,7	2,61	359	33	0,7	0,5
24h PO	39	C	33,5	10,5	144	32,3	2,58	598	41	0,7	6,1
PRÉ-CEC	41	C	35,2	11,3	380	263,9	2,3	364	44	1,3	5,9
PRÉ-PROTA	41	C	30,7	11,1	240	143,8	2,04	440	52	1,4	6,1
24h PO	41	C	26,4	9,3	270	158,3	2,64	516	64	1,5	14,5
PRÉ-CEC	43	C	43,3	15,2	364	22,7	1,63	302	16	0,7	2,9
PRÉ-PROTA	43	C	30,2	10,1	310	0	1,95	263	14	0,6	1,8
24h PO	43	C	27	9,3	371	36,4	2,14	405	28	0,7	20,1
PRÉ-CEC	46	C	45,1	15,9	158	4,1	1,21	330	35	0,7	0,5

PRÉ-PROTA	46	C	31	10,9	140	0	1,14	329	31	0,7	8
24h PO	46	C	27	9,2	100	24,6	2,87	554	52	0,9	4,5
PRÉ-CEC	47	C	45	13,2	250	114,2	2,28	386	32	0,9	0,5
PRÉ-PROTA	47	C	30,5	10,1	203	41,4	2,46	268	34	0,9	0,5
24h PO	47	C	29,4	9,8	245	70,5	3,57	458	43	1,2	18,2
PRÉ-CEC	50	C	35,4	12	350	49,6	2,71	355	43	1,1	0,5
PRÉ-PROTA	50	C	35,5	11,45	293	248	2,34	752	44	1,2	0,5
24h PO	50	C	31,9	10,4	267	79,2	2,65	966	57	1,9	8,5
PRÉ-CEC	52	C	44,1	12,5	280	240,7	2,48	457	38	1,1	1,2
PRÉ-PROTA	52	C	39,3	12,57	195	83,3	2,49	281	39	1,3	0,5
24h PO	52	C	36,2	11,6	142	91	2,03	534	58	1,5	7,8
PRÉ-CEC	53	C	50,1	17,5	330	85,5	2,08	395	50	1	1,4
PRÉ-PROTA	53	C	31	10,4	145	7,7	1,48	455	45	0,9	0,7
24h PO	53	C	36	11,9	312	0	5,56	1775	46	1	8
PRÉ-CEC	55	C	38,7	12,2	200	-	2,45	594	33	1,2	2,7
PRÉ-PROTA	55	C	31,4	10,8	324	13,6	2,67	559	32	1	1,9
24h PO	55	C	29,2	9,8	216	0	2,15	1415	71	2,1	7,1
PRÉ-CEC	57	C	40,1	13,9	220	-	1,7	390	30	0,7	0,9
PRÉ-PROTA	57	C	32	10,4	310	-	0,66	384	35	0,8	0,5
24h PO	57	C	25	8	156	-	0,75	569	42	0,9	7,2
PRÉ-CEC	58	C	71,6	13,1	173	-	1,53	414	34	0,9	0,7
PRÉ-PROTA	58	C	30,1	10	150	-	0,86	414	38	0,8	0,7
24h PO	58	C	30,5	10,8	137	-	0,95	480	40	0,8	4,6

Nota: N°: número referente ao paciente; C: centrífuga; R: roletes; %: percentual; g/dL: gramas por decilitros; $10^3/\text{mm}^3$: dez a terceira por milímetros cúbicos; mg/dL: miligrama por decilitro; 24h PO: 24 horas no pós-operatório; -: o exame não foi realizado pelo laboratório; PROTA: Protamina.

9.4 Planilha de dados: pós-operatório

Nº	Tipo de CEC	Sangramento no PO (mL)	Tempo de respirador mecânico (dias)	Tempo de permanência na UTI (dias)	Intercorrências
1	R	250	4	4	-
2	R	175	5	48	-
3	C	200	4	48	-
4	C	100	5	48	-
5	C	150	6	48	-
6	R	180	4	48	-
7	C	195	5	48	-
8	C	135	6	48	-
9	R	120	6	48	-
10	R	100	6	48	-
11	R	200	5	48	-
12	R	200	6	48	-
13	C	260	6	48	-
14	R	200	6	48	-
15	C	100	5	48	-
16	C	100	4	48	-
17	B	130	4	48	-
18	R	150	6	48	-
19	B	200	6	48	-
20	C	200	10	48	hipertensão
21	C	300	10	48	hipertensão
22	R	200	8	48	-
23	R	250	8	48	-
24	C	250	7	48	-

25	R	250	5	48	-
26	C	230	6	48	-
27	C	100	4	48	-
28	C	210	8	48	-
29	R	200	5	48	-
30	R	100	6	48	-
31	C	125	7	48	-
32	R	250	7	48	-
33	R	130	6	48	-
34	R	300	7	48	-
35	R	320	6	48	-
36	C	200	7	48	-
37	C	270	5	48	-
38	R	280	5	48	-
39	C	310	6	48	-
40	R	300	9	48	-
41	C	210	9	48	agitação
42	R	310	4	48	-
43	C	250	4	48	-
44	R	240	4	48	-
45	R	310	5	48	-
46	C	320	5	48	-
47	C	310	10	48	-
48	R	240	15	48	agitação e dificuldade do desmame ventilatório
49	R	230	5	48	-
50	C	300	5	48	-
51	R	200	4	48	-
52	C	200	4	48	-

53	C	310	7	48	agitação
54	R	280	8	48	agitação
55	C	380	7	48	
56	R	150	5	48	-
57	C	210	6	48	-
58	C	200	6	48	-
59	R	300	5	48	-
60	R	450	10	48	Choque cardiogênico

Nota: N°: número referente ao paciente; R: roletes; C: centrífuga; PO: pós-operatório; mL: mililitros; -: sem intercorrências.

9.5 Planilha de dados: inflamação

Nº	Tipo de CEC	IL-1 β A	IL-1 β D	IL-6 A	IL-6 D	IL-8 A	IL-8 D	TNF α A	TNF α D
1	R	0,000	0,000	6,214	0,000	0,000	0,000	3,425	11,261
2	R	0,939	3,312	0,621	207,239	0,000	263,418	23,833	27,130
3	C	0,000	0,000	1,085	103,469	0,000	0,000	0,000	3,499
4	C	0,977	0,392	0,092	20,156	0,000	0,000	>33,575	31,511
5	C	0,512	0,059	0,000	86,479	0,000	0,000	>33,575	32,941
6	R	0,000	0,000	3,941	142,641	0,000	0,000	0,000	0,367
7	C	0,430	0,000	6,288	45,087	0,000	0,000	0,193	2,962
8	C	0,313	1,254	0,570	126,709	0,000	0,000	0,234	8,558
9	R	0,000	5,629	3,027	1140,010	0,000	>2099,609	>33,575	>33,575
10	R	0,000	0,351	10,170	5,129	0,000	14,443	6,318	6,235
11	R	0,424	0,486	6,773	30,009	0,000	0,000	4,185	6,863
12	R	0,173	0,556	5,482	282,766	0,000	155,471	2,342	>33,575
13	C	0,253	0,273	6,948	53,932	0,000	0,000	13,038	15,393
14	R	0,586	3,150	0,229	20,634	0,000	0,000	0,00	12,715
15	C	0,506	0,000	10,311	62,777	0,000	0,000	10,310	19,749
16	C	0,437	5,897	3,521	1003,590	0,000	>2099,609	1,581	>33,575
17	C	0,387	0,687	4,190	47,870	0,000	0,000	4,212	7,003
18	R	0,142	0,529	5,915	28,933	0,000	0,000	2,369	7,068
19	C	0,449	0,456	6,876	239,188	0,000	0,000	9,177	12,620
20	C	0,000	0,000	2,827	52,498	0,000	0,000	3,660	6,309
21	C	1,788	0,437	0,506	173,139	0,000	0,000	3,198	11,518
22	R	1,926	0,441	3,287	37,181	0,000	0,000	7,299	13,971
23	R	0,000	0,786	2,300	19,319	0,000	0,000	8,519	7,151
24	C	1,074	0,967	5,341	24,545	0,000	0,000	3,346	7,903
25	R	0,537	0,000	1,216	18,141	0,000	0,000	2,274	3,572

26	C	0,341	0,057	6,071	37,966	0,000	0,000	14,984	13,367
27	C	0,000	0,606	7,395	41,552	0,000	0,000	0,858	3,175
28	C	1,400	1,841	0,000	16,809	0,000	0,000	>33,575	>33,575
29	R	0,537	0,380	3,375	115,200	0,000	0,000	4,212	4,259
30	R	0,230	0,714	0,000	22,615	0,000	0,000	6,570	11,133
31	C	0,257	0,161	10,365	16,468	0,000	0,000	6,220	8,727
32	R	0,092	0,142	1,390	190,829	0,000	0,000	9,835	16,312
33	R	0,583	0,295	3,495	21,232	0,000	0,000	7,951	8,525
34	R	0,226	1,834	4,549	24,169	0,000	0,000	13,467	7,500
35	R	0,000	1,281	3,323	6,906	0,000	0,000	3,980	7,607
36	C	0,138	0,000	1,820	10,447	0,000	0,000	1,504	2,659
37	C	0,219	1,212	5,407	9,624	0,000	0,000	2,961	5,012
38	R	0,660	0,000	4,858	7,283	0,000	0,000	3,820	4,466
39	C	0,000	0,130	2,231	5,142	0,000	0,000	10,825	4,863
40	R	0,000	0,222	2,982	4,968	0,000	0,000	3,400	3,382
41	C	0,000	0,568	19,063	8,110	0,000	0,000	8,715	5,687
42	R	0,000	0,664	1,798	5,443	0,000	0,000	3,175	6,048
43	C	0,000	0,875	0,000	4,958	0,000	0,000	6,570	0,757
44	R	0,767	0,188	5,867	9,133	0,000	0,000	4,834	2,493
45	C	0,119	0,000	7,283	0,000	0,000	0,000	2,309	6,416
46	C	0,000	0,157	1,349	4,520	0,000	0,000	14,463	10,131
47	C	0,000	0,000	0,997	1,270	0,000	0,000	8,496	4,212
48	R	0,142	0,456	3,188	11,823	0,000	0,000	2,961	3,234
49	R	0,694	4,216	0,000	69,813	69,813	92,597	0,000	22,658
50	C	0,130	0,671	0,000	103,708	0,000	0,000	10,795	12,282
51	R	0,000	0,000	4,819	7,273	0,000	0,000	3,163	2,801
52	C	0,000	0,000	3,078	4,699	0,000	0,000	13,864	2,357
53	C	0,000	0,000	4,723	44,148	0,000	0,000	16,087	3,868

54	R	0,249	0,483	4,117	6,495	0,000	0,000	12,259	10,908
55	C	0,771	0,591	0,000	16,126	0,000	0,000	14,647	6,001
56	R	1,455	0,000	0,000	29,465	0,000	0,000	10,817	7,795
57	C	0,967	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,707	1,600
58	C	0,000	0,000	2,396	23,622	0,000	0,000	7,693	4,088
59	R	0,000	0,019	0,000	40,197	0,000	0,000	1,693	8,635
60	R	3,452	0,376	0,000	36,083	0,000	0,000	1,257	2,814

Nota: N°: número referente ao paciente; R: roletes; C: centrífuga; IL-1 β : interleucina 1 beta antes da CEC; IL-1 β D: interleucina 1 beta depois da CEC; IL-6 A: interleucina 6 antes da CEC; IL-6 D: interleucina 6 depois da CEC; IL-8 A: interleucina 8 antes da CEC; IL-8 D: interleucina 8 depois da CEC; TNF α A: fator de necrose tumoral alfa antes da CEC; TNF α D: fator de necrose tumoral alfa depois da CEC; >: limite máximo de leitura do kit específico; 0,000: limite mínimo de leitura do kit específico.