CLAUDIA REGINA DA COSTA FREITAS

Avaliação do efeito da manutenção da perfusão e ventilação dos pulmões durante a circulação extracorpórea sobre a resposta inflamatória: estudo experimental

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia
Orientador: Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2013

CLAUDIA REGINA DA COSTA FREITAS

Avaliação do efeito da manutenção da perfusão e ventilação dos pulmões durante a circulação extracorpórea sobre a resposta inflamatória: estudo experimental

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia
Orientador: Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Freitas, Claudia Regina da Costa
Avaliação do efeito da manutenção da perfusão e ventilação dos pulmões durante a circulação extracorpórea sobre a resposta inflamatória : estudo experimental / Claudia Regina da Costa Freitas. -- São Paulo, 2013.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Anestesiologia.
Orientadora: Maria José Carvalho Carmona.

Descritores: 1.Circulação extracorpórea 2.Lesão pulmonar aguda 3.Traumatismo por reperfusão 4.Cirurgia torácica

USP/FM/DBD-032/13

Dedicatória

Dedico esta tese a meu pai (*in memoriam*), que me ensinou a importância do estudo como formação e à minha mãe pelo apoio sempre presente.

Agradecimentos

À Professora Doutora Maria Jose Carvalho Carmona pela oportunidade de realizar este estudo e pela paciência ao longo destes anos de convivência.

Ao Professor Doutor Marcos Francisco Vidal Melo pela extrema generosidade e atenção no período que estive cumprindo o doutorado sanduíche em Boston.

Ao Doutor Luiz Marcelo Sá Malbouisson e à Professora Doutora Cristina Massoco pela amizade, profissionalismo e apoio.

À CAPES (Coordenação de Pessoal de Nível Superior) pela oportunidade do estágio de doutorado no exterior.

Ao Professor Doutor José Otávio Costa Auler Jr. e à Professora Doutora Elnara Negri pelo apoio e estímulo.

Ao Doutor Anderson Benício, cirurgião cardíaco de exímia habilidade e destreza que possibilitou a execução e realização deste trabalho.

À Doutora Denise Aya Otsuki, médica veterinária pela destreza e capacidade técnica com os animais e ao técnico de laboratório Gilberto pela extrema organização.

Ao aluno da graduação Filipe Minussi Bini pela cooperação e participação.

Ao meu noivo Marcelo Ramalho Mendes pelo incentivo e apoio e às amigas Cristiane Yoko Fukuda e Fabiana Maria Beloube pelo apoio e palavras de otimismo desde o período da coleta até a finalização deste trabalho.

Esta tese está de acordo com as normas em vigor no momento da publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.* Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas.
Lista de Figuras
Lista de Tabelas
Resumo
Summary

1 INTRODUÇÃO 2

2 OBJETIVOS 7

3 REVISÃO DA LITERATURA 9

3.1 Efeitos da anestesia sobre a função pulmonar 10

3.2 Efeitos da ventilação mecânica sobre a função pulmonar 13

3.3 Efeitos da toracotomia sobre a função pulmonar 15

3.4 Efeitos da circulação extracorpórea sobre a função pulmonar 16

3.5 Avaliação da resposta inflamatória pulmonar e sistêmica em cirurgia cardíaca 22

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS 27

4.1 Projeto de pesquisa 27

4.2 Casuística 27

4.3 Métodos 29

5 RESULTADOS 45

5.1 Avaliação geral 45

5.2 Dados hemodinâmicos 50

5.3 Avaliação da oxigenação sanguínea 60

5.4 Mecânica respiratória 63

5.5 Avaliação das interleucinas séricas e do lavado broncoalveolar 68

5.6 Análise histopatológica 71

5.7 Microscopia eletrônica 73

6 DISCUSSÃO 77

7 CONCLUSÕES 85

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 87

9 Apêndices I

I- Aprovação pela Comissão de Ética II

II- Dados individuais IV

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

µg	Microgramas
µg/kg/h	microgramas por quilo por hora
µg/kg/min	microgramas por quilo por minuto
μm^2	micrômetros quadrados
ANOVA	análise de variância para medidas repetidas
CaO_2	conteúdo arterial de oxigênio
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CC	cirurgia cardíaca
CcO_2	conteúdo capilar de oxigênio
C_{din}	complacência dinâmica
CEC	circulação extracorpórea
CECBV	circulação extracorpórea biventricular
CECC	circulação extracorpórea convencional
células/mm^3	células por milímetro cúbico
C_{est}	complacência estática
CKMB	creatinofosfoquinase fração MB
cm H_2O	centímetros de água
CRF	capacidade residual funcional
CvO_2	conteúdo venoso de oxigênio
DC	débito cardíaco
DP	desvio-padrão da média
ELISA	"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"
$ETCO_2$	dióxido de carbono exalado
FC	frequência cardíaca
FiO_2	fração inspirada de oxigênio
$GAaO_2$	gradiente alvéolo arterial de oxigênio
Hb	hemoglobina
Ht	hematócrito
IC	índice cardíaco
IL	interleucina
ILs	interleucinas
IMO	insuficiência de múltiplos órgãos
kDa	quilodaltons
kg	quilogramas
L/min/m^2	litros por minuto por metro quadrado
LBA	lavado broncoalveolar
m^2	metros quadrados
mg/kg	miligramas por quilograma

mL	mililitros
mL/ cm H_2O	mililitro por centímetro de água
mL/kg	mililitro por quilo
mL/kg/h	mililitro por quilo por hora
mm Hg	milímetros de mercúrio
ºC	graus Celsius
$PaCO_2$	pressão arterial de dióxido de carbono
PAM	pressão arterial média
PaO_2	pressão arterial de oxigênio
PAO_2	pressão alveolar de oxigênio
PaO_2/FiO_2	- relação da pressão arterial de oxigênio pela fração inspirada de oxigênio
PAPmed	pressão de artéria pulmonar média
PEEP	pressão positiva expiratória final
pg/mL	picogramas por mililitro
PMN	Polimorfonucleares
POAP	pressão de oclusão de artéria pulmonar
PVC	pressão venosa central
PvO_2	pressão venosa de oxigênio
RPM	rotações por minuto
RVP	resistência vascular pulmonar
RVPI	resistência vascular pulmonar indexada
RVS	resistência vascular sistêmica
RVSI	resistência vascular sistêmica indexada
SaO_2	saturação arterial de oxigênio
SC	superfície corpórea
SDRA	síndrome do desconforto respiratório agudo
SRIS	síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SvO_2	saturação venosa de oxigênio
TSVDI	trabalho sistólico do ventrículo direito indexado
TSVEI	trabalho sistólico do ventrículo esquerdo indexado
UI	unidades internacionais
UI/kg	unidades internacionais por quilogramas
UI/kg	unidades internacionais por quilo
USP	Universidade de São Paulo
UTI	unidade de terapia intensiva
VE	ventrículo esquerdo
VM	ventilação mecânica

LISTA DE FIGURAS

página

Figura 1 -	Delineamento experimental	32
Figura 2 -	Esquematização da CEC biventricular	34
Figura 3 -	Hematócrito	46
Figura 4 -	Temperatura	47
Figura 5	Diurese	48
Figura 6	Balanço hídrico	49
Figura 7 -	Pressão arterial média	50
Figura 8 -	Pressão venosa central	51
Figura 9 -	Pressão de artéria pulmonar média	52
Figura 10 -	Resistência vascular sistêmica indexada	53
Figura 11 -	Resistência vascular pulmonar indexada	54
Figura 12 -	Índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo indexado	55
Figura 13 -	Índice do trabalho sistólico do ventrículo direito indexado	56
Figura 14 -	Saturação venosa de oxigênio	57
Figura 15 -	Pressão de oclusão de artéria pulmonar	58
Figura 16 -	Índice cardíaco	59
Figura 17 -	Pressão arterial de oxigênio/ fração inspirada de oxigênio	60
Figura 18 -	Gradiente alvéolo- arterial de oxigênio	61
Figura 19 -	“Shunt” pulmonar	62
Figura 20 -	Pressão de pico	63
Figura 21 -	Pressão de platô	64
Figura 22 -	Pressão média de vias aéreas	65
Figura 23 -	Complacência pulmonar estática	66
Figura 24 -	Complacência pulmonar dinâmica	67
Figura 25 -	Dosagem de IL 6	68
Figura 26 -	Dosagem de IL 8	69
Figura 27-	Dosagem de IL 10	70
Figura 28-	Razão do número de polimorfonucleares pela área de parênquima	71
Figura 29	Fração da área de edema pela área de parênquima pulmonar	72
Figura 30	Imagem do grupo Controle	73
Figura 31	Imagem do grupo CECC	74
Figura 32	Imagem do grupo CECBV	75

LISTA DE TABELAS

página

Tabela 1 -	Resultados descritivos de peso e superfície corpórea	45
Tabela 2 -	Hematócrito	46
Tabela 3 -	Temperatura	47
Tabela 4	Diurese	48
Tabela 5	Balanço hídrico	49
Tabela 6 -	Pressão arterial média	50
Tabela 7 -	Pressão venosa central	51
Tabela 8 -	Pressão de artéria pulmonar média	52
Tabela 9 -	Resistência vascular sistêmica indexada	53
Tabela 10 -	Resistência vascular pulmonar indexada	54
Tabela 11 -	Índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo indexado	55
Tabela 12 -	Índice do trabalho sistólico do ventrículo direito indexado	56
Tabela 13 -	Saturação venosa de oxigênio	57
Tabela 14 -	Pressão de oclusão de artéria pulmonar	58
Tabela 15 -	Índice cardíaco	59
Tabela 16 -	Pressão arterial de oxigênio/ fração inspirada de oxigênio	60
Tabela 17 -	Gradiente alvéolo- arterial de oxigênio	61
Tabela 18 -	“Shunt” pulmonar	62
Tabela 19 -	Pressão de pico	63
Tabela 20 -	Pressão de platô	64
Tabela 21 -	Pressão média de vias aéreas	65
Tabela 22 -	Complacência pulmonar estática	66
Tabela 23 -	Complacência pulmonar dinâmica	67
Tabela 24 -	Dosagem de IL 6	68
Tabela 25 -	Dosagem de IL 8	69
Tabela 26 -	Dosagem de IL 10	70
Tabela 27 -	Razão do número de polimorfonucleares pela área parênquima	71
Tabela 28-	Fração da área de edema pela área de parênquima pulmonar	72

Freitas CRC. *Avaliação do efeito da manutenção da perfusão e ventilação dos pulmões durante a circulação extracorpórea sobre a resposta inflamatória: estudo experimental* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.101p

INTRODUÇÃO: A isquemia-reperfusão pulmonar e o uso do oxigenador de membranas são considerados fatores importantes na resposta inflamatória após a cirurgia cardíaca (CC) com utilização da circulação extracorpórea (CEC). Estudos anteriores que utilizaram os próprios pulmões dos pacientes como oxigenador em uma circulação extracorpórea biventricular (CECBV) em comparação à CEC convencional (CECC) mostraram efeitos benéficos na mecânica pulmonar e na reação inflamatória sistêmica. No entanto, a inflamação pulmonar ainda não foi totalmente esclarecida neste cenário. Os objetivos deste estudo foram observar o impacto da exclusão do oxigenador de membranas e da manutenção da ventilação e perfusão pulmonar na inflamação regional em porcos submetidos à CEC.

MÉTODOS: Vinte e sete porcos ventilados mecanicamente foram submetidos à toracotomia e alocados randomicamente nos grupos: Controle (n=8), CECC (n=9) e CECBV (n=10). Os animais dos grupos CECC e CECBV foram submetidos respectivamente a uma CEC convencional ou a uma CEC biventricular com ventilação e perfusão pulmonar sem oxigenador de membranas por 90 minutos. As interleucinas (ILs) séricas foram avaliadas nos momentos: basal, após a CEC e 90 minutos após a CEC, e em momentos equivalentes no grupo Controle. As ILs do lavado broncoalveolar (LBA) foram medidas nos momentos basal e 90 minutos após a CEC. Amostras de tecido pulmonar foram coletadas da região ventral e dorsal do lobo pulmonar esquerdo para avaliação do número de polimorfonucleares (PMN) e quantificação do edema pela área de parênquima. Os dados foram avaliados através de ANOVA, considerando-se estatisticamente significante $p<0,05$.

RESULTADOS: O grupo CECC apresentou uma maior inflamação, com um aumento no número de PMN, comparado ao grupo Controle ($p < 0,001$) nas regiões: ventral ($2,8 \times 10^{-6} \pm 0,7 \times 10^{-6}$ *vs.* $1,6 \times 10^{-6} \pm 0,5 \times 10^{-6}$, respectivamente) e dorsal ($3,3 \times 10^{-6} \pm 1,0 \times 10^{-6}$ *vs.* $1,9 \times 10^{-6} \pm 0,5 \times 10^{-6}$, respectivamente) e ao grupo CECBV ($p = 0,006$) nas regiões: ventral ($2,3 \times 10^{-6} \pm 0,7 \times 10^{-7}$) e dorsal ($2,1 \times 10^{-6} \pm 0,7 \times 10^{-6}$). Edema foi maior no grupo CECC comparado ao Controle nas regiões ventral e dorsal ($2,4 \times 10^{-2} \pm 3,5 \times 10^{-2}$ *vs.* $8,2 \times 10^{-4} \pm 0,2 \times 10^{-4}$ e $5,7 \times 10^{-2} \pm 4,3 \times 10^{-2}$ *vs.* $0,3 \times 10^{-2} \pm 1,0 \times 10^{-2}$, respectivamente, $p = 0,016$) e mais intenso na região dorsal em todos os grupos ($p = 0,004$). As IL 10 e IL6 do LBA foram maiores nos grupos submetidos à CECC ($41,9 \pm 12,2$, $p = 0,010$ e $239,4 \pm 45,2$, $p < 0,001$, respectivamente) e à CECBV ($40,7 \pm 12,0$, $p = 0,016$ e $174,8 \pm 61,2$, $p = 0,004$, respectivamente) comparadas ao Controle ($21,0 \pm 6,9$ e $71,8 \pm 29,8$, respectivamente). As ILs séricas não diferiram entre os grupos ($p > 0,05$). O Grupo CECC, comparado ao grupo CECBV, mostrou um aumento maior com o tempo na IL6 do LBA ($239,4 \pm 45,2$ *vs.* $174,8 \pm 61,2$, $p = 0,027$, respectivamente) e na IL8 sérica ($193,1 \pm 108,8$ *vs.* $147,0 \pm 59,4$, $p = 0,040$, respectivamente).

CONCLUSÕES: Em modelo experimental de circulação extracorpórea em porcos, a manutenção da perfusão e ventilação dos pulmões na CEC biventricular atenua a inflamação pulmonar em comparação à CEC convencional.

Descritores: 1- Circulação extracorpórea 2- Lesão pulmonar aguda 3- Traumatismo por reperfusão 4- Cirurgia torácica

Freitas CRC. *Pulmonary inflammatory response following extracorporeal circulation with lung perfusion and ventilation.* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013. 101p

BACKGROUND: Lung ischemia-reperfusion injury and the membrane oxygenator are considered important factors in the inflammatory response after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass (CPB). Previous studies using the own lung as the oxygenator with a biventricular bypass demonstrated the beneficial effects of this technique. However, lung inflammation was not fully evaluated in this scenario. The aim of this study was to observe the impact of the exclusion of the membrane oxygenator and maintenance of lung perfusion on regional lung inflammation in pigs undergoing cardiopulmonary bypass.

METHODS: Twenty-seven mechanically ventilated pigs were subjected to a thoracotomy and randomly allocated into Control (n=8), CPB (n=9) or Lung Perfusion (n=10) groups. Animals from the CPB group and Lung Perfusion group were subjected respectively to a conventional CPB or to a biventricular bypass with pulmonary ventilation and perfusion without a membrane oxygenator for 90 minutes. The systemic interleukins (ILs) were determined at baseline, after bypass and 90 min after bypass or at equivalent times in the Control group. ILs from bronchoalveolar lavage fluid (BAL) were evaluated at baseline and 90 min after bypass. Tissue samples were collected from the dorsal and ventral regions of the left lung for assessment of the number of polymorphonuclear leukocytes (PMN) per parenchyma area and edema. Data were evaluated using ANOVA and $p< 0.05$ was considered significant**.**

RESULTS*:* The CPB group showed increased lung inflammation, with an increased PMN count compared to the Control ($p<0,001$) at ventral ($2.8 \times 10^{-6} \pm 0.7 \times 10^{-6}$ *vs.* $1.6 \times 10^{-6} \pm 0.5 \times 10^{-6}$, respectively) and dorsal regions ($3.3 \times 10^{-6} \pm 1.0 \times 10^{-6}$ *vs.* $1.9 \times 10^{-6} \pm 0.5 \times 10^{-6}$, respectively) and to Lung Perfusion Group ($p = 0.006$) at ventral ($2.3 \times 10^{-6} \pm 0.7 \times 10^{-7}$) e dorsal regions ($2.1 \times 10^{-6} \pm 0.7 \times 10^{-6}$). Edema was higher in the CPB group compared to the Control at ventral and dorsal regions ($2.4 \times 10^{-2} \pm 3.5 \times 10^{-2}$ *vs.* $8.2 \times 10^{-4} \pm 0.2 \times 10^{-4}$ and $5.7 \times 10^{-2} \pm 4.3 \times 10^{-2}$ *vs.* $0.3 \times 10^{-2} \pm 1.0 \times 10^{-2}$, respectively, $p = 0.016$) and increased in the dorsal region in all groups ($p = 0.004$). BAL IL10 and IL6 were higher in groups subjected to CPB group (41.9 ± 12.2, $p = 0.010$ e 239.4 ± 45.2, $p<0.001$, respectively) and to Lung Perfusion group (40.7 ± 12.0, $p = 0.016$ e 174.8 ± 61.2, $p = 0.004$, respectively) compared to Control group (21.0 ± 6.9 e 71.8 ± 29.8). Systemic interleukins did not differ between groups ($p > 0.05$). The CPB group compared to Lung Perfusion group showed a higher increase in BAL IL6 ($239,4 \pm 45,2$ *vs.* $174,8 \pm 61,2$, $p = 0,027$, respectively) and in serum IL8 over time ($193,1 \pm 108,8$ *vs.* $147,0 \pm 59,4$, $p = 0,040$, respectively).

CONCLUSIONS: In a pig model of extracorporeal circulation, maintenance of lung perfusion and ventilation with biventricular bypass attenuates the pulmonary inflammation as compared to conventional CPB.

Descriptors: 1-Extracorporeal circulation 2-Acute lung injury 3- Reperfusion injury 4-Thoracic surgery

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) que ocorre após a cirurgia cardíaca (CC) com a utilização da circulação extracorpórea (CEC) convencional [(1)] é de natureza multifatorial e pode influenciar a função pulmonar. A SRIS no perioperatório de CC apresenta-se com diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS), aumento do débito cardíaco (DC), taquicardia, febre e tendência a hemoconcentração [(2)]. Na maioria dos casos, esta síndrome se resolve nas primeiras 24 horas, mas em outros ocorre um agravamento do quadro clínico com o comprometimento pulmonar e a posterior evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) [(2)].

A SDRA se caracteriza por edema pulmonar, alteração das trocas gasosas [(2, 3)] e leva ao prolongamento da ventilação mecânica (VM). A SDRA leve (anteriormente denominada lesão pulmonar aguda) afeta em torno de 190.000 pessoas e sua progressão é responsável por aproximadamente 74.000 mortes anualmente nos Estados Unidos [(4)]; a estimativa mundial é de 1,5 a 75 casos para cada 100.000 pessoas, traduzindo-se em mais de um milhão de casos por ano [(4)]. A CC é um fator de risco para SDRA, pois 20 % dos 300.000 pacientes submetidos à CC anualmente nos Estados Unidos apresentam SDRA[(5)]. A mortalidade relacionada a SDRA é em torno de 40% na população em geral, mas quando relacionada à CC ela pode chegar à 80%[(5, 6)].

Yende e Wunderink [7], em 2002, observaram que a falha na extubação nas primeiras 8 horas após a CC devia-se, em 25,2% dos casos, à hipoxemia (entende-se relação da pressão arterial de oxigênio pela fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) < 200) e 16,2% à taquipnéia, totalizando 41,4% de causas respiratórias. Nas 24 horas seguintes, as causas da falha de extubação foram hipoxemia em 55,6% dos casos e taquipnéia em 7,4% dos casos, totalizando 63%. A falha na extubação decorrente de comprometimento pulmonar representa uma das complicações iniciais mais dispendiosas logo após a CC, pois ela aumenta o tempo de permanência na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), morbidade e mortalidade [5, 7].

Entre as diversas etiologias da deterioração da função pulmonar, o oxigenador de membranas e a isquemia-reperfusão pulmonar [1, 8, 9] desempenham um importante papel. A utilização dos próprios pulmões do paciente como oxigenador foi proposta como uma técnica alternativa à CEC convencional durante a CC [10-14]. Foram observados efeitos benéficos relacionados à inflamação sistêmica [13] e à mecânica respiratória no pós-operatório. No tocante ao estudo detalhado da inflamação pulmonar e sua distribuição, este ainda não foi totalmente esclarecido.

Após a CC, foi observado por Rodrigues et al. [15], em 2011, através de tomografia computadorizada de tórax, que a estrutura pulmonar apresenta-se profundamente modificada. A distribuição não homogênea da ventilação mecânica no eixo ventro-dorsal [16, 17] e a toracotomia [18] podem contribuir para este quadro. Em outros modelos de lesão pulmonar aguda observaram-se alterações patológicas regionais diferentes no parênquima pulmonar ao longo do eixo ventro-dorsal [19]. A distribuição da inflamação pulmonar, comparando-se estas duas técnicas de CEC até o momento, não foi estudada.

Considerando os pulmões uma fonte de mediadores inflamatórios quando submetidos à isquemia-reperfusão, as citocinas, no lavado broncoalveolar (LBA), podem ser um método útil para avaliar os espaços alveolares. Previamente, Machado et al. [20], em 2006, observaram um aumento na celularidade no LBA de pacientes submetidos à CC e Kotani et al [21], em 2000, reconheceram uma maior resposta inflamatória localmente nos pulmões comparada à sistêmica através da expressão de Interleucinas (ILs) por células recuperadas no LBA comparada à expressão por células presentes no sangue. As ILs no LBA em CC aparentemente são produzidas em maior quantidade quando comparadas as sistêmicas [22]. Nenhum estudo anterior avaliou as ILs no LBA durante a manutenção da ventilação e perfusão pulmonares.

Nossa hipótese é que a inflamação pulmonar seja menor com a manutenção da ventilação e perfusão pulmonar durante a CEC, e que se observem respostas diferentes entre as regiões pulmonares.

OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo foi comparar, em um modelo experimental em porcos, o impacto da circulação extracorpórea convencional (com utilização de oxigenador de membranas e isquemia-reperfusão pulmonar) com a circulação extracorpórea biventricular sobre a intensidade da resposta inflamatória pulmonar.

Os objetivos secundários foram a comparação das duas técnicas de circulação extracorpórea em relação à resposta inflamatória sistêmica, as trocas gasosas pulmonares e a mecânica respiratória.

REVISÃO DA LITERATURA

Desde o início da CC com a utilização de CEC, foi observada a presença no pós-operatório de um acometimento sistêmico posteriormente denominado SRIS, caracterizado por temperatura menor que 36ºC ou maior que 38ºC, frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto, taquipnéia (frequência respiratória maior que 20 incursões por minuto ou pressão arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) menor que 32mmHg) e número de leucócitos menor que 4000 células/mm^3 ou maior que 12000 células/mm^3 [23], que poderia contribuir para posterior morbidade e mortalidade [2, 24].

Na maioria dos casos, a SRIS se resolve nas primeiras 24 horas e não apresenta envolvimento significativo de outros órgãos como os pulmões, mas infelizmente a evolução não é positiva em todos os pacientes [2].

A incidência de alteração da função pulmonar relevante no pós-operatório de CC varia consideravelmente de acordo com os critérios de definição [2] e por isso um dimensionamento da deterioração da função pulmonar nas UTIs fica comprometido. A definição de Berlin [3], publicada em junho de 2012, redefiniu conceitos e entre diversas modificações incluiu o tempo de aparecimento do infiltrado e classificou a antes conhecida como lesão pulmonar aguda como SDRA leve. Isto contribuirá certamente para o melhor diagnóstico e avaliação dos casos de comprometimento pulmonar nos próximos estudos. Avaliando os trabalhos anteriores, a incidência de

disfunção respiratória no pós-operatório de CC foi observada em torno de 12% por Rady et al. [25], em 1997, considerando-se a PaO_2/ FiO_2 menor ou igual a 150mmHg e Rx de tórax consistente com edema pulmonar na chegada à UTI. Yende et al [7], em 2002, observaram falha de extubação após CC nas primeiras 8 horas em 42,1% dos pacientes (destes, 25,2% apresentavam $PaO_2/FiO_2 < 200$) e nas 24 horas seguintes, 6,8%. A incidência da SDRA, por sua vez em outros trabalhos, varia de 0,5 a 1,7% com mortalidade em torno de 40 a 60%, esta última relacionada em sua maior parte à insuficiência de múltiplos órgãos (IMO)[24].

Sabe-se que a disfunção pulmonar após CC é multifatorial e, além da influência da isquemia-reperfusão pulmonar e do oxigenador de membranas, recebe contribuição da anestesia, ventilação mecânica, CEC e da CC [2, 26].

Nossa hipótese é que a ausência da isquemia-reperfusão pulmonar juntamente com a manutenção da ventilação durante a CEC contribuam significativamente para a diminuição da reação inflamatória pulmonar e que isso seja observado nos 90 minutos logo após a CEC.

3.1 **Efeitos da anestesia sobre a função pulmonar**

Atelectasia e anestesia

Atelectasias ocorrem em até 90% dos pacientes que se submetem à anestesia [27]. Diferenças entre a anestesia venosa e a inalatória não foram observadas em trabalhos anteriores [28].

A atelectasia leva a vários efeitos deletérios como: diminuição da complacência, piora da oxigenação, aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) e desencadeamento da SDRA [28]. As atelectasias na anestesia geral ocorrem predominantemente nas porções dependentes do pulmão, e durante a indução, 15 a 20% do pulmão apresenta-se atelectasiado próximo ao diafragma [27]. A perda da atividade dos músculos intercostais também contribui para redução da capacidade residual funcional (CRF) [28].

A atelectasia pode ser descrita como perda reversível do pulmão aerado, e pode ter uma das seguintes três etiologias: inibição do surfactante, reabsorção de gás ou compressão regional do pulmão [27, 28].

Durante a anestesia, a formação de atelectasia ocorre, em sua maior parte, pelos mecanismos de compressão e reabsorção [28].

As atelectasias ocorrem por reabsorção de gás em regiões pulmonares hipoventiladas (em relação à perfusão) que recebem baixa fração inspirada de oxigênio (FiO_2), e em regiões com alta FiO_2, (por diluir o nitrogênio - gás inerte) levando à absorção de todo o oxigênio e consequentemente diminuição do volume alveolar. Um segundo mecanismo ocorre quando há oclusão completa das vias aéreas e perfusão contínua, o que leva à reabsorção do gás que, na ausência de novo influxo, leva ao colapso da área obstruída [28].

Atelectasia de compressão ocorre com o relaxamento do diafragma, que o desloca cefalicamente. A pressão pleural aumenta e comprime o tecido pulmonar das áreas dependentes. Durante uma respiração espontânea em posição supina, as partes dependentes do pulmão são as que apresentam maior movimento, devido à contração

diafragmática. Iniciado o bloqueio neuromuscular, a porção superior é a que apresenta maior deslocamento. Ocorre também um deslocamento do volume sanguíneo do tórax para o abdômen, o que contribui para uma maior pressão abdominal sobre o diafragma [28].

Reverter ou tratar atelectasias é possível no período intra e pós-operatório. Promover uma pressão transpulmonar aumentada e contínua, expandindo o pulmão e áreas colapsadas, é uma alternativa para diminuir as atelectasias [28]. Pode ser realizada pressão positiva intermitente enquanto o paciente está sob VM e quando o paciente já estiver extubado, exercícios de inspiração, espirometria incentivada e fisioterapia [28].

Foram descritos diversos métodos de recrutamento alveolar em que a manutenção de uma pressão contínua pode variar entre 35 a 50 cm H_2O durante 20 a 40 segundos [29]. Em um paciente saudável, a manutenção de uma pressão de 40 cmH_2O durante 15 segundos [30] após a CEC ou 30 a 45 mmHg por 20 segundos em pacientes hipoxêmicos com SDRA [31] foram efetivas para que ocorresse melhora dos parâmetros respiratórios.

Atelectasias e cirurgia cardíaca

A CC predispõe ao aparecimento de atelectasias em uma maior proporção quando comparada a outras cirurgias [18]. A anestesia geral diminui a CRF entre 20 a 30% e no caso da CC observa-se uma diminuição da CRF entre 40 e 50% nas primeiras 24 horas. Após a extubação [28], até 50% do pulmão encontra-se atelectasiado e este quadro permanece durante várias horas após a cirurgia [27].

Associação positiva entre "shunt" pulmonar, atelectasia e hipoxemia foi constatada em trabalhos prévios na CC [18].

Anestésicos e inflamação pulmonar

O isoflurano atenua a produção pulmonar de IL 1β e TNFα sistêmico em camundongos, em relação às IL6 e IL10, não foram observadas alterações [32].

O propofol oferece proteção ao miocárdio durante a isquemia-reperfusão pelas suas propriedades antioxidantes, mas isso não foi demonstrado em modelos animais de cirurgia cardíaca [26]. Relatos de benefícios em sua utilização em CC são conflitantes [26]. Aparentemente seus resultados protetores seriam mais evidentes somente com a utilização de doses clinicamente relevantes [26].

O fentanil é um opióide relacionado aos mediadores inflamatórios e à proteção miocárdica [26]. Ele reduz a reação inflamatória após a CEC e seu análogo reduz o efeito inotrópico negativo em miócitos de ratos causado pela reação inflamatória [26].

3.2 **Efeitos da ventilação mecânica sobre a função pulmonar**

A instituição da VM, embora necessária, não é desprovida de efeitos indesejáveis [4, 33].

Está bem estabelecido que o estresse mecânico regula positivamente a expressão de diversos genes, e que a deformação celular está diretamente implicada na transcrição de fatores imunomoduladores, incluindo fator nuclear kappa B, proteína ativadora-1 e proteína responsiva ligante AMPc [4].

As células alveolares estão adaptadas às deformações periódicas da respiração normal [4] e com a instituição da VM o surfactante é alterado [28]. A hiperventilação

leva a oscilações na área de superfície alveolar promovendo grandes dispersões, perda funcional e diminuição da quantidade total do surfactante [(4)].

O estiramento cíclico do alvéolo contribui para disfunção da barreira epitelial e tem como etiologia o "down regulation" da proteína p120-Catenin, envolvida na adesão celular [(34)].

O efeito deletério da VM no pulmão normal está associado principalmente aos altos picos de pressão de vias aéreas [(33, 35)]. Foi observado que moléculas lipossolúveis agem como um mediador patogênico; perfusatos de pulmões de ratos ventilados com alto volume corrente causaram disfunção epitelial alveolar em ratos ventilados com baixo volume corrente, o que contribui para confirmação da hipótese do biotrauma [(36)].

No caso do pulmão lesado, as forças atuantes durante a VM podem ser excessivas comparadas à ventilação espontânea e levar à lesão pulmonar pelo estiramento do citoesqueleto alveolar [(4)]. Adicionalmente, proteínas plasmáticas que chegam à luz alveolar devido ao rompimento da barreira contribuem para alteração da cinética e propriedades biofísicas do surfactante [(4)].

Uma vez instalada a SDRA leve, a VM pode agravar o quadro pelo recrutamento desrecrutamento cíclico que submete os alvéolos [(37)] e levar a progressão da SDRA leve para os níveis moderado e grave. O estiramento agudo e intenso do alvéolo juntamente com altas pressões das vias aéreas [(35)] contribuem para alterações do parênquima alveolar. Por outro lado, baixos volumes correntes estão associados a um progressivo desrecrutamento alveolar levando a atelectasias [(33, 38)].

A FiO_2, relacionada ao estresse oxidativo, é outro fator que contribui para injúria pulmonar durante a VM. Durante a hiperóxia, a matriz mitocondrial libera oxidantes ativados pela via intrínseca apoptótica (o que requer a ativação dos componentes da família de genes Bcl-2: BAX e BAK) intermediando a mortalidade por hiperóxia em camundongos. A superexpressão da superóxido dismutase II, que catalisa a conversão do superóxido ao peroxido de hidrogênio, que por sua vez é metabolizado em oxigênio e água pela catalase ou glutationa peroxidase na matriz mitocondrial, inibe a ativação do BAX e prolonga a sobrevivência de camundongos expostos à hiperóxia [(37)]. O estresse oxidativo também pode causar degradação de proteínas, mas os mecanismos ainda não foram totalmente elucidados [(37)].

Finalizando, a VM prolongada causa disfunção diafragmática induzida por inatividade mediada por uma proteína regulatória (ubiquitin) que leva à subsequente degradação das fibras musculares [(37)].

3.3 **Efeitos da toracotomia sobre a função pulmonar**

A toracotomia contribui para o aumento das atelectasias pulmonares. Animais submetidos à VM com toracotomia comparados a animais que foram submetidos à VM sem toracotomia apresentaram maior porcentagem de atelectasias [(18)].

A realização ou não de toracotomia e o tipo (para-esternal direita, mini esternotomia inferior, esternotomia convencional) também parecem influenciar a liberação de mediadores inflamatórios. Em um trabalho realizado por Hayashi et al.[(39)], em 2003, foi observado que nos 30 e 60 minutos iniciais após a CEC os níveis

séricos da IL6 foram significativamente menores no grupo que não foi submetido à esternotomia. Após 120 minutos, no entanto, não havia diferença entre os grupos. A IL8 sérica, por sua vez, aumentou em todos os grupos submetidos à CEC e a IL1β e o TNFα mantiveram seus níveis indetectáveis durante todo o experimento [39].

3.4 **Efeitos da circulação extracorpórea sobre a função pulmonar**

O efeito deletério da CEC e a subsequente reação inflamatória sistêmica que se segue à sua instalação ocorrem por diversos fatores associados à mesma: contato do sangue com a superfície não endotelizada do circuito, atrito mecânico durante o fluxo das células sanguíneas, isquemia-reperfusão tecidual, hipotensão, hipotermia, fluxo não pulsátil, hemodiluição relativa e administração de sangue e derivados [40].

A SIRS é induzida pelo contato do sangue com a superfície não endotelizada do circuito, o que leva à ativação do complemento, da cascata de coagulação e do sistema fibrinolítico. Durante a CEC, o tecido pulmonar fica dependente do fluxo não pulsátil das artérias brônquicas, caracterizando um mecanismo de isquemia – reperfusão, que consiste na oferta indevida de sangue arterial para o epitélio alveolar, contribuindo para a disfunção pulmonar pós CEC [41-45].

A isquemia pulmonar provoca "down regulation" da Na- K ATPase e liberação de cálcio do retículo endoplasmático nas células alveolares epiteliais; além disso, a hipóxia altera a integridade da barreira alvéolo-epitelial por promover, por sua vez, "down regulation" das proteínas de oclusão constituintes das junções [37].

Durante o início da reperfusão dos pulmões, há a retenção no leito vascular de leucócitos (e seus produtos) e plaquetas [10, 46].

Os neutrófilos são considerados os principais liberadores de reagentes derivados do oxigênio durante a CEC e também responsáveis pela produção de enzimas proteolíticas. Estes se acumulam nos miócitos cardíacos [26] e nos vasos pulmonares após o processo de isquemia-reperfusão [43].

A lesão causada pela isquemia-reperfusão atribui-se principalmente à ativação de leucócitos nos momentos iniciais da reperfusão. A disfunção pulmonar, por sua vez, também ocorre durante as primeiras fases da reperfusão e não durante a isquemia [47].

A disfunção pulmonar em cirurgia cardíaca com a utilização de CEC apresenta-se clinicamente de diversas maneiras. Ocorre o aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ($GAaO_2$), do "shunt" pulmonar, da RVP e diminuição da complacência pulmonar [47, 48].

Embora o coração e os pulmões sejam submetidos à isquemia, proteção somente é oferecida ao coração na forma de soluções de cardioplegia, e não há uma rotina de proteção estabelecida para o pulmão [48].

A exclusão da CEC na CC colabora com a diminuição da reação inflamatória, mas em relação à disfunção respiratória aparentemente não apresenta diferenças significativas [49].

3.4.1 **Os oxigenadores e circuitos de CEC**

Os estudos mais recentes têm observado os circuitos miniaturizados [50] e o revestimento com materiais biocompatíveis [51] para diminuição da reação inflamatória.

Circuitos revestidos com diferentes materiais biocompatíveis foram estudados: trillium, bioline (polipeptideo e heparina), fosforilcoline e polimetoxietilacrilato . E aparentemente as melhores respostas em relação à reação inflamatória foram com a utilização com os circuitos revestidos com heparina e com fosforilcoline [51].

Circuitos miniaturizados também foram estudados no intuito de diminuir os efeitos deletérios da CEC. Com a diminuição do circuito, há uma exposição menor do sangue à superfície não endotelizada. O circuito convencional de CEC é composto de uma cânula no átrio esquerdo para aspirar ao sangue desoxigenado, que drena para um reservatório, e em caso de drenagem do sangue no campo cirúrgico, este é aspirado e coletado em um reservatório. Neste caso, o sangue entra em contato com o ar e é considerado um circuito aberto. Após ser coletado, ele passa pelo oxigenador (membrana ou bolhas) com a ajuda de uma bomba de rolete ou centrífuga para garantir uma adequada pressão arterial e um filtro para remover bolhas de ar. Um trocador de calor é utilizado para devolver o sangue oxigenado para a aorta, na maioria das vezes [50].

O circuito miniaturizado difere em diversos pontos do convencional; em primeiro lugar, o reservatório é removido tornando o circuito fechado; como consequência, deve ser tomado cuidado com a entrada de ar na cânula venosa. Sem o reservatório, não há sangue para infundir prontamente e o sangue que está no campo

não pode ser aspirado. Sendo assim, procedimentos que necessitam ser realizados com o coração aberto e apresentam grande potencial de sangramento e necessidade de aspiração do campo são difíceis de ser realizados com circuitos miniaturizados. Foram então adaptados circuitos semifechados que apresentam um aspirador que somente é ativado quando em contato direto com o sangue (sucção optoelétrica), alguns centros utilizam um aspirador ligado a um "Cell Saver" e transfundem o sangue no final do procedimento [(50)].

O circuito miniaturizado necessita de um menor "prime", aproximadamente 480 – 900 mL versus 1400 - 1800 mL do circuito convencional. Menor "prime" resulta em menor hemodiluição e, portanto, em menor necessidade de transfusão sanguínea; a quantidade de heparina utilizada também é menor (150 a 200 UI/kg *versus* 300 UI/kg) [(50)].

Aparentemente, o circuito miniaturizado desencadeia uma menor resposta inflamatória miocárdica, já que a sucção do sangue que fica contido no miocárdio é responsabilizada também pela SIRS, e esta está associada à lesão miocárdica. Um trabalho realizado por Immer et al. [(52)], em 2007, dosou enzimas cardíacas em pacientes submetidos à cirurgia com circuitos normais ou miniaturizados e observou que a troponina I apresentou menores níveis nos pacientes submetidos ao circuito miniaturizado até 24 horas após a cirurgia. Outro autor, Skrabal et al. [(53)], em 2007, também comparou os dois tipos de circuito e encontrou níveis menores no pós-operatório de troponina T e creatinofosfoquinase fração MB (CKMB) nos pacientes submetidos ao circuito miniaturizado [(50)].

O estresse oxidativo, a IL6 e o TNFα em pacientes submetidos a circuitos miniaturizados apresentam uma menor resposta em comparação a circuitos convencionais após a cirurgia [50, 54].

3.4.2 **A circulação extracorpórea biventricular (CECBV)**

A manutenção da ventilação e perfusão, com exclusão do oxigenador de membranas durante a CEC, foi sugerida como mecanismo para diminuição da reação inflamatória. Drew e Anderson [55], em 1959, propuseram uma CEC bilateral com hipotermia e parada circulatória total como meio de diminuição dos efeitos deletérios da CEC. Richter et al. [13], em 2000, realizaram um estudo comparando a CEC convencional com a técnica de Drew e Anderson modificada. Um grupo foi submetido à CEC convencional com oxigenador de membranas e utilização de solução de cardioplegia, enquanto outro foi submetido a uma CEC biventricular em que o pulmão do paciente foi utilizado como oxigenador. Na avaliação da reação inflamatória, os pacientes submetidos à técnica de Drew e Anderson apresentaram menores níveis respectivamente de IL6 e de IL8, 4 e 2 horas após a CEC. A IL10 apresentou pico 30 minutos após a CEC e foi maior no grupo Drew e Anderson ($p<0,001$).

Outros autores também estudaram a técnica de CEC biventricular. Huang et al. [14], em 2007, compararam porcos submetidos à CEC convencional com outros que utilizaram o próprio pulmão como oxigenador através de um circuito bilateral de CEC. O anátomo patológico mostrou espessamento do septo interalveolar no grupo CEC convencional, além de edema intersticial e um maior infiltrado de

polimorfonucleares (PMN); por outro lado, a dosagem da IL6 não apresentou diferença entre os grupos e o TNFα foi menor no grupo experimental. A microscopia eletrônica confirmou o "swelling" de células epiteliais do tipo II e sinais de liberação de grânulos no grupo controle. Outro autor, Massoudy et al [11], em 2003, observou em humanos que a quantidade de água extravascular nos pulmões do grupo experimental foi menor que no grupo CEC convencional, apesar de o primeiro ter recebido maior "prime" e maior quantidade de transfusões sanguíneas. A IL8 dosada no átrio esquerdo, por sua vez, foi maior no grupo experimental quando comparada aos níveis do átrio direito. Em outro trabalho do mesmo autor [10], foi observado que as porcentagens de aumento da IL6 e IL8 foram maiores na veia pulmonar quando comparadas ao átrio direito no grupo submetido à CEC convencional, embora estatisticamente o valor absoluto não tenha sido significante. A expressão das moléculas de adesão CD11 e CD41 nas plaquetas e leucócitos no sangue colhido da veia pulmonar foi maior no grupo submetido à CEC convencional.

Mendler et al. [12], em 2000, também estudaram a técnica e observaram, em cães, menor quantidade de água extravascular, RVP e maior complacência pulmonar no grupo submetido à CEC biventricular. O número de leucócitos e plaquetas no sangue foi menor no grupo convencional, indicando que houve provável retenção dos mesmos nos pulmões.

3.5 **Avaliação da resposta inflamatória pulmonar e sistêmica em cirurgia cardíaca**

A resposta inflamatória em CC ocorre de maneira global com ativação das cascatas humoral e celular, incluindo a ativação do complemento, sistema fibrinolítico, liberação de endotoxinas, produção de citocinas, ativação endotelial (com a expressão de moléculas de adesão de leucócitos), ativação de leucócitos e plaquetas, produção de radicais livres de oxigênio, óxido nítrico, derivados do ácido araquidônico e enzimas proteolíticas, além da liberação de ILs [56]. O estudo das ILs é uma forma de se estudar a reação inflamatória em CC.

3.5.1 **Interleucinas**

As ILs são mediadores endógenos da resposta inflamatória e fazem parte das interações imuno-endócrinas. Elas são polipeptídios ou glicopeptídeos com peso molecular entre 5 a 70 kDa e são produzidas por diversas células, mas em sua maior parte por macrófagos e monócitos [57].

Durante a circulação extracorpórea, estudos demonstraram a participação mais expressiva das ILs: 6, 8, 1, 10 e TNF-alfa [57].

As citocinas IL6 e IL8 estariam presentes na fase aguda da reperfusão, enquanto a IL1β e o TNF α apareceriam na fase mais tardia, quando a inflamação assumiria um caráter mais grave [58].

As citocinas têm sua atuação na ativação de neutrófilos e posterior adesão à superfície do endotélio pulmonar [59], onde se inicia o processo de alteração da integridade da arquitetura broncoalveolar, levando a atelectasias no pós-operatório.

- **Interleucina 6:** é produzida por vários tipos de células ativadas (linfócitos B e T, macrófagos, fibroblastos, células endoteliais e células tumorais), é envolvida na modulação da resposta de fase aguda e na ativação e diferenciação de células T. É a citocina cujos níveis séricos melhor se relacionam com o prognóstico na sepse [(60)], possui ações pró- inflamatórias e anti-inflamatórias, estimula a liberação de proteínas inflamatórias hepáticas e está envolvida no efeito isquemia - reperfusão mediada por neutrófilos. Induz a liberação de glicocorticoides e suprime a ação da IL1 e do TNF alfa [(57)].

Ela também regula a resposta imune e hematopoese, e vários estudos demonstraram que inicia e controla a síntese de reagentes de fase aguda como fibrinogênio, haptoglobina, amióide p sérico e proteína C reativa [(57)].

A IL6 é a principal citocina liberada após diferentes tipos de cirurgia, incluindo cirurgia cardíaca, e tem seu pico poucas horas após a CEC e queda gradual nas 24 horas seguintes. Durante a isquemia-reperfusão miocárdica os miócitos são também locais de produção de IL6 [(26)]. A IL6 causa diminuição do inotropismo cardíaco e "atordoamento" miocárdico e se relaciona diretamente com o grau de injúria miocárdica [(26, 57)].

No pós-operatório de CC, em um estudo realizado por Armin Sablotzki et al. [(60)], em 2002, foi encontrado um nível maior de IL6 desde o primeiro pós-operatório até o quarto dia nos pacientes com IMO.

Hidrocortisona parece influenciar os níveis de IL6 após a CC [(61)].

A utilização de circuitos miniaturizados apresentaram resultados controversos em relação à IL6 sérica; uns observaram diminuição em comparação com o circuito

convencional [52, 54] e outros não observaram diferenças entre os grupos [62]. Em ratos submetidos à CEC com oxigenadores de tamanho adequado ou maiores do que o indicado, não foi observada diferença na dosagem IL6 sérica, ambos os grupos apresentaram aumento da IL6 no final e 2 horas após a CEC quando comparados a animais do controle [63].

- **Interleucina 8:** A Interleucina 8 é uma citocina quimiotática e ativadora de neutrófilos. É produzida por uma grande variedade de células: linfócitos T, "natural killer", células endoteliais, neutrófilos e monócitos [60]. É reconhecida como importante mediador de disfunção de órgãos devido ao seu papel no recrutamento e ativação de leucócito observado na SDRA [64]. *In vitro,* observa-se a produção de IL8 por estímulo da IL1 e TNF. Sua produção está aumentada nos pulmões quando submetidos à hipóxia- hiperóxia [59]. Corações submetidos a períodos isquêmicos também produzem IL8, que age como potente estimulante para o "up regulation" de moléculas de adesão [26].

Devido à produção e liberação de elastase dos granulócitos e "up regulation" dos receptores de adesão CD11b/CD18, a IL8 pode levar ao acometimento cardíaco e pulmonar [65].

No trabalho realizado com 30 pacientes por Ohata et al.[62], em 2007, não foram observadas diferenças no nível sérico de IL8 entre o circuito convencional e o circuito miniaturizado de CEC: ambos aumentaram. Houve uma tendência em favor do circuito miniaturizado no primeiro dia de pós-operatório.

Em pacientes com SIRS ou IMO, no pós-operatório de CC, Armin Sablotzki et al.[60], em 2002, encontraram um nível maior de IL8 desde o primeiro pós-operatório até o quarto dia nos pacientes com IMO. Ela também se relacionou com o acometimento da função pulmonar em nove de doze pacientes com IMO.

- **Interleucina 10:** A Interleucina 10 é uma citocina anti-inflamatória potente e age reduzindo a adesão de neutrófilos às células endoteliais ativadas [64]. É produzida por linfócitos T "helper", monócitos, células B e células de Kupffer. Possui uma função reguladora nas células mononucleares e células do tecido conectivo. Estimula o receptor antagonista da IL1 (IL1 ra), e suprime a síntese de IL6 e IL8 pelas células T [57]. O coração também é fonte de produção de IL10 [26].

Doses de estresse de hidrocortisona administrada em pacientes submetidos à CEC causam aumento na IL10 até 4 horas após o final da CEC [61].

CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 **Projeto de pesquisa**

O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (projeto de pesquisa SDC**. 2258/03/052**), pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa- CAPPesq (protocolo de pesquisa 396/03) e recebeu auxílio à pesquisa do Conselho Nacional de Pesquisa (Processo Individual número: 478485/2004-2).

4.2 **Casuística**

A coleta de dados realizou-se entre 26 de abril de 2006 a 08 de outubro de 2008 no Laboratório de Investigações Médicas 8. Foram estudados, no total, 35 animais machos de 3 a 4 meses de idade, resultantes do cruzamento da raça Landrace com Large White, com peso variando entre 36 Kg e 47,3Kg, provenientes de criadouro referenciado. Os animais permaneceram em jejum de alimentos sólidos durante 12horas, com livre acesso a água. Cinco animais foram estudados como pilotos para definição do modelo experimental.

Foram incluídos no estudo 27 animais. Três animais foram excluídos do estudo devido à ocorrência de um caso de fibrilação ventricular durante a manipulação cirúrgica, um caso de "rash" cutâneo no início do procedimento e um caso de instabilidade hemodinâmica com necessidade de uso de norepinefrina.

4.2.1 **Análise estatística**

O tamanho da amostra foi calculado após realização de cinco pilotos, utilizando-se teste monocaudal, considerando como desfecho principal o aumento do infiltrado de polimorfonucleares no tecido pulmonar (realizado teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e assumida como uma variável gaussiana). Para uma diferença de 40%, o erro tipo I (α) foi assumido de 0,05 e um erro tipo II (β) de 0,20, obtendo, portanto, um poder ($1-\beta$) de 0,80. O número de integrantes encontrado para cada grupo foi de oito animais.

Possíveis perdas foram consideradas e foi decidido usar 10 animais nos grupos submetidos à CEC e oito animais no grupo Controle.

Os valores foram expressos em média ± desvio padrão da média (DP). O número de PMN, edema, temperatura, parâmetros respiratórios e hemodinâmicos, ILs séricas e do LBA foram submetidos a análises de variâncias com medidas repetidas (ANOVA) de dois fatores e, posteriormente, teste Tukey. Diferenças no hematócrito (Ht), resistência vascular sistêmica indexada (RVSI), resistência vascular pulmonar indexada (RVPI), índice cardíaco (IC) e entre as ILs foram analisados também ao longo do tempo utilizando técnica de contraste.

O peso, superfície corpórea (SC) e balanço hídrico foram descritos segundo grupos e comparados entre os grupos com uso de ANOVA com um fator.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

As análises estatísticas foram realizadas usando o programa estatístico SAS (SAS Institute inc., Cary, NC, EUA).

4.3 Métodos

4.3.1 Preparo dos animais

Os animais foram tratados respeitando-se as normas éticas para experimentos em animais. Foram previamente submetidos ao exame clínico completo, excluindo-se os portadores de anomalias evidentes que interferissem no andamento do estudo.

4.3.2 Procedimento experimental

Após admissão à sala de experimentos, os animais foram sedados com cetamina 5 mg/kg, associada a midazolam 0,25 mg/kg pela via intramuscular. Uma vez estabelecido o acesso venoso na veia marginal na orelha com cateter de calibre 20G (abbocath t plus – abbott, São Paulo, Brasil), realizou-se a indução anestésica que consistiu na aplicação de propofol 3 a 5 mg/kg.

A manutenção da anestesia balanceada foi realizada por infusão de fentanil 3*µg*/kg/h (e doses adicionais de 100µg, se necessário), pancurônio 5 *ug*/kg/min e isoflurano em concentração alveolar mínima de 1,2 a 1,5% em assistência ventilatória com FiO_2=0,6 a 0,7. A infusão de líquidos foi feita com ringer lactato: 8 ml/kg/h.

Os animais foram monitorados com oxímetro de pulso posicionado na língua e analisador de gases que forneceram de forma contínua a concentração de oxigênio e dióxido de carbono da mistura de gases inspirados e expirados.

Após a indução e intubação traqueal com sonda de diâmetro apropriado (7,5 ou 8,0) realizou-se a traqueostomia (para coleta do LBA através do broncofibroscópio).

A artéria femoral foi dissecada e canulada para obtenção de curva de pressão arterial invasiva e amostras sanguíneas para dosagem de ILs e gasometrias arteriais.

A veia jugular interna esquerda foi cateterizada para obtenção de curva de pressão venosa central (PVC) e de artéria pulmonar (cateter de Swan-Ganz 7,5 F - Swan-Ganz thermodilution catheter model 131HF7-Baxter Healthcare Coorporation, CA, USA). Foi realizada uma cistostomia para monitorização contínua da diurese.

A ventilação mecânica foi realizada com aparelho de anestesia Primus (Dräger, Lubeck, Alemanha) em circuito valvular com reinalação e absorvedor de CO_2, com os seguintes parâmetros: volume controlado 10 mL/kg, pressão expiratória final (PEEP) de 5 cm H_2O e limite de pressão inspiratória de 30 cm H_2O. A frequência respiratória foi mantida entre 15 a 20 ciclos por minuto, determinada para obtenção do dióxido de carbono exalado ($ETCO_2$) entre 35 e 45 mmHg (Criticare analisador de gases anestésicos e capnógrafo, Criticare Systems INC, EUA).

Foi padronizada a realização de recrutamento alveolar, quinze minutos antes da coleta dos dados hemodinâmicos e gasosos. Os animais foram submetidos ao recrutamento alveolar [29] por meio de ventilação manual, mantendo um pico de pressão de vias aéreas de 30 cm H_2O, durante 30 segundos[29].

Após a toracotomia (basal), os animais foram submetidos à coleta de sangue (para parâmetros gasométricos e para dosagem de ILs) e do LBA. A seguir, foram divididos aleatoriamente em três grupos:

- **grupo Controle (C) :** realização de toracotomia e manutenção da ventilação mecânica, sem instalação de CEC.

- **grupo CEC convencional (CECC):** sem ventilação mecânica e ausência de perfusão de artérias pulmonares durante a CEC, com utilização do oxigenador de membranas.
- **grupo CEC biventricular (CECBV):** manutenção da ventilação mecânica e perfusão das artérias pulmonares durante a CEC e sem uso do oxigenador de membranas.

A CEC foi mantida por um período de 90 minutos, com observação dos animais pelo mesmo período após a CEC.

No grupo CECBV, a ventilação mecânica foi mantida nos mesmos parâmetros anteriores ao início da CEC; não houve necessidade de ajuste da ventilação em nenhum animal.

Após a saída de CEC (após a CEC), foi coletada outra amostra de sangue e foram realizadas medidas hemodinâmicas. Após 90 minutos de saída de CEC (90 min. após a CEC), foram repetidas a coleta de sangue, LBA e dos parâmetros hemodinâmicos.

O balanço hídrico foi calculado ao final do experimento da seguinte forma:

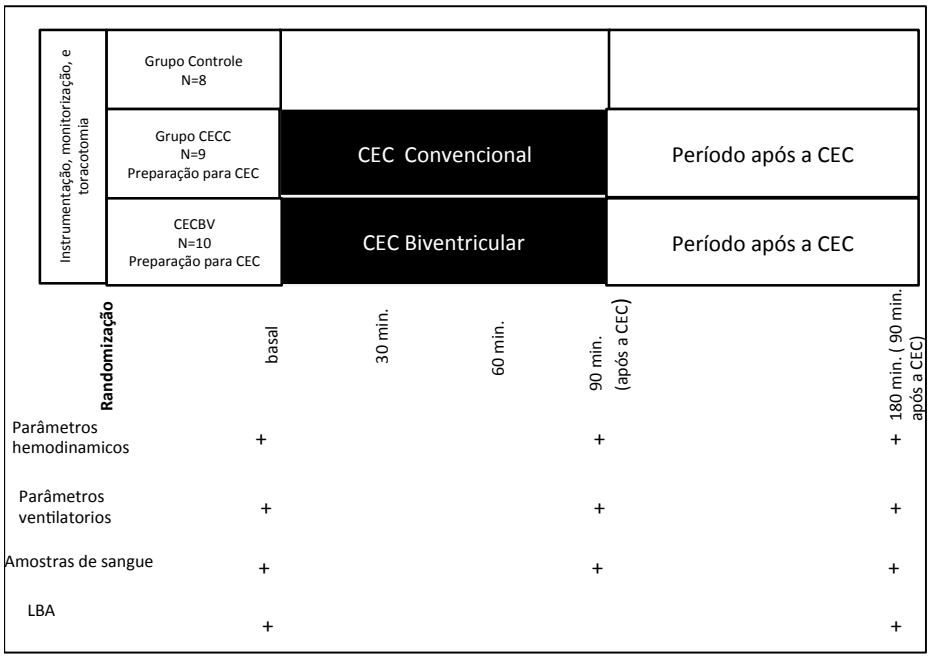
Balanço hídrico = (total de cristaloide administrado endovenoso + "prime") – diurese

O pulmão esquerdo foi retirado e foram colhidas amostras pulmonares das regiões ventral (não dependente) e dorsal (dependente) para posterior análise anatomopatológica.

O sangue colhido do cateter arterial (5 mL) foi centrifugado no final do experimento e o sobrenadante foi congelado a -70 °C para dosagem posterior de ILs.

Os animais foram eutanasiados com 20 mL de cloreto de potássio 19,1% ao final do experimento.

Figura 1 Delineamento experimental:



CEC- circulação extracorpórea; LBA- lavado broncoalveolar

4.3.3 **Técnica de instalação da circulação extracorpórea convencional e Biventricular**

Circulação extracorpórea convencional (CECC)

Após indução anestésica, os animais foram posicionados em decúbito dorsal horizontal e realizada a toracotomia mediana. Foi então iniciado o procedimento de instalação da CEC convencional: abertura do pericárdio, confecção de bolsas para instalação das cânulas de CEC em aorta e átrio direito, heparina intravenosa na dose de 500 UI/kg.

O perfusato foi preenchido com 1200 mL de ringer lactato, 250 mL de manitol 10% e 10.000 UI de heparina e o fluxo mantido entre 2.2 a 2.4 L/min/m^2.

Na CEC, foram utilizados uma bomba de rolete (ECOBEC- Braile Biomédica, SJRP, SP, Brasil), oxigenador de membrana pediátrico (Braile Biomédica, SJRP, SP, Brasil), reservatório venoso, hemoconcentrador e circuitos pediátricos.

Os dois grupos submetidos à CEC foram mantidos em normotermia 38 a 36 ºC com manutenção dos batimentos cardíacos, não foi utilizada solução de cardioplegia.

Ambos os grupos receberam 500 UI/kg de heparina no início da CEC e uma dose adicional de 150 UI/kg foi administrada após 30 e 60 minutos. Protamina na dose adequada foi administrada no final da CEC.

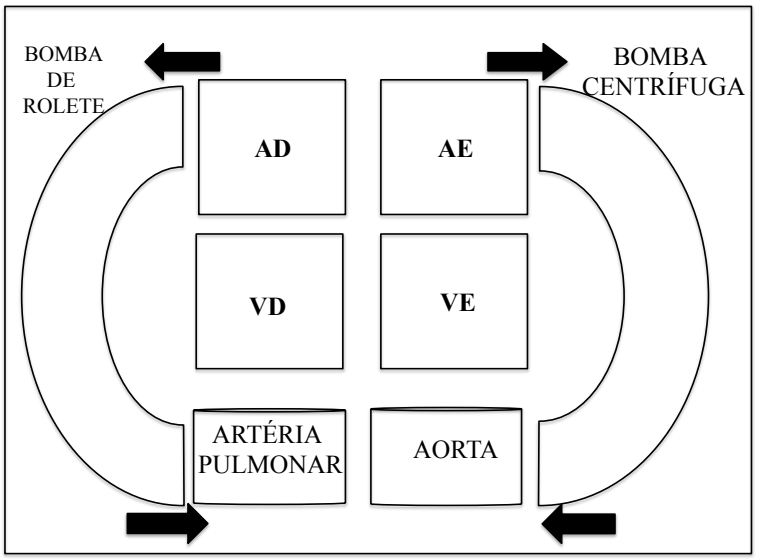
Circulação extracorpórea biventricular - técnica de perfusão das artérias pulmonares

Consiste na instalação de um circuito de circulação extracorpórea bilateral de suporte circulatório usando o pulmão do paciente como oxigenador, excluindo o oxigenador de membrana.

Após abertura do pericárdio, foi realizada confecção de bolsas na aorta, átrio direito, artéria pulmonar e átrio esquerdo. Foi canulada primeiramente a aorta e o átrio esquerdo, que fizeram parte do circuito da bomba centrífuga (bio medicus 520 D- medtronic, Eden Prairie MN) com sensor de fluxo presente. O circuito da bomba centrífuga foi preenchido com 800 mL de ringer lactato. A seguir, foi canulada a artéria pulmonar e o átrio direito, que fizeram parte do circuito da bomba de rolete (ECOBEC- Braile Biomédica, SJRP, SP, Brasil), preenchido similarmente ao grupo anterior 1200 mL de ringer lactato, 250 mL de manitol 10% e 10.000 UI de heparina.

As duas assistências circulatórias iniciaram-se ao mesmo tempo, sendo que a bomba centrífuga manteve o mesmo fluxo estimado para a bomba de rolete .

Figura 2 Esquematização da CEC biventricular



AD- átrio direito; VD- ventrículo direito; AE - átrio esquerdo; VE ventrículo esquerdo; setas indicam direção do fluxo de sangue

4.3.4 **Avaliação hemodinâmica**

Foram aferidos no decorrer do procedimento: pressão arterial média (PAM), PVC, pressão de artéria pulmonar média (PAPmed), pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP). O DC foi medido pelo método de termodiluição, utilizando computador de DC (viridia Model 885 – Hewlett Pakard). A medida do débito cardíaco foi realizada por meio da injeção de 10 ml de solução glicosada a 5%, repetida por três vezes e seu valor médio foi considerado.

O IC foi calculado a partir da seguinte fórmula:

IC = DC/SC

Sendo:

DC = débito cardíaco

SC = superfície corpórea

Para cálculo da superfície corpórea empregou-se a seguinte fórmula (66):

SC = k x peso corporal $^{2/3}$, onde k= 0.09

A RVSI foi calculada a partir da seguinte fórmula:

RVSI = 80 x (PAM – PVC) / IC

Sendo:

PAM = pressão arterial média

PVC = pressão venosa central

IC = índice cardíaco

A RVPI foi calculada a partir da seguinte fórmula:

RVPI = 80 x (PAPmed – POAP) / IC

Sendo:

PAPmed = pressão de artéria pulmonar média

POAP = pressão de oclusão de artéria pulmonar

IC = índice cardíaco

O trabalho sistólico do ventrículo esquerdo indexado (TSVEI) foi calculado a partir da seguinte fórmula:

TSVEI = VSI x (PAM- POAP) x 0.0136

Sendo:

VSI = volume sistólico indexado

PAM = pressão arterial média

POAP = pressão de oclusão de artéria pulmonar

O VSI foi calculado a partir da seguinte fórmula:

VSI = IC / frequência cardíaca x 1000

Sendo:

IC = índice cardíaco

O trabalho sistólico do ventrículo direito indexado (TSVDI) foi calculado a partir da seguinte fórmula:

TSVDI = VSI x (PAPmed – PVC) x 0,0136

Sendo:

VSI = volume sistólico indexado

PAPmed = pressão de artéria pulmonar média

PVC = pressão venosa central

4.3.5 **Avaliação da mecânica respiratória**

Os valores da pressão positiva expiratória final (PEEP), volume corrente expirado, frequência respiratória, pressão de pico, pressão de platô e pressão média das vias aéreas foram coletados.

A complacência estática (C_{stat}) e a complacência dinâmica (C_{din}) foram calculadas respectivamente do seguinte modo:

C_{stat} (mL/cm H_2O) = volume corrente / (pressão de platô – PEEP)

C_{din} (mL/cm H_2O) = Volume corrente/ (pressão de pico- PEEP)

4.3.6 **Avaliação dos parâmetros metabólicos e da oxigenação sanguínea**

Amostras sanguíneas foram obtidas do catéter de artéria femoral e do catéter de artéria pulmonar para dosagem de hemoglobina, hematócrito e análise dos gases sanguíneos. As gasometrias arteriais e venosas foram analisadas no hemogasímetro ABL Radiometer 90 (Copenhagen, Dinamarca), e foram obtidos os valores de pressão arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$), hemoglobina (Hb), pressão venosa de oxigênio (PvO_2), PaO_2, saturação arterial (SaO_2) e venosa (SvO_2) de oxigênio.

A partir das dosagens dos parâmetros laboratoriais e dos valores das pressões parciais dos gases inspirados, foram obtidos os cálculos dos seguintes parâmetros:

PaO_2/FiO_2

Obtido diretamente pela relação entre:

PaO_2/FiO_2

$GAaO_2$

Calculado através da seguinte fórmula:

$GAaO_2 = PAO_2 - PaO_2$

Sendo:

PAO_2 = pressão alveolar de oxigênio

PaO_2 = pressão arterial de oxigênio

A PAO_2 foi calculada pela fórmula

$PAO_2 = \{(PB - PH_2O) \times FiO_2\} - PaCO_2$

Sendo:

PB = pressão barométrica

PH_2O = pressão de vapor de água

FiO_2 = fração inspirada de oxigênio

$PaCO_2$ = pressão arterial de dióxido de carbono

"Shunt" pulmonar

Foi calculado através da seguinte fórmula:

"Shunt" pulmonar = $(CcO2 - CaO_2) / (CcO_2 - CvO_2)$

Sendo:

CcO_2 = conteúdo capilar de oxigênio

CaO_2 = conteúdo arterial de oxigênio

CvO_2 = conteúdo venoso de oxigênio

O conteúdo capilar de oxigênio é calculado pela seguinte fórmula:

$$\mathbf{CcO_2 = (Hb \times 1{,}34) + (PAO_2 \times 0{,}0031)}$$

Sendo:

Hb = hemoglobina

PAO_2 = pressão alveolar de oxigênio

O conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) foi calculado pela seguinte fórmula:

$$\mathbf{CaO_2 = (1{,}34 \times Hb \times SaO_2/100) + (PaO_2 \times 0{,}0031)}$$

Sendo:

Hb = hemoglobina

SaO_2 = saturação arterial de oxigênio

PaO_2 = pressão arterial de oxigênio

O conteúdo venoso de oxigênio (CvO_2) foi calculado pela seguinte fórmula:

$$\mathbf{CvO_2 = (1{,}34 \times Hb \times SvO_2/100) + (PvO_2 \times 0{,}0031)}$$

Sendo:

Hb = hemoglobina

SvO_2 = saturação venosa de oxigênio

PvO_2 = pressão venosa de oxigênio

4.3.7 **Avaliação das interleucinas séricas**

O sangue foi colhido do catéter arterial (5 ml) após a toracotomia (basal), após a CEC e 90 minutos após a CEC e foi centrifugado no final do experimento em centrífuga refrigerada a 4°C na velocidade de 1500 rotações por minuto (rpm) por 10 minutos. O sobrenadante foi congelado a -70 ºC para dosagem posterior de ILs.

As citocinas foram analisadas com kits específicos para suínos (R&D Systems, Inc., Minneapolis USA), para: interleucina (IL) -10, IL-6 e IL-8 pelo método "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" (ELISA).

4.3.8 **Avaliação das Interleucinas no Lavado Broncoalveolar**

Técnica de coleta do LBA

Foram coletadas 2 amostras de LBA de cada animal, tendo sido a primeira no momento basal (logo após a realização de traqueostomia e da toracotomia), e a segunda 90 minutos após a CEC.

Foi padronizado colher as amostras do LBA sempre do lobo superior direito dos animais, o qual anatomicamente possui um brônquio acessório que emerge antes da carina e apresenta logo a seguir duas ramificações. Foi tomado o cuidado de não realizar o procedimento no mesmo brônquio.

Foi utilizado um aparelho de broncofibroscopia (Pentax- FB-15bs), com 4,8 mm de diâmetro e 2 mm de canal. Durante o procedimento, a ventilação do animal foi mantida. Foram utilizados 60 ml de NaCl 0,9 %, divididos em três alíquotas de 20 mL.

Após a infusão pelo canal do broncofibroscópio de 20 mL de salina, o LBA foi aspirado lentamente com a mesma seringa. As amostras foram armazenadas em tubos de polietileno para evitar a aderência de macrófagos na parede do frasco. Após a coleta das amostras de cada animal, os tubos foram levados para processamento laboratorial.

Após a centrifugação do material do LBA na velocidade de 1.500 rpm em temperatura de 4 °C por 10 minutos, realizou- se a coleta de 2 ml de sobrenadante e congelamento em -70 °C para dosagem posterior de ILs.

O soro congelado a – 70 °C do LBA foi analisado com kits específicos para suínos (R&D Systems, Inc., Minneapolis USA), para: IL-10, IL-6 e IL-8 pelo método ELISA.

A uréia foi dosada no soro e no LBA e a dosagem das ILs foram ajustadas (67).

4.3.9 **Estudo anatomopatológico do tecido pulmonar**

No final do experimento, os pulmões esquerdos foram clampeados com uma pressão positiva de 20 cm H_2O e retiradas amostras de tecido da região ventral e dorsal.

Microscopia de luz

Fragmentos do pulmão foram fixados em paraformaldeído 4% em tampão fosfato pH 7,0, por 24 horas, desidratados em gradiente alcoólico (70º a 100º), diafanizados em xilol e emblocados em parafina; foram obtidos cortes de 5µm (micrótomo Leica RM2065) para a realização de estudos morfológicos e morfométricos.

Coloração:

Procedimento técnico: os cortes histológicos foram desparafinados em xilol, hidratados em gradiente alcoólico (100º a 70º) e água e corados durante 2 minutos pela hematoxilina de Harris. Os cortes foram então lavados em água corrente e contra-corados com eosina durante quinze minutos; a seguir, foram lavados em água corrente, desidratados em gradiente alcoólico (95º e 100º), diafanizados em xilol e montados com lamínula para análise microscópica.

Análise Morfométrica

Foram avaliados morfometricamente fragmentos de pulmão provenientes de animais dos grupos CECC, CECBV e do grupo Controle. Foram utilizados os preparados histológicos corados pelo método da hematoxilina-eosina. O estudo foi realizado com auxílio do programa de análises de imagens digitais Image Pro-Plus (Media Cybernetics, USA) acoplado a um microscópio de luz Nikon Opitphot.

A área ocupada por parênquima, edema e o número de polimorfonucleares foram avaliados quantitativamente. Em cada corte histológico foram obtidas imagens digitais de 10 campos aleatórios percorrendo toda a extensão do tecido pulmonar representada evitando-se a área de brônquios e vasos, através do programa Image Pro-Plus com auxílio do microscópio de luz com aumento de 400 vezes (objetiva 40x e ocular 10x). Para a análise, utilizou-se um sistema-teste de 225 pontos com uma área por ponto de $7{,}2 \times 10^4\ \mu m^2$

Determinou-se a quantidade de pontos sobrepostos sobre parênquima, edema e o número de polimorfonucleares, obtendo-se, assim, a área de parênquima, edema

(número de pontos incidentes multiplicado pela área do ponto); assim, a fração de área ocupada por edema pode ser calculada pela relação:

Fração de área de edema = área de edema / área do parênquima

Os polimorfonucleares foram contados em todos os campos estudados e a razão pode ser calculada pela relação:

Razão do número de polimorfonucleares pela área de parênquima = número de polimorfonucleares / área de parênquima

4.3.10 **Microscopia Eletrônica**

Um fragmento de pulmão da região ventral de dois animais de cada grupo foi fixado em frascos com glutaraldeído a 2% por 2 horas, e então foram lavados e tratados pelo teróxido de ósmio, seguido de nova lavagem e colocação de acetato de uranila. O glutaraldeído fixa as proteínas, o tetróxido de ósmio fixa principalmente lipídeos, enquanto o acetato de uranila reduz a extração de ácidos nucleicos, fosfolipídios, proteínas.

Após as lavagens, foram realizadas a desidratação, a inclusão e o corte do material (espessura 300 nanômetros corte semifino)

RESULTADOS

Os resultados apresentados referem-se aos 27 animais avaliados, sendo 8 do grupo Controle, 9 do grupo CECC e 10 do grupo CECBV. Os dados individuais encontram-se no apêndice.

5.1 **Avaliação geral**

5.1.1 **Caracterização da amostra**

Os dados são referentes às médias e desvios-padrão de peso e superfície corpórea dos animais dos grupos: Controle, CECC e CECBV. A comparação estatística entre os grupos encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1- Resultados descritivos do peso e superfície corpórea

	Controle	**CECC**	**CECBV**	**p**
N	8	9	10	
Peso (kg)	41,0 ±3,1	41,2 ±3,1	41,3 ±4,3	p = 0,98
SC (m^2)	1,07 ±0,05	1,07 ±0,05	1,07 ±0,07	p = 0,97

SC- área de superfície corporal

5.1.2 **Hematócrito**

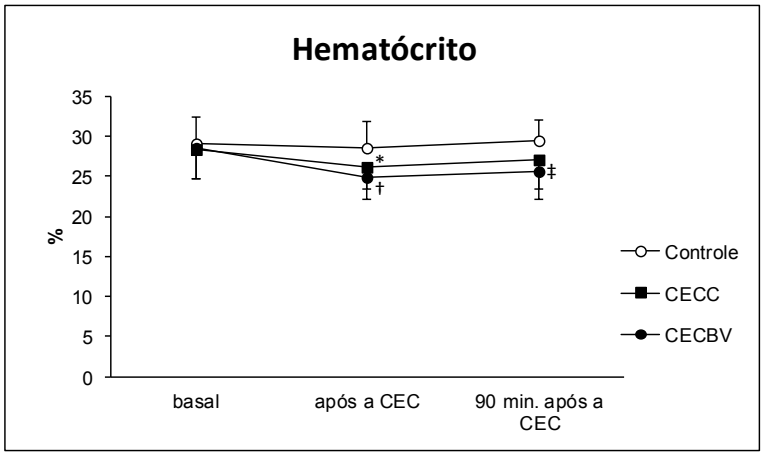
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão do hematócrito, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 2 e na Figura 3 abaixo:

Tabela 2- Hematócrito (média ± DP)

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
Controle	29 ±3	29 ±4[1]	30 ±3[2]
CECC	28 ±4	26 ±3[3]	27 ±4
CECBV	29 ±2	25 ±3[4]	26 ±2[5]

[1]p=0,001 diferença significativa Controle *versus* grupos CECC e CECBV (comparados conjuntamente)
[2]p<0,001 diferença significativa Controle *versus* grupos CECC e CECBV (comparados conjuntamente)
[3]p=0,046 diferença significativa *versus* basal
[4]p<0,001 diferença significativa *versus* basal
[5]p<0,001 diferença significativa *versus* após a CEC

Figura 3. Representação gráfica do hematócrito ao longo do tempo (média ± DP)



*p=0,046 diferença significativa *versus* basal
†p<0,001 diferença significativa *versus* basal
‡p<0,001 diferença significativa *versus* após a CEC

Análise estatística

ANOVA	**P**
entre grupos	0,109
entre momentos	**<0,001**
interação grupo x momento	**0,004**

5.1.3 **Temperatura**

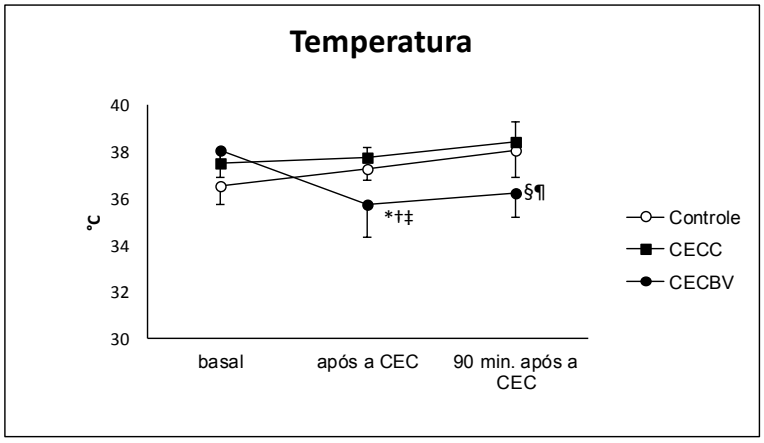
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da temperatura, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 3 e na Figura 4 abaixo:

Tabela 3. Temperatura (média ± DP)

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
Controle	37,8 ±0,8	38,2 ±0,5	38,6 ±1,2
CECC	37,8 ±0,6	37,8 ±0,4	37,9 ±0,8
CECBV	38,3 ±1,1	36,0 ±1,4[1,2,3]	36,6 ±1,0[4,5]

[1]p<0,001 diferença significativa *versus* basal
[2]p<0,001 diferença significativa *versus* grupo Controle
[3]p=0,003 diferença significativa versus grupo CECC
[4]p=0,003 diferença significativa *versus* basal
[5]p=0,005 diferença significativa *versus* grupo Controle

Figura 4. Representação gráfica da temperatura ao longo do tempo (média ± DP)



*p<0,001 diferença significativa *versus* basal
†p<0,001 diferença significativa *versus* grupo Controle
‡p=0,003 diferença significativa versus grupo CECC
§p=0,003 diferença significativa *versus* basal
¶p=0,005 diferença significativa *versus* grupo Controle

Análise estatística:

ANOVA	**P**
entre grupos	**0,002**
entre momentos	**<0,001**
interação grupo x momento	**<0,001**

5.1.4 **Diurese**

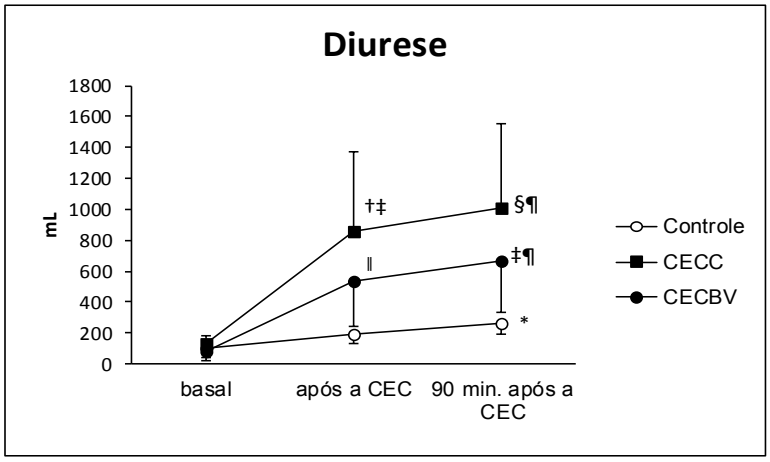
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da diurese, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 4 e na Figura 5 abaixo:

Tabela 4. Diurese (média ± DP)

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
Controle	98 ±62	191 ±61	268 ±80[1]
CECC	128 ±59	859 ±514[2,3]	1008 ±543[4,5]
CECBV	80 ±56	538 ±298[6]	662 ±329[3,5]

[1]p=0,003 diferença significativa *versus* após a CEC
[2]p = 0,015 diferença significativa *versus* grupo Controle
[3] p<0,001 diferença significativa *versus* basal
[4]p=0,011 diferença significativa *versus* grupo Controle
[5]p < 0,001 diferença significativa *versus* após a CEC
[6]p=0,004 diferença significativa *versus* basal

Figura 5. Representação gráfica da diurese ao longo do tempo (média ± DP)



[*] p=0,003 diferença significativa *versus* após a CEC
[†] p = 0,015 diferença significativa *versus* grupo Controle
[‡] p<0,001 diferença significativa *versus* basal
[§] p=0,011 diferença significativa *versus* grupo Controle
[¶] p < 0,001 diferença significativa *versus* após a CEC
[‖]p=0,004 diferença significativa *versus* basal

Análise estatística:

ANOVA	P
entre grupos	**0,003**
entre momentos	**<0,001**
interação grupo x momento	**0,007**

5.1.5 **Balanço hídrico**

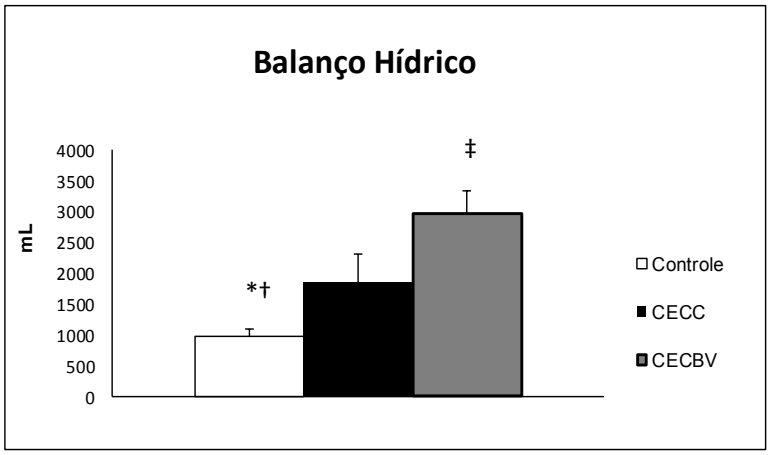
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão do balanço hídrico, segundo os grupos, encontram-se na Tabela 5 e na Figura 6 abaixo:

Tabela 5. Balanço hídrico (média ± DP)

	90 min. após a CEC
Controle	979 ±113[1,2]
CECC	1843 ±478
CECBV	2960 ±381[3]

[1] p < 0,001 diferença significativa *versus* grupo CECC
[2] p < 0,001 diferença significativa *versus* grupo CECBV
[3] p < 0,001 diferença significativa *versus* grupo CECC

Figura 6. Representação gráfica do balanço hídrico (média ± DP)



[*] p < 0,001 diferença significativa *versus* grupo CECC
[†] p < 0,001 diferença significativa *versus* grupo CECBV
[‡] p < 0,001 diferença significativa *versus* grupo CECC

Análise estatística:

ANOVA	**P**
entre grupos	**<0,001**

5.2 Dados hemodinâmicos

5.2.1 Pressão Arterial Média (PAM)

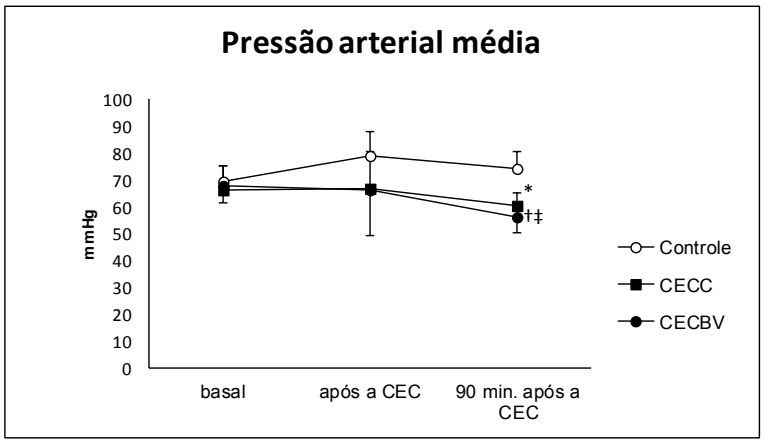
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da PAM, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 6 e na Figura 7 abaixo:

Tabela 6 - Pressão arterial média (média ± DP)

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
Controle	69,4 ±5,8	78,9 ±9,0	74,1 ±6,6
CECC	66,0 ±9,1	66,6 ±13,8	60,6 ±4,7[1]
CECBV	67,8 ±6,3	66,0 ±16,8	56,1 ±5,9[2,3]

[1]p=0,001 diferença significativa *versus* grupo Controle
[2]p<0,001 diferença significativa *versus* grupo Controle
[3]p=0,008 diferença significativa *versus* basal

Figura 7. Representação gráfica da PAM ao longo do tempo (média ± DP)



*p=0,001 diferença significativa *versus* grupo Controle
†p<0,001 diferença significativa *versus* grupo Controle
‡p=0,008 diferença significativa *versus* basal

Análise estatística:

ANOVA	P
entre grupos	**0,001**
entre momentos	**0,001**
interação grupo x momento	**0,008**

5.2.2 **Pressão venosa central (PVC)**

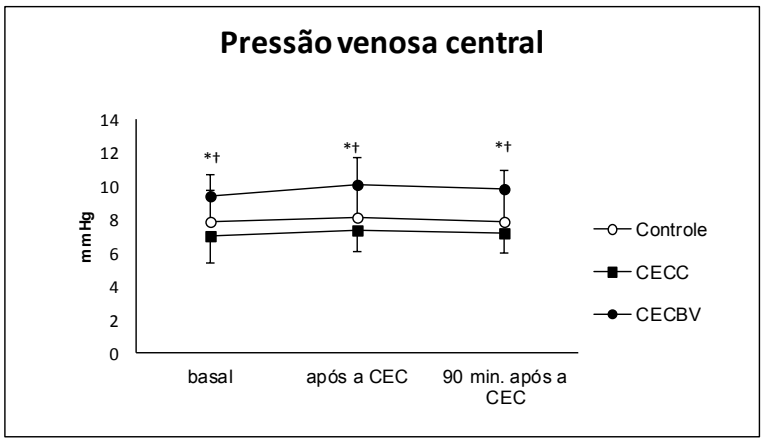
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da PVC, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 7 e na Figura 8 abaixo:

Tabela 7. Pressão venosa central (média ± DP)

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
Controle	8 ±2	8 ±2	8 ±2
CECC	7 ±2	7 ±1	7 ±1
CECBV	9 ±1[1,2]	10 ±2[1,2]	10 ±1[1,2]

[1] p= 0,029 diferença significativa *versus* grupo Controle
[2] p= 0,001diferença significativa *versus* grupo CECC

Figura 8. Representação gráfica da PVC ao longo do tempo (média ± DP)



*p= 0,029 diferença significativa *versus* grupo Controle
†p= 0,001 diferença significativa *versus* grupo CECC

Análise estatística:

ANOVA	P
entre grupos	**0,001**
entre momentos	0,121
interação grupo x momento	0,881

5.2.3 Pressão de artéria pulmonar média (PAPmed)

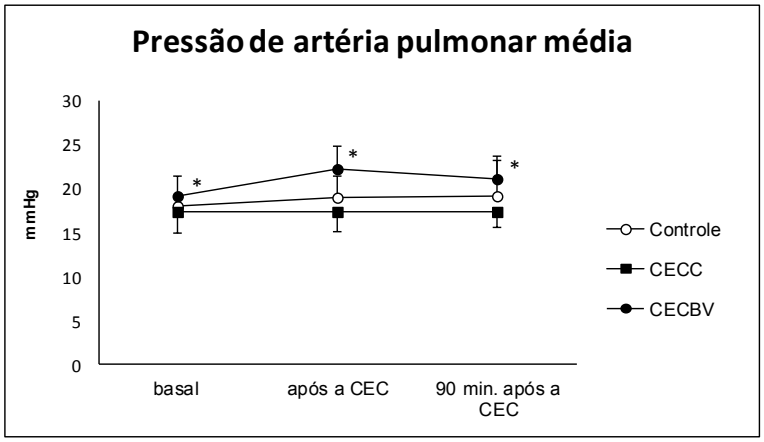
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da PAPmed, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 8 e na Figura 9 abaixo:

Tabela 8. Pressão de artéria pulmonar média (média ± DP)

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
Controle	18 ±1	19 ±2	19 ±4
CECC	17 ±2	17 ±2	17 ±2
CECBV	19 ±2[1]	22 ±3[1]	21 ±3[1]

[1] p= 0,005 diferença significativa *versus* grupo CECC

Figura 9. Representação gráfica da PAPmed ao longo do tempo (média ± DP)



*p= 0,005 diferença significativa *versus* grupo CECC

Análise estatística:

ANOVA	P
entre grupos	**0,002**
entre momentos	**0,015**
interação grupo x momento	0,070

5.2.4 Resistência vascular sistêmica indexada (RVSI)

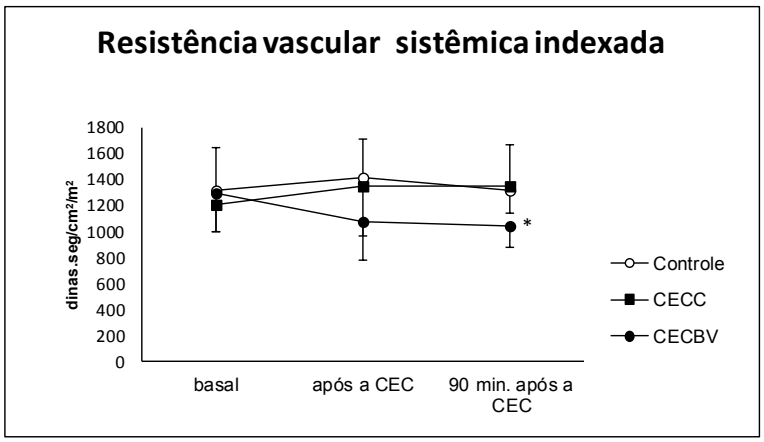
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da RVSI, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 9 e na Figura 10 abaixo:

Tabela 9. Resistência vascular sistêmica indexada (média ± DP)

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
Controle	1314 ±332	1415 ±291	1315 ±348
CECC	1204 ±206	1348 ±385	1350 ±208
CECBV	1290 ±292	1070 ±294[1]	1038 ±162[2,3]

[1] p= 0,018 diferença significativa *versus* grupos CECC e Controle (comparados conjuntamente)
[2] p=0,035 diferença significativa *versus* basal
[3] p=0,004 diferença significativa *versus* grupos CECC e Controle (comparados conjuntamente)

Figura 10. Representação gráfica da RVSI ao longo do tempo (média ± DP)



*p=0,035 diferença significativa *versus* basal

Análise estatística:

ANOVA	P
entre grupos	0,117
entre momentos	0,297
interação grupo x momento	**0,007**

5.2.5 Resistência vascular pulmonar indexada (RVPI)

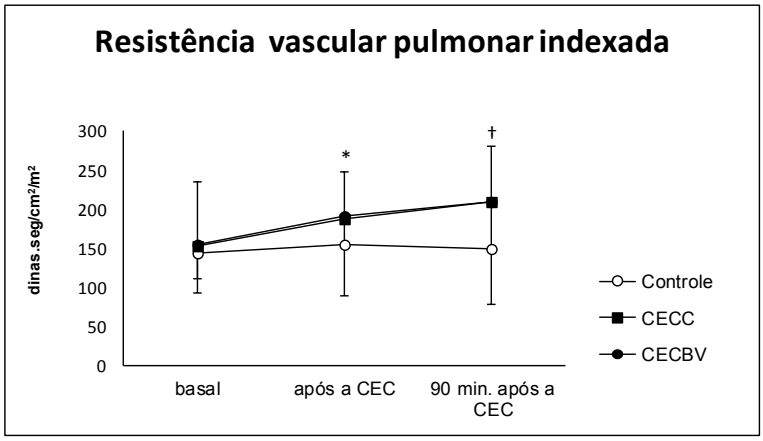
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da RVPI, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 10 e na Figura 11 abaixo:

Tabela 10- Resistência vascular pulmonar indexada (média ± DP)

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
Controle	144 ±52	154 ±65[1,2]	150 ±72[2,3]
CECC	152 ±83	187 ±61[1]	210 ±72[3]
CECBV	155 ±44	191 ±38[1]	209 ±61[3]

[1]p= 0,003 diferença significativa *versus* basal
[2]p=0,001 diferença significativa *versus* grupos CECC e CECBV (comparados conjuntamente)
[3]p= 0,002 diferença significativa *versus* basal

Figura 11. Representação gráfica da RVPI ao longo do tempo (média ± DP)



*p= 0,003 diferença significativa de todos os grupos *versus* basal
†p= 0,002 diferença significativa de todos os grupos *versus* basal

Análise estatística:

ANOVA	P
entre grupos	0,310
entre momentos	**0,001**
interação grupo x momento	0,251

5.2.6 Trabalho sistólico do ventrículo esquerdo indexado (TSVEI)

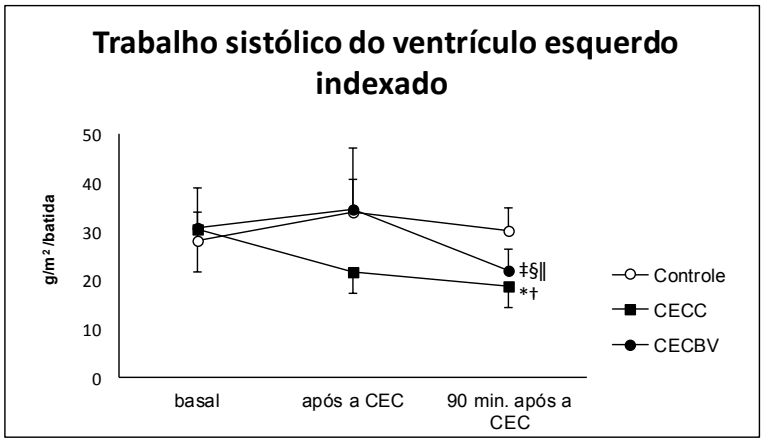
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão do TSVEI, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 11 e na Figura 12 abaixo:

Tabela 11-Trabalho sistólico do ventrículo esquerdo indexado (média ± DP)

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
Controle	28 ±6	34 ±7	30 ±5
CECC	31 ±9	22 ±4	19 ±4[1,2]
CECBV	31 ±8	35 ±13	22 ±4[3,4,5]

[1]p<0,001 diferença significativa *versus* basal
[2]p<0,001 diferença significativa *versus* grupo Controle
[3]p=0,002 diferença significativa *versus* após a CEC
[4]p<0,001 diferença significativa *versus* basal
[5]p=0,010 diferença significativa *versus* grupo Controle

Figura 12. Representação gráfica do TSVEI ao longo do tempo (média ± DP)



*p<0,001 diferença significativa *versus* basal
†p<0,001 diferença significativa *versus* grupo Controle
‡p=0,002 diferença significativa *versus* após a CEC
§p<0,001 diferença significativa *versus* basal
‖p=0,010 diferença significativa *versus* grupo Controle

Análise estatística:

ANOVA	**P**
entre grupos	**0,017**
entre momentos	**<0,001**
interação grupo x momento	**<0,001**

5.2.7 Trabalho sistólico do ventrículo direito indexado (TSVDI)

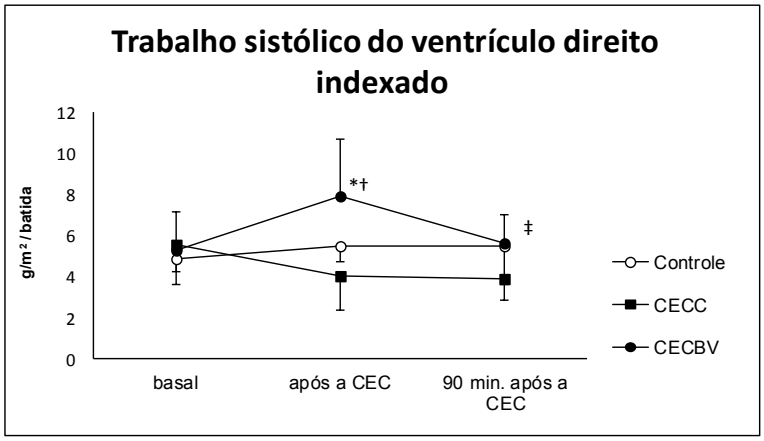
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão do TSVDI, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 12 e na Figura 13 abaixo:

Tabela 12- Trabalho sistólico do ventrículo direito indexado (média ± DP)

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
Controle	5 ±1	6 ±1	6 ±2
CECC	6 ±1	4 ±2	4 ±1
CECBV	5 ±2	8 ±3[1,2]	6 ±1[3]

[1]p=0,004 diferença significativa *versus* basal
[2]p=0,004 diferença significativa *versus* grupo CECC
[3]p=0,024 diferença significativa *versus* após a CEC

Figura 13. Representação gráfica do TSVDI ao longo do tempo (média ± DP)



*p=0,004 diferença significativa *versus* basal
†p=0,004 diferença significativa *versus* CECC
‡=0,024 diferença significativa *versus* após a CEC

Análise estatística:

ANOVA	P
entre grupos	**0,011**
entre momentos	0,119
interação grupo x momento	**0,001**

5.2.8 Saturação venosa de oxigênio (SvO_2)

Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da SvO_2, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 13 e na Figura 14 abaixo:

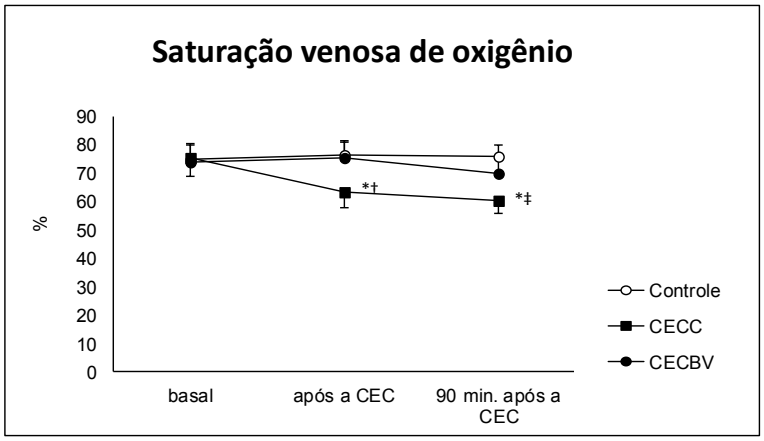
Tabela 13- Saturação venosa de oxigênio (média ± DP)

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
Controle	75 ±5	77 ±5	76 ±4
CECC	75 ±6	63 ±5[1,2]	60 ±5[1,3]
CECBV	74 ±6	75 ±5	70 ±5

[1]p<0,001 significativo *versus* grupo Controle
[2]p<0,001 significativo *versus* grupo CECBV
[3]p=0,005 significativo *versus* grupo CECBV

Excluído um "outlier" do grupo CECBV no tempo após a CEC.

Figura 14. Representação gráfica da SvO_2 ao longo do tempo (média ± DP)



*p<0,001 significativo *versus* grupo Controle
†p<0,001 significativo *versus* grupo CECBV
‡p=0,005 significativo *versus* grupo CECBV

Análise estatística:

ANOVA	P
entre grupos	**0,001**
entre momentos	**<0,001**
interação grupo x momento	**<0,001**

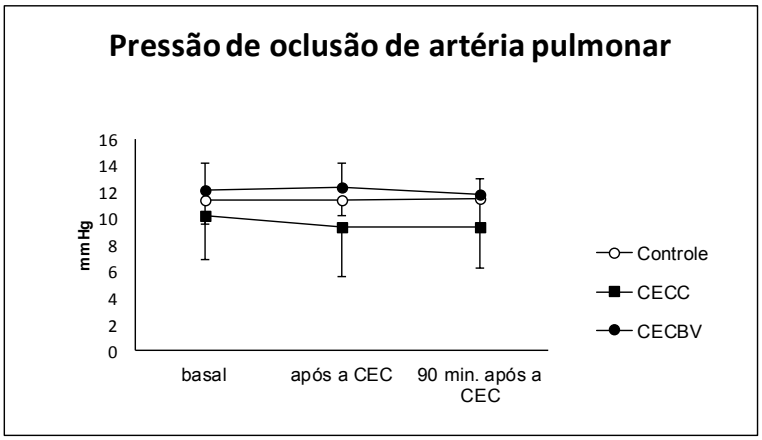
5.2.9 Pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP)

Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da POAP, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 14 e na Figura 15 abaixo:

Tabela 14- Pressão de oclusão de artéria pulmonar (média ± DP)

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
Controle	11 ±2	11 ±1	12 ±2
CECC	10 ±3	9 ±4	9 ±3
CECBV	12 ±2	12 ±2	12 ±1

Figura 15. Representação gráfica da POAP ao longo do tempo (média ± DP)



Análise estatística:

ANOVA	**P**
entre grupos	**0,061**
entre momentos	**0,592**
interação grupo x momento	**0,634**

5.2.10 **Índice cardíaco (IC)**

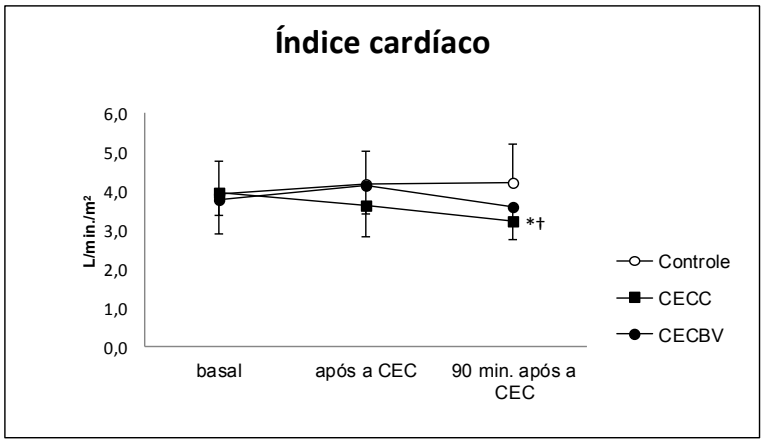
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão do IC, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 15 e na Figura 16 abaixo:

Tabela 15- Índice cardíaco (média ± DP)

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
Controle	3,9 ±0,8	4,2 ±0,8[1]	4,2 ±1,0
CECC	4,0 ±0,6	3,6 ±0,8	3,2 ±0,5[2,3]
CECBV	3,8 ±0,9	4,1 ±0,7	3,6 ±0,4

[1]p=0,017 significativo *versus* grupos CEC e CECBV (comparados conjuntamente)
[2]p=0,043 significativo *versus* basal
[3]p=0,047 significativo *versus* grupo Controle

Figura 16. Representação gráfica do IC ao longo do tempo (média ± DP)



[*]p=0,043 significativo *versus* basal
[†]p=0,047 significativo *versus* grupo Controle

Análise estatística:

ANOVA	**P**
entre grupos	0,233
entre momentos	0,026
interação grupo x momento	**P=0,020**

5.3 Avaliação da oxigenação sanguínea

5.3.1 Relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio (PaO2/FiO2).

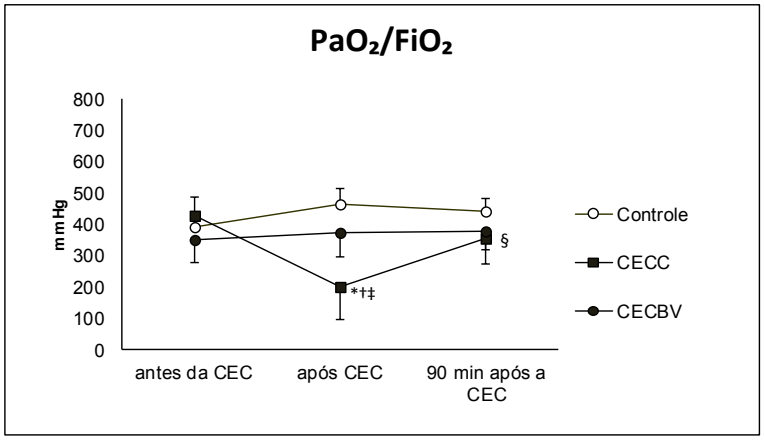
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da PaO_2/FiO_2, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 16 e na Figura 17 abaixo:

Tabela 16- Relação PaO_2/FiO_2 (média ± DP)

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
Controle	390 ±96	464 ±52	444 ±38
CECC	430 ±37	201 ±103[1,2,3]	354 ±80[4]
CECBV	351 ±72	372 ±77	379 ±58

[1]p<0,001 significativo *versus* basal
[2]p<0,001 significativo *versus* grupo Controle
[3]p=0,002 significativo *versus* grupo CECBV
[4]p<0,001 significativo *versus* após a CEC

Figura 17. Representação gráfica da relação PaO_2/FiO_2 ao longo do tempo (média ± DP)



*p<0,001 significativo *versus* basal
†p<0,001 significativo *versus* grupo Controle
‡p=0,002 significativo *versus* grupo CECBV
§p<0,001 significativo *versus* após a CEC

Análise estatística

ANOVA	P
entre grupos	**0,001**
entre momentos	**0,003**
interação grupo x momento	**<0,001**

5.3.2 Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ($GAaO_2$)

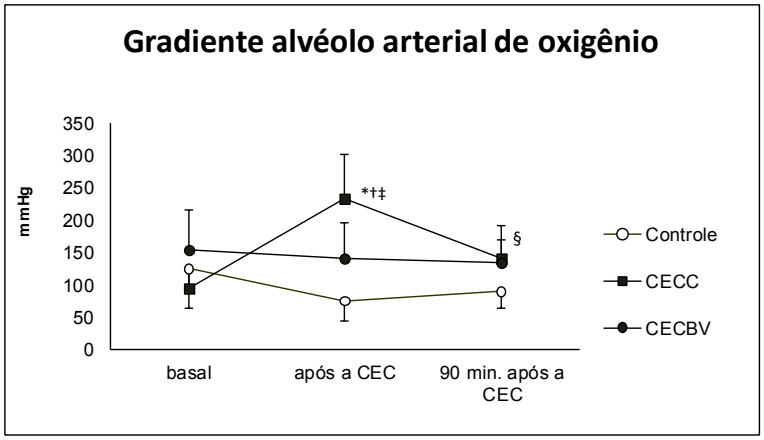
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão do $GAaO_2$, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 17 e na Figura 18 abaixo:

Tabela 17- $GAaO_2$ (média ± DP)

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
Controle	125 ±60	74 ±30	89 ±25
CECC	94 ±26	234 ±69[1,2,3]	140 ±51[4]
CECBV	155 ±61	142 ±55	134 ±36

[1]p<0,001 significativo *versus* basal
[2]p<0,001 significativo *versus* grupo Controle
[3]p=0,015 significativo *versus* grupo CECBV
[4]p<0,001 significativo *versus* após a CEC

Figura 18: Representação gráfica do $GAaO_2$ ao longo do tempo (média ± DP)



[*]p<0,001 significativo *versus* basal
[†]p<0,001 significativo *versus* grupo Controle
[‡]p=0,015 significativo *versus* grupo CECBV
[§]p<0,001 significativo *versus* após a CEC

Análise estatística:

ANOVA	P
entre grupos	**0,003**
entre momentos	**0,005**
interação grupo x momento	**<0,001**

5.3.3 **"Shunt" pulmonar**

Os valores descritivos das médias e desvios-padrão do "shunt" pulmonar, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 18 e na Figura 19 abaixo:

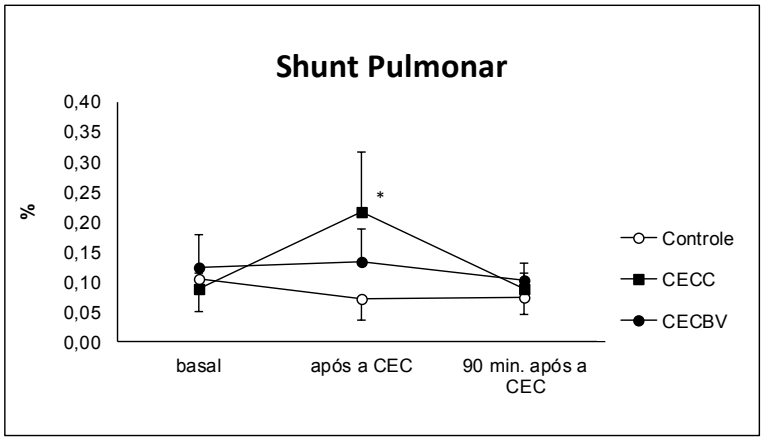
Tabela 18- "Shunt" pulmonar (média ± DP)

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
Controle	0,10 ±0,05	0,07 ±0,04	0,08 ±0,03
CECC	0,09 ±0,02	0,22 ±0,10[1]	0,09 ±0,03
CECBV	0,12 ±0,06	0,13 ±0,05	0,10 ±0,03

[1]p=0,005 significativo *versus* grupo Controle

Excluído um "outlier" do grupo CECBV no tempo após a CEC.

Figura 19. Representação gráfica do "shunt" pulmonar ao longo do tempo (média ± DP)



*p=0,005 significativo *versus* grupo Controle

Análise estatística:

ANOVA	**P**
entre grupos	**0,037**
entre momentos	**<0,001**
interação grupo x momento	**0,001**

5.4 Mecânica respiratória

5.4.1 Pressão de pico de vias aéreas

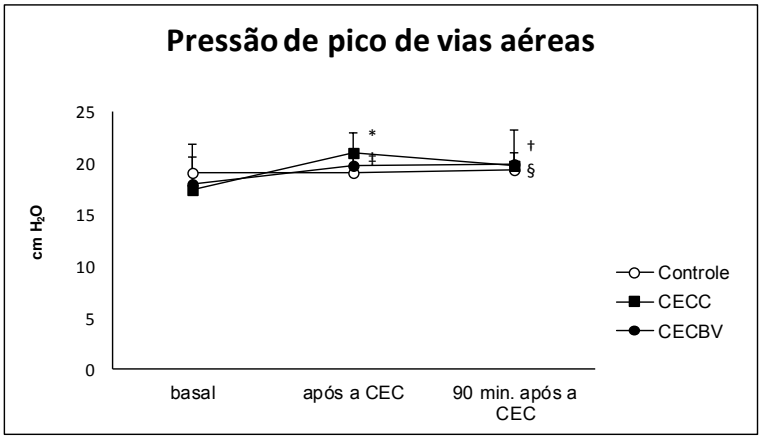
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da pressão de pico de vias aéreas, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 19 e na Figura 20 abaixo:

Tabela 19- Pressão de pico de vias aéreas (média ± DP)

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
Controle	19 ±3	19 ±2	19 ±2
CECC	17 ±3	21 ±3[1]	20 ±2[2]
CECBV	18 ±3	20 ±3[3]	20 ±3[4]

[1]p<0,001 significativo *versus* basal
[2]p=0,010 significativo *versus* basal
[3]p=0,046 significativo *versus* basal
[4]p=0,038 significativo *versus* basal

Figura 20. Representação gráfica da pressão de pico de vias aéreas ao longo do tempo (média ± DP)



[*]p<0,001 significativo *versus* basal
[†]p=0,010 significativo *versus* basal
[‡]p=0,046 significativo *versus* basal
[§]p=0,038 significativo *versus* basal

Análise estatística:

ANOVA	**P**
entre grupos	0,982
entre momentos	**<0,001**
interação grupo x momento	**0,003**

5.4.2 **Pressão de platô de vias aéreas**

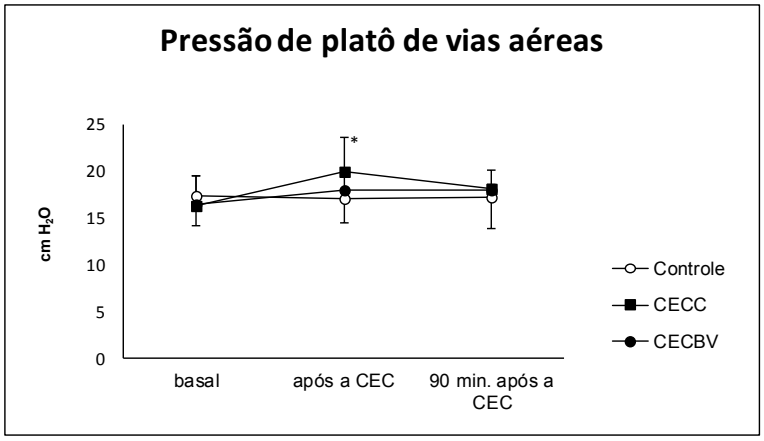
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da pressão de platô de vias aéreas, segundo grupos e grupos e tempos, encontram-se na Tabela 20 e na Figura 21 abaixo:

Tabela 20- Pressão de platô de vias aéreas (média ± DP)

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
Controle	17 ±2	17 ±3	17 ±1
CECC	16 ±3	20 ±4[1]	18 ±2
CECBV	17 ±2	18 ±4	18 ±4

[1]p=0,001 significativo *versus* basal

Figura 21. Representação gráfica da pressão de platô ao longo do tempo (média ± DP)



*p=0,001 significativo *versus* basal

Análise estatística:

ANOVA	**P**
entre grupos	0,737
entre momentos	**0,002**
interação grupo x momento	**0,008**

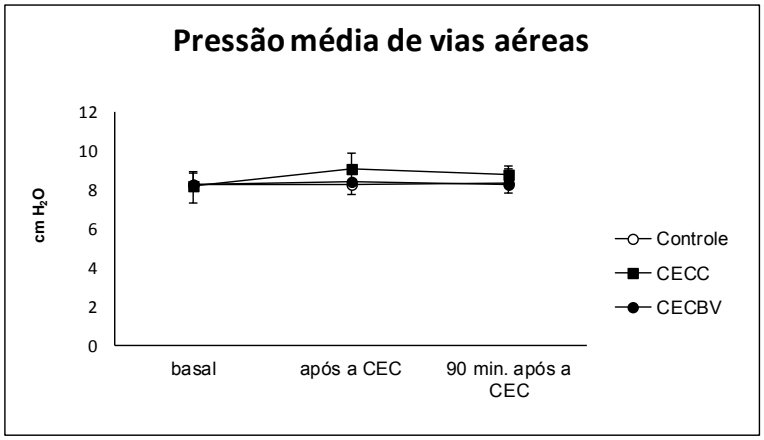
5.4.3 **Pressão média de vias aéreas**

Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da pressão média de vias aéreas, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 21 e na Figura 22 abaixo:

Tabela 21- Pressão média de vias aéreas (média ± DP)

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
Controle	8 ±0,9	8 ±0,5	8 ±0,5
CECC	8 ±0,7	9 ±0,8	9 ±0,4
CECBV	8 ±0,7	8 ±0,7	8 ±0,8

Figura 22. Representação gráfica da pressão média de vias aéreas ao longo do tempo (média ± DP)



Análise estatística:

ANOVA	**P**
entre grupos	0,233
entre momentos	0,052
interação grupo x momento	0,052

5.4.4 Complacência pulmonar estática

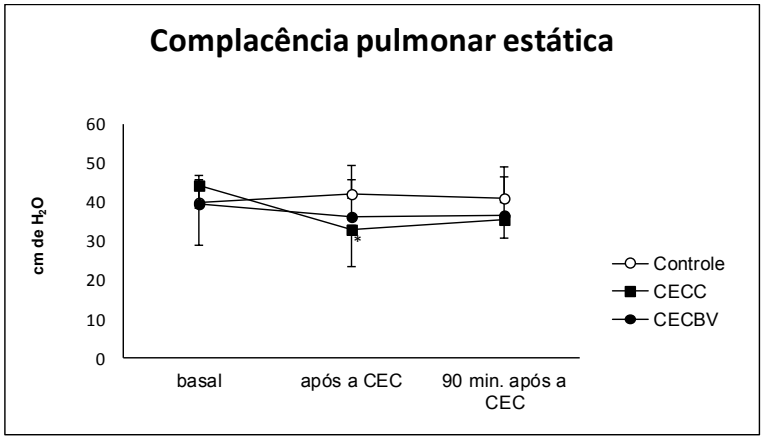
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da complacência pulmonar estática, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 22 e na Figura 23 abaixo:

Tabela 22- Complacência pulmonar estática (média ± DP)

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
Controle	40 ±7	42 ±8	41 ±6
CECC	44 ±15	33 ±10[1]	35 ±5
CECBV	39 ±6	36 ±9	36 ±13

[1]p=0,001 significativo *versus* basal

Figura 23. Representação gráfica da complacência pulmonar estática ao longo do tempo (média ± DP)



*p=0,001 significativo *versus* basal

Análise estatística:

ANOVA	**P**
entre grupos	0,574
entre momentos	**0,009**
interação grupo x momento	**0,003**

5.4.5 Complacência pulmonar dinâmica

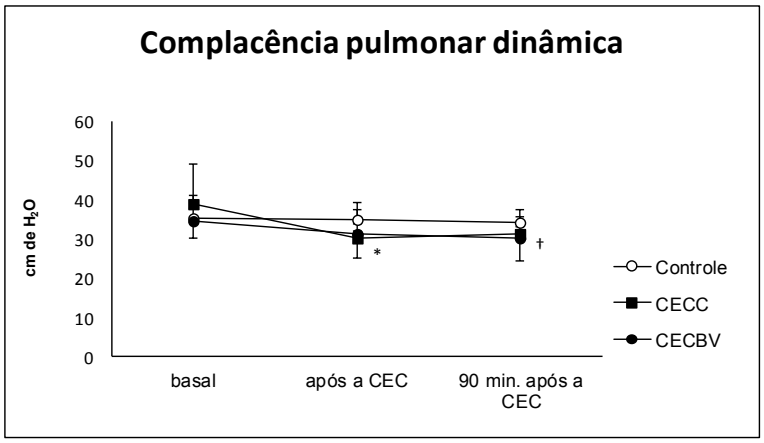
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da complacência pulmonar dinâmica, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 23 e na Figura 24 abaixo:

Tabela 23- Complacência pulmonar dinâmica (média ± DP)

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
Controle	35 ±6	35 ±4	34 ±3
CECC	39 ±10	30 ±7[1]	31 ±4[2]
CECBV	35 ±5	31 ±6	30 ±6

[1]p<0,001 significativo *versus* basal
[2]p=0,003 significativo *versus* basal

Figura 24. Representação gráfica da complacência pulmonar dinâmica ao longo do tempo (média ± DP)



*p<0,001 significativo *versus* basal
†p=0,003 significativo *versus* basal

Análise estatística:

ANOVA	P
entre grupos	0,541
entre momentos	**<0,001**
interação grupo x momento	**0,006**

5.5 Avaliação das interleucinas séricas e do lavado broncoalveolar

5.5.1 Dosagem da interleucina 6 (IL-6)

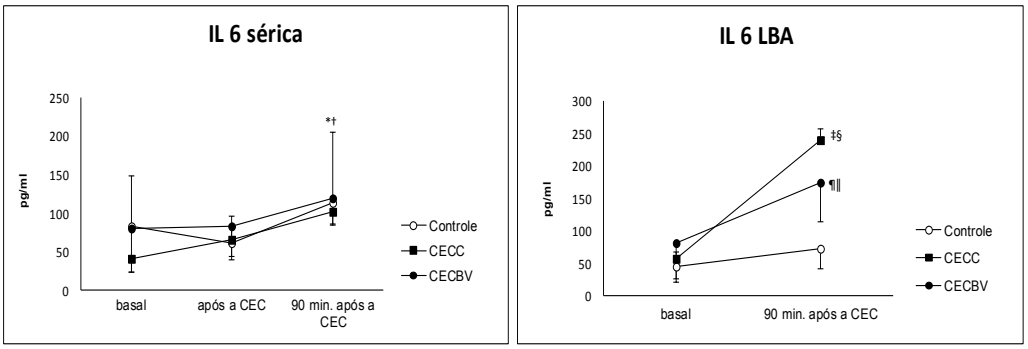
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da dosagem da IL6, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 24 e na Figura 25 abaixo:

Tabela 24- Dosagem de IL6 sérica e do LBA (média ± D.P)

	basal		após a CEC		90 min. após a CEC	
	sérica	**LBA**	**sérica**	**LBA**	**sérica**	**LBA**
Controle	82,6 ±65,4	44,4 ±18,9	61,8 ±34,1	—	113,5 ±92,5[1,2]	71,8 ±29,8
CECC	41,1 ±16,8	56,7 ±30,2	65,4 ±25,9	—	102,3 ±17,8[1,2]	239,4 ±45,2[3,4,5,6]
CECBV	80,6 ±56,5	81,2 ±59,9	83,7 ±39,3	—	119,4 ±33,6[1,2]	174,8 ±61,2[7,8]

[1]p=0,022 significativo *versus* basal
[2]p=0,006 significativo *versus* após a CEC
[3]p<0,001 significativo *versus* basal
[4]p<0,001 significativo *versus* grupo Controle
[5]p<0,001 significativo a variação do aumento em relação ao basal *versus* grupo Controle
[6] p=0,027 significativo a variação do aumento em relação ao basal *versus* grupo CECBV
[7]p=0,005 significativo *versus* basal
[8]p=0,004 significativo *versus* Controle

Figura 25. Representação gráfica dosagem das IL6 sérica e do LBA ao longo do tempo (média ± DP)



[*]p=0,022 significativo em todos os grupos *versus* basal
[†]p=0,006 significativo em todos os grupos *versus* após a CEC
[‡]p<0,001 significativo *versus* basal
[§]p<0,001 significativo *versus* grupo Controle
[‖] p=0,005 significativo *versus* basal
[¶]p=0,004 significativo *versus* grupo Controle

Análise estatística:

ANOVA	p	
	Sérica	LBA
entre grupos	0,895	**<0,001**
entre momentos	**0,007**	**<0,001**
interação grupo x momento	0,378	**<0,001**

5.5.2 Dosagem da Interleucina 8 (IL-8)

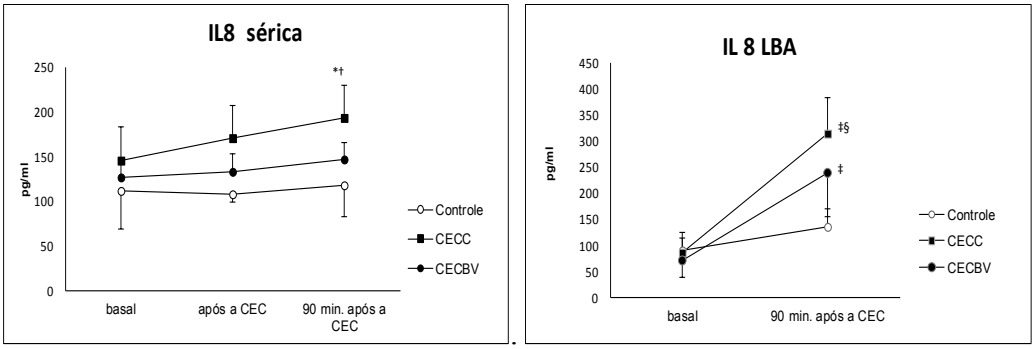
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da dosagem da IL 8, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 25 e na Figura 26 abaixo:

Tabela 25- Dosagem de IL8 sérica e do LBA (média ± D.P)

	basal		**após a CEC**		**90 min. após a CEC**	
	sérica	**LBA**	**sérica**	**LBA**	**sérica**	**LBA**
Controle	111,0 ±42,1	89,2 ±34,9	107,3 ± 8,7	—	117,7 ±34,5[1,2]	136,2 ±32,5
CECC	145,2 ±112,6	85,9 ±28,2	169,9 ±112,7[3]	—	193,1 ±108,8[1,2,4,5]	314,2 ±69,4[6,7,8]
CECBV	127,1 ±66,3	71,6 ±32,5	132,8 ±62,6	—	147,0 ±59,4[1,2]	239,0 ±83,7[6,9]

[1]p=0,001 significativo *versus* basal
[2]p=0,007 significativo *versus* após a CEC
[3]p=0,034 significativa a variação do aumento em relação ao basal *versus* grupo Controle
[4]p=0,010 significativa a variação do aumento em relação ao basal *versus* grupo Controle
[5]p=0,040 significativa a variação do aumento em relação ao basal *versus* grupo CECBV
[6]p<0,001 significativa *versus* basal
[7]p<0,001 significativo *versus* grupo Controle
[8]p<0,001 significativo a variação do aumento em relação ao basal *versus* grupo Controle
[9]p=0,011 significativa a variação do aumento em relação ao basal *versus* grupo Controle

Figura 26. Representação gráfica dosagem das IL8 sérica e do LBA ao longo do tempo (média ± DP)



[*]p=0,001 significativo em todos os grupos *versus* basal
[†]p=0,007 significativo em todos os grupos *versus* após a CEC
[‡]p<0,001 significativa *versus* basal
[§]p<0,001 significativo versus grupo Controle

Análise estatística:

ANOVA	p	
	Sérica	LBA
entre grupos	0,330	**<0,001**
entre momentos	**0,001**	**<0,001**
interação grupo x momento	0,086	**<0,001**

5.5.3 **Dosagem da Interleucina 10 (IL10)**

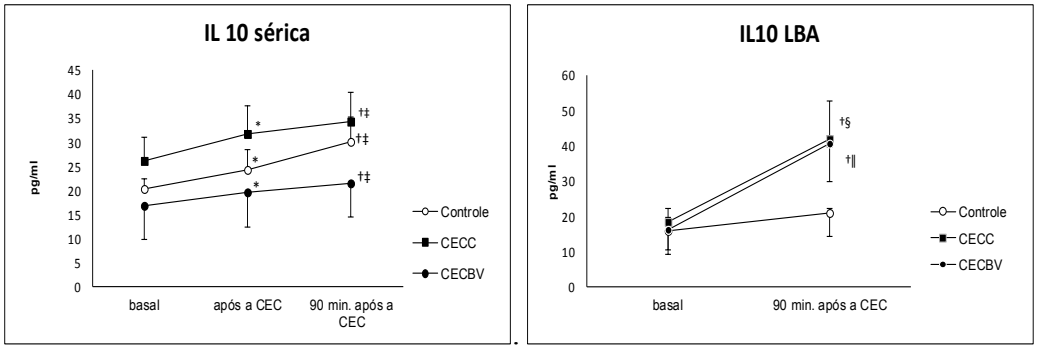
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da dosagem da IL 10, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 26 e na Figura 27 abaixo:

Tabela 26- Dosagem de IL 10 sérica e do LBA (média ± D.P)

	basal		**após a CEC**		**90 min. Após a CEC**	
	sérica	**LBA**	**sérica**	**LBA**	**sérica**	**LBA**
Controle	20,4 ±5,5	15,9 ±6,9	24,3 ±11,5[1]	—	30,1 ±14,4[2,3]	21,0 ±6,9
CECC	26,1 ±14,9	18,5 ±8,1	31,9 ±17,0[1]	—	34,3 ±18,0[2,3]	41,9 ±12,2[2,4,5]
CECBV	16,7 ±7,0	16,2 ±6,0	19,6 ±7,2[1]	—	21,5 ±7,0[2,3]	40,7 ±12,0[2,6,7]

[1]p=0,005 significativo *versus* basal
[2]p<0,001 significativo *versus* basal
[3]p=0,002 significativo *versus* após a CEC
[4]p=0,010 significativo *versus* grupo Controle
[5]p=0,003 significativa a variação do aumento em relação ao basal *versus* grupo Controle
[6]p=0,016 significativo *versus* grupo Controle
[7]p=0,002 significativa a variação do aumento em relação ao basal *versus* grupo Controle

Figura 27. Representação gráfica dosagem das IL10 sérica e do LBA ao longo do tempo (média ± DP)



*p=0,005 significativo *versus* basal
†p<0,001 significativo *versus* basal
‡p=0,002 significativo *versus* após a CEC
§p=0,010 significativo *versus* grupo Controle
‖ p=0,016 significativo *versus* grupo Controle

Análise estatística:

ANOVA	p	
	Sérica	LBA
Entre Grupos	0,097	**0,013**
Entre Momentos	**<0,001**	**<0,001**
Interação Grupo X Momento	0,173	**0,001**

5.6 Análise histopatológica

5.6.1 Razão do número de polimorfonucleares pela área de parênquima pulmonar

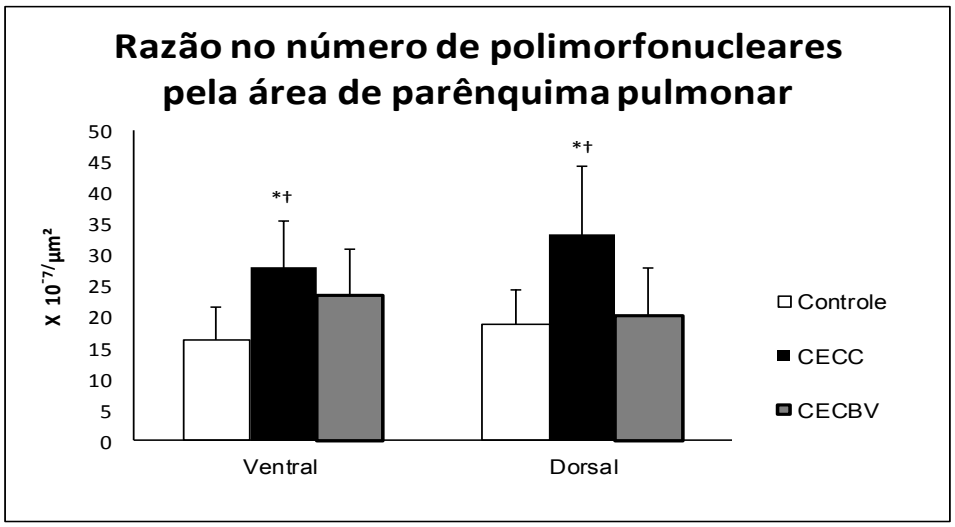
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da razão do número de polimorfonucleares pela área de parênquima pulmonar, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 27 e na Figura 28 abaixo:

Tabela 27- Razão do número de polimorfonucleares / área de parênquima pulmonar (média ± DP)

	Região Ventral	**Região dorsal**
Controle	$1{,}6x10^{-6} \pm 0{,}5x10^{-6}$	$1{,}9x10^{-6} \pm 0{,}5\ x10^{-6}$
CECC	$2{,}8x10^{-6} \pm 0{,}7x10^{-6}$ [1,2]	$3{,}3\ x10^{-6} \pm 1{,}0\ x10^{-6}$ [1,2]
CECBV	$2{,}3x10^{-6} \pm 0{,}7x10^{-7}$	$2{,}1\ x10^{-6} \pm 0{,}7\ x10^{-6}$

[1]p<0,001 significativo *versus* grupo Controle
[2]p=0,006 significativo *versus* grupo CECBV

Figura 28. Representação gráfica do da razão do numero de polimorfonucleares pela área de parênquima pulmonar (Média ± DP)



*p<0,001 significativo *versus* grupo Controle
†p=0,006 significativo *versus* grupo CECBV

Analise estatística

ANOVA	**P**
entre grupos	**<0,001**
entre regiões	0,452
interação grupo x regiões	0,217

5.6.2 Fração da área de edema pela área de parênquima pulmonar

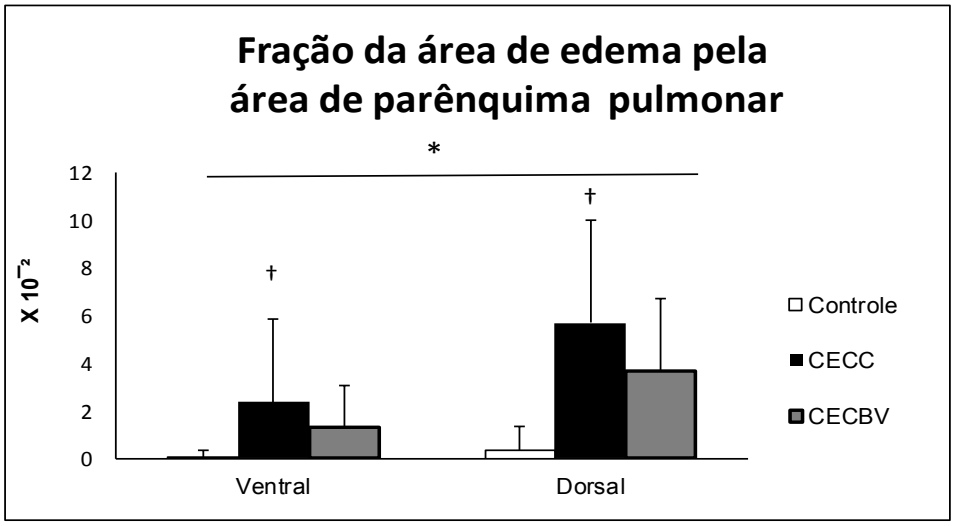
Os valores descritivos das médias e desvios-padrão da fração da área de edema pela área de parênquima pulmonar, segundo grupos e tempos, encontram-se na Tabela 28 e na Figura 29 abaixo:

Tabela 28- Relação da área de edema / área de parênquima pulmonar (média ± D.P)

	Região Ventral	**Região Dorsal**
Controle	$8{,}2x10^{-4} \pm 0{,}2x10^{-4}$	$0{,}3x10^{-2} \pm 1{,}0x10^{-2(1)}$
CECC	$2{,}4x10^{-2} \pm 3{,}5x10^{-2(2)}$	$5{,}7x10^{-2} \pm 4{,}3x10^{-2(1,2)}$
CECBV	$1{,}3x10^{-2} \pm 1{,}7x10^{-2}$	$3{,}7x10^{-2} \pm 3{,}0x10^{-2(1)}$

[1]p=0,004 significativo *versus* região Ventral
[2]p=0,016 significativo *versus* grupo Controle

Figura 29. Representação gráfica da fração da área de edema pela área de parênquima pulmonar (média ± DP)



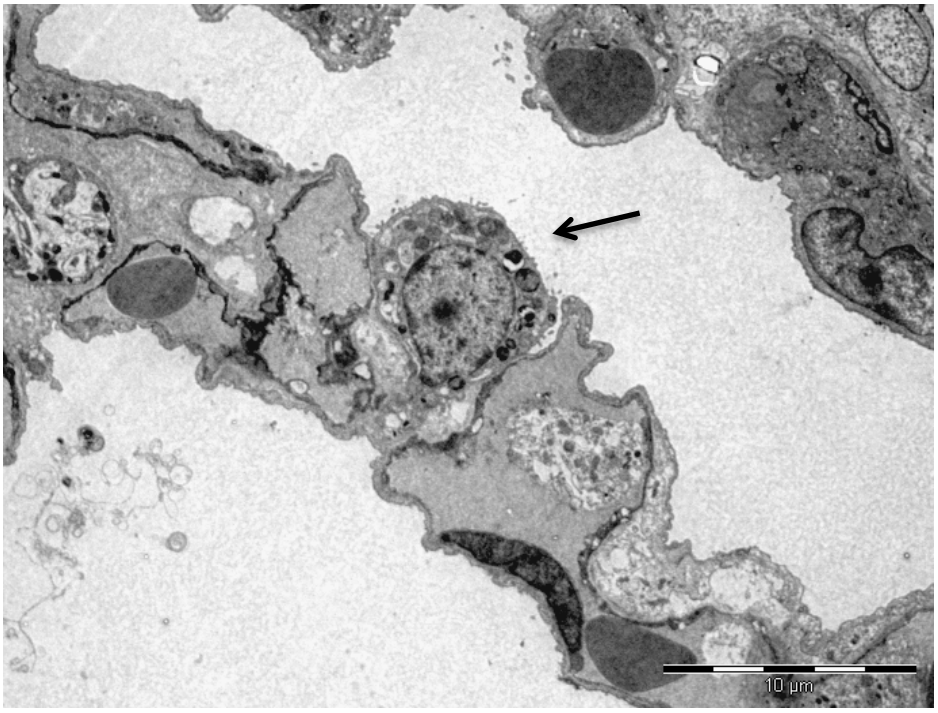
*p=0,004 significativo todos os grupos região ventral *versus* dorsal
†p=0,016 significativo *versus* grupo Controle

Análise estatística:

ANOVA	**P**
entre grupos	**0,007**
entre regiões	**0,004**
interação grupo x regiões	0,160

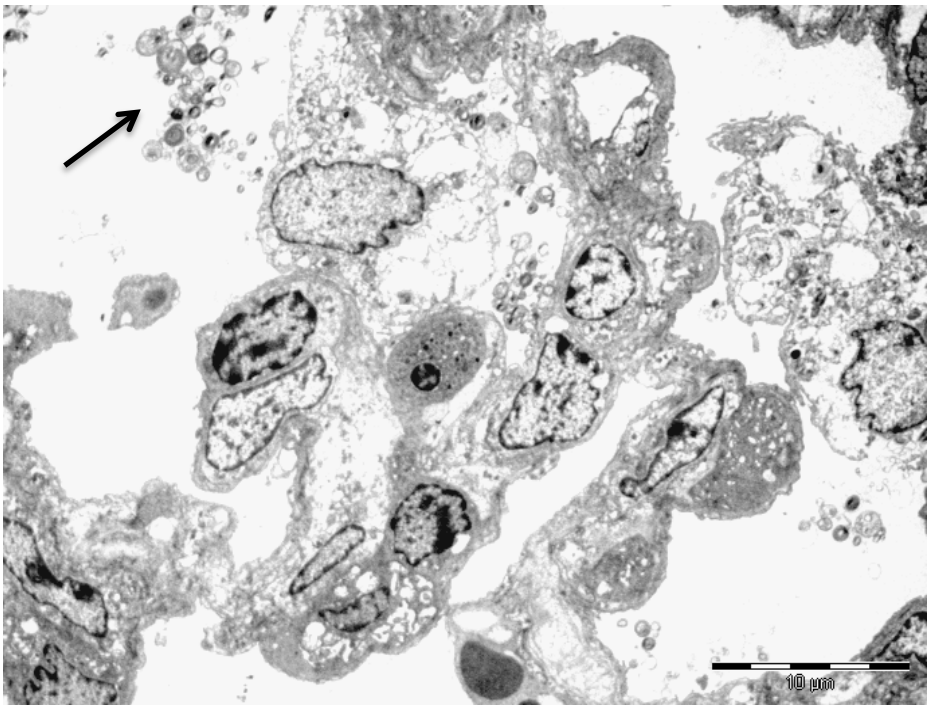
5.7 Microscopia eletrônica

Figura 30: Imagem do grupo Controle



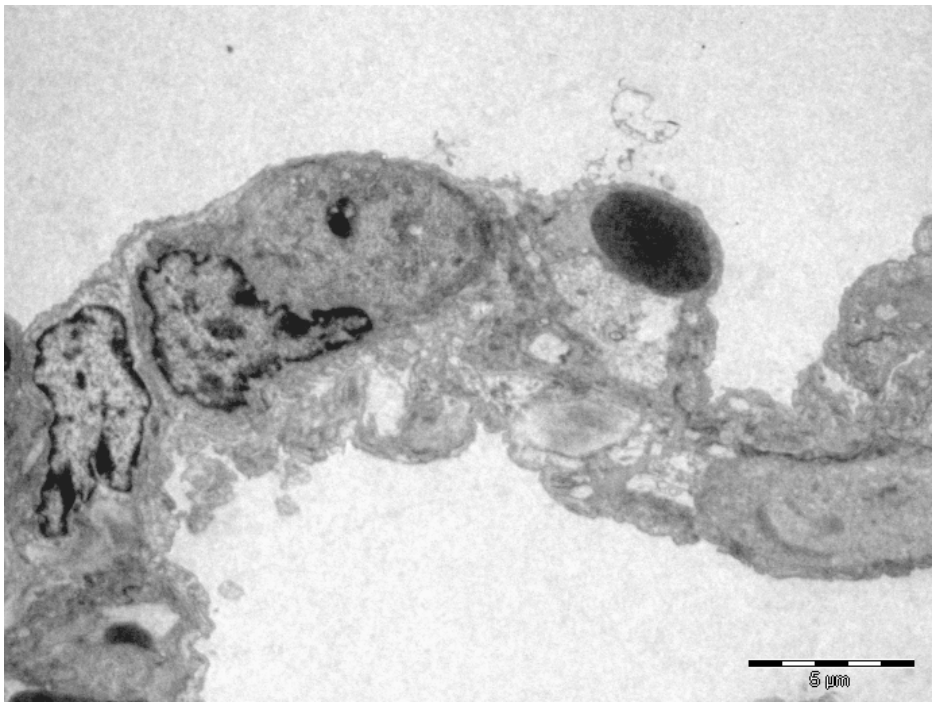
Grupo Controle: Septo interalveolar sem alterações, capilares normais e manutenção da histoarquitetura alveolar. Seta indica pneumócito tipo II com corpos lamelares, aumento de 1250x.

Figura 31: Imagem do grupo CECC



Grupo CECC. Septo alveolar edemaciado com consequente espessamento. Seta indica extrusão de vesículas de surfactante para os espaços alveolares, aumento de 970x.

Figura 32: Imagem do grupo CECBV



Grupo CECBV: Histoarquitetura preservada do septo interalveolar e dos capilares e ausência de edema intersticial, aumento de 1650x.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram que a CEC, com a utilização do oxigenador de membranas, juntamente com a isquemia- reperfusão pulmonar, causam significativo edema pulmonar e que a manutenção da ventilação e perfusão dos pulmões atenua a inflamação. Uma distribuição não homogênea do edema foi observada ao longo do eixo ventro- dorsal.

A CEC convencional exacerba a lesão pulmonar conforme foi observado por meio da maior quantidade de ILs no LBA e infiltrado de PMN. Esses resultados são consistentes com o que foi descrito por outros autores que concluíram que a CC com a CEC convencional levam a uma inflamação sistêmica no período pós-operatório e que a manutenção da perfusão e da ventilação durante a CEC podem reduzir a inflamação [13, 14].

Neste estudo, o grupo CECC apresentou maiores níveis de IL8, IL6 e IL10 comparado ao grupo Controle. O aumento ao longo do tempo da IL6 do LBA foi maior no grupo CECC quando comparado ao grupo CECBV. Nenhum estudo prévio comparou os níveis de ILs no LBA nestas duas técnicas de CEC. O aumento da IL6 e IL8 no grupo CECC está de acordo com um estudo anterior, que observou um aumento da expressão de RNA de ILs em macrófagos recuperados do LBA após a CEC [21]. Aumento da IL6 no LBA no grupo CECBV comparado ao Controle sugere a presença de uma reação inflamatória pulmonar em menor intensidade quando comparada ao grupo CECC. Complementando, maiores níveis da IL10 no LBA nos

grupos submetidos à CEC confirmam a presença de um mecanismo que limita a reação inflamatória pulmonar [68].

Em relação às ILs séricas, apesar de estas apresentarem um aumento em todos os grupos ao longo do tempo, um aumento expressivo da IL8 foi observado no grupo CECC. Os resultados da IL8 e IL10 são coerentes com um estudo prévio em humanos realizado por Richer et al. [13], em 2000. A ausência de diferença na IL6 entre os grupos submetidos à CEC está de acordo com um estudo experimental em porcos realizado por Huang et al. [14], em 2007. Os resultados deste estudo sugerem que a CEC juntamente com a isquemia-reperfusão pulmonar têm um maior impacto no LBA quando comparadas as ILs séricas, e a manutenção da perfusão e ventilação pulmonar pode oferecer uma atenuação destes efeitos.

O aumento do número de PMN observado no grupo CECC, comparado aos outros grupos, está de acordo com um estudo prévio de Huang et al. [14], em 2007, que avaliou aspectos histológicos comparando estes dois modelos de CEC. A presença do aumento do infiltrado de PMN no grupo CECC é característica da injúria pulmonar [24]. Considerando-se que os parâmetros ventilatórios utilizados no estudo, embora possam ter contribuído de alguma forma, a isquemia- reperfusão, neste estudo, apresenta-se como o mais provável causador da inflamação pulmonar, juntamente com a utilização do oxigenador de membranas. A isquemia provoca lesão celular e ativação de enzimas citotóxicas, e a reperfusão, por sua vez, leva à formação de radicais livres de oxigênio, ativação de plaquetas, aumento de neutrófilos, ativação do complemento, aumento da atividade de citocinas, lesão endotelial e aumento de permeabilidade vascular [9, 42].

O oxigenador de membranas utilizado, provavelmente contribuiu para a reação inflamatória observada: o contato do sangue com a superfície não endotelizada leva à ativação de leucócitos, fator ativador plaquetário, liberação de mediadores inflamatórios e do complemento, que são relevantes no desencadeamento da inflamação pulmonar [5, 24, 40, 49]. Por outro lado, trabalhos realizados nos últimos anos mostram a utilização de oxigenadores como um adjuvante no tratamento da SDRA durante longos períodos [69-71]. Estes oxigenadores, utilizados na Europa, Austrália e Nova Zelândia desde o início do ano 2000, são constituídos de fibras de polimetilpentano, ao invés do polipropileno, material que combina a durabilidade das fibras de silicone com a eficiência das trocas gasosas do polipropileno, diminuindo a necessidade de transfusões de hemocomponentes [72]. Além disso, os circuitos utilizados agregam outros recursos tecnológicos quando comparados ao que utilizamos, como baixa resistência ao fluxo sanguíneo e circuito revestido de heparina, o que os torna mais biocompatíveis, permitindo sua utilização durante semanas[69, 72]. Levando-se em consideração as diferenças em relação ao material citadas acima e a observação previa do desencadeamento de intensidades diferentes de reação inflamatória de cada oxigenador[73], a exclusão da contribuição do oxigenador de membranas na reação inflamatória observada nos pulmões não pode ser defendida.

A observação de altos índices de edema no grupo CECC, comparado ao Controle, sem apresentar diferenças entre os grupos CECBV e Controle, está parcialmente de acordo com um estudo prévio que observou um aumento no edema em grupos submetidos à CEC convencional [14]. O edema pulmonar em grupos submetidos à CEC está relacionado ao aumento do conteúdo de água pulmonar

extravascular [11, 12], assim como a resposta inflamatória [74]. Sinais de extrusão de vesículas de surfactante no espaço alveolar e espessamento do septo no grupo CECC, causado pelo edema, observados na microscopia eletrônica, foram consistentes com o mecanismo de lesão causado pela isquemia-reperfusão [9]. Este estudo foi o primeiro a comparar o edema pulmonar nestas duas técnicas de CEC, e apesar do grupo CECC ter apresentado um balanço hídrico mais negativo comparado ao grupo Controle, o primeiro apresentou maior edema pulmonar, o que complementa os dados de maior reação inflamatória.

Apesar do número de PMN ter sido semelhante nas diferentes regiões pulmonares, o edema não foi homogeneamente distribuído ao longo do eixo ventro-dorsal em todos os grupos. Esta distribuição é coerente com um estudo prévio, o qual observou a mesma tendência, mas sem significância estatística em coelhos com lesão pulmonar causada por depleção de surfactante [19]. A diferente distribuição do edema entre as regiões ventral e dorsal em todos os grupos pode ser justificada pelo aumento da pressão hidrostática ao longo do eixo ventro-dorsal durante o decúbito dorsal horizontal em pulmões submetidos à VM [29]. O edema é o acumulo anormal de líquido no espaço extravascular [75], e ocorre por um aumento da permeabilidade epitelial e endotelial associado à incapacidade de eliminação do líquido alveolar [76]. Imagens de tomografia de pacientes com SDRA mostram uma distribuição heterogênea da aeração pulmonar [29, 77, 78], e duas teorias tentam justificar o que ocorre na região dependente dos pulmões: a primeira defende o desrecrutamento nas áreas dependentes, causado por uma pressão compressiva do pulmão lesado (teoria da esponja) [77], e a segunda sugere que os alvéolos das áreas dependentes estariam preenchidos por líquido e ar (teoria da interface ar-líquido) [78]. A quantificação do

edema, neste estudo, foi determinada através da relação da área ocupada por edema pela área ocupada por tecido pulmonar, e os resultados encontrados estão de acordo com a observação da distribuição heterogênea da aeração pulmonar, no entanto, como a diferenciação entre o edema alveolar e intersticial não foi realizada, os resultados podem se alinhar à uma ou à outra teoria.

Uma redução na PAM e RVSI é esperada durante uma CEC normotérmica, assim como hemodiluição e redução da viscosidade sanguínea [(79)], o que foi observado no grupo CECBV. Uma maior RVSI observada no grupo CECC sugere que este grupo não estava tão hemodiluído como o grupo CECBV. A POAP diminuída no grupo CECC, comparada aos outros grupos e o menor IC observado no grupo CECC, poderiam ter sido causados provavelmente pelo relativo estado hipovolêmico (maior diurese no grupo CECC), associado à uma maior reação inflamatória.

Secundariamente à lesão de isquemia-reperfusão, a liberação de mediadores como ILs e radicais oxigênio podem levar a "up-regulation" de moléculas de superfície endoteliais, as quais por sua vez aumentam o infiltrado inflamatório, alteram a microvasculatura e pioram a relação ventilação-perfusão [(9)]. Isto poderia explicar a piora da PaO_2/FiO_2, "shunt" pulmonar e $GAaO_2$ após a CEC no grupo CECC [(13)].

Nenhuma alteração na mecânica respiratória foi observada nos diferentes grupos. Apesar de se esperar uma piora na complacência estática após a CEC convencional [(12, 14)], a ausência de alteração na mecânica respiratória em nosso estudo foi devida provavelmente às manobras de recrutamento [(29, 30)] e à normotermia [(80)].

Este estudo apresenta diversas limitações. O curto período de observação após a CEC limita a avaliação de uma possível recuperação da inflamação pulmonar, e o estudo atual avaliou apenas um tipo de oxigenador de membranas, há a necessidade de estudos adicionais para avaliação de diferentes oxigenadores de membrana sobre a resposta inflamatória e sua comparação com a manutenção da ventilação dos pulmões para a oxigenação durante a circulação extracorpórea. A utilização de uma bomba centrífuga ao invés de uma segunda bomba de rolete, conforme usado em outros estudos deste modelo de CEC biventricular, pode ser alvo de questionamentos, mas por outro lado, previamente não foram observadas diferenças entre bombas centrífugas e de rolete pós CEC [(81)]. Ressalvas em relação à hemólise em usos por longos períodos da bomba centrífuga [(82)] foram levantadas, mas, em nosso caso, 90 minutos não são considerados um longo período.

Estudos prévios observaram que a CEC normotérmica comparada à hipotérmica não apresenta diferenças sobre a inflamação sistêmica [(83)], mas poderia oferecer benefícios à mecânica pulmonar, diminuindo o período de intubação no pós-operatório [(80, 84)]. A hipotermia, por sua vez, atenuou a inflamação e edema pulmonar em injúrias pulmonares de outra etiologia, classificadas como leve [(85)] e moderada [(86)]. Neste estudo, a temperatura do grupo CECBV foi levemente menor comparada ao grupo Controle. Dado que a temperatura média apresentada pelo grupo CECBV foi de 36,6 ºC, é pouco provável que isso por si só explicaria as diferenças nos achados inflamatórios.

Uma vez que o objetivo do estudo foi a avaliação dos efeitos da manutenção da ventilação e perfusão durante a CEC, a parada cardíaca foi excluída do método. Mediadores inflamatórios produzidos pelo coração submetido à cardioplegia [(87)], que

subsequentemente perfundem os pulmões [88, 89], poderiam certamente influir na inflamação pulmonar. Novos estudos serão necessários para avaliar a interação entre perfusão pulmonar durante a CEC e diferentes métodos de proteção miocárdica.

Finalizando, este estudo esclarece boa parte do impacto do uso da CEC biventricular em diferentes regiões pulmonares e mostra que o LBA é um método coerente de avaliação da inflamação pulmonar.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

Este estudo experimental de circulação extracorpórea em porcos permitiu concluir que a manutenção da ventilação e perfusão pulmonares durante a CEC biventricular diminui a resposta inflamatória pulmonar e minimiza temporariamente as alterações das trocas gasosas promovidas pela circulação extracorpórea convencional. Pode-se também concluir que as alterações pulmonares secundárias à resposta inflamatória, causadas pela circulação extracorpórea, foi mais importante na região dorsal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):S715-20.

2. Conti VR. Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass. *Chest.* 2001;119(1):2-4.

3. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA Intern Med.* 2012;307(23):2526-33.

4. Oeckler RA, Hubmayr RD. Cell wounding and repair in ventilator injured lungs. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;163(1-3):44-53.

5. Stephens RS, Shah AS, Whitman GJ. Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(3):1122-9.

6. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;8(3):185-211.

7. Yende S, Wunderink R. Causes of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery. *Chest.* 2002;122(1):245-52.

8. Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg*. 2010;25(1):47-55.

9. den Hengst WA, Gielis JF, Lin JY, Van Schil PE, De Windt LJ, Moens AL. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(5):H1283-99.

10. Massoudy P, Zahler S, Tassani P, Becker BF, Richter JA, Pfauder M, et al. Reduction of pro-inflammatory cytokine levels and cellular adhesion in CABG procedures with separated pulmonary and systemic extracorporeal circulation without an oxygenator. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17(6):729-36.

11. Massoudy P, Piotrowski JA, van de Wal HC, Giebler R, Marggraf G, Peters J, et al. Perfusing and ventilating the patient's lungs during bypass ameliorates the increase in extravascular thermal volume after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(2):516-21.

12. Mendler N, Heimisch W, Schad H. Pulmonary function after biventricular bypass for autologous lung oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(3):325-30.

13. Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and

improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(1):77-83.

14. Huang H, Kong X, Zhu D, Wang W, Zhang H. Autologous lung used as a substitute of oxygenator in cardiopulmonary bypass can preserve postoperative respiratory function. *ASAIO J.* 2007;53(4):456-9.

15. Rodrigues RR, Sawada AY, Rouby JJ, Fukuda MJ, Neves FH, Carmona MJ, et al. Computed tomography assessment of lung structure in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Braz J Medical Biological Res.* 2011;44(6):598-605.

16. Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, et al. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(2):378-83.

17. Carvalho AR, Ichinose F, Schettino IA, Hess D, Rojas J, Giannella-Neto A, et al. Tidal lung recruitment and exhaled nitric oxide during coronary artery bypass grafting in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2011;189(6):499-509.

18. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology.* 1997;87(5):1153-63.

19. Otto CM, Markstaller K, Kajikawa O, Karmrodt J, Syring RS, Pfeiffer B, et al. Spatial and temporal heterogeneity of ventilator-associated lung injury after surfactant depletion. *J Appl Physiol.* 2008;104(5):1485-94.

20. Machado LB, Santos LM, Negri EM, Malbouisson LM, Auler Junior JO, Carmona MJ. Broncho-alveolar lavage cellularity in patients submitted to myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass: three case reports. *Rev Bras de Anestesiol.* 2006;56(3):263-72.

21. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Muraoka M, Wang JS, O'Connor MF, et al. Cardiopulmonary bypass produces greater pulmonary than systemic proinflammatory cytokines. *Anesth Analg*. 2000;90(5):1039-45.

22. 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 Anestesiol*. 2011;61(3):275-85.

23. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.

24. Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(3):1107-15.

25. Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Early onset of acute pulmonary dysfunction after cardiovascular surgery: risk factors and clinical outcome. *Crit Care Med.* 1997;25(11):1831-9.

26. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol.* 2008;153(1):21-33.

27. Hedenstierna G. Alveolar collapse and closure of airways: regular effects of anaesthesia. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003;23(3):123-9.

28. Duggan M, Kavanagh BP. Atelectasis in the perioperative patient. Curr Opin *Anaesthesiology.* 2007;20(1):37-42.

29. Lapinsky SE, Mehta S. Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers. *Crit Care.* 2005;9(1):60-5.

30. Magnusson L, Zemgulis V, Tenling A, Wernlund J, Tyden H, Thelin S, et al. Use of a vital capacity maneuver to prevent atelectasis after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology.* 1998;88(1):134-42.

31. Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky AS. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive care med*. 1999;25(11):1297-301.

32. Vaneker M, Santosa JP, Heunks LM, Halbertsma FJ, Snijdelaar DG, J Vane, et al. Isoflurane attenuates pulmonary interleukin-1beta and systemic tumor necrosis factor-alpha following mechanical ventilation in healthy mice. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(6):742-8.

33. Hauber HP, Karp D, Goldmann T, Vollmer E, Zabel P. Effect of low tidal volume ventilation on lung function and inflammation in mice. *BMC pulm med.* 2010;10:21.

34. Wang Y, Minshall RD, Schwartz DE, Hu G. Cyclic stretch induces alveolar epithelial barrier dysfunction via calpain-mediated degradation of p120-catenin. *Am J Physiol Lung cell Mol Physiol.* 2011;301(2):L197-206.

35. Villar J, Herrera-Abreu MT, Valladares F, Muros M, Perez-Mendez L, Flores C, et al. Experimental ventilator-induced lung injury: exacerbation by positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology.* 2009;110(6):1341-7.

36. Jaecklin T, Engelberts D, Otulakowski G, O'Brodovich H, Post M, Kavanagh BP. Lung-derived soluble mediators are pathogenic in ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung cell Mol Physiol.*2011;300(4):L648-58.

37. Vadasz I, Brochard L. Update in acute lung injury and mechanical ventilation 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):17-23.

38. Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1609-13.

39. Hayashi Y, Sawa Y, Nishimura M, Satoh H, Ohtake S, Matsuda H. Avoidance of full-sternotomy: effect on inflammatory cytokine production during cardiopulmonary bypass in rats. *J Card Surg*. 2003;18(5):390-5.

40. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(6):S2347-54.

41. Gasparovic H, Plestina S, Sutlic Z, Husedzinovic I, Coric V, Ivancan V, et al. Pulmonary lactate release following cardiopulmonary bypass. *Eur J of Cardiothorac Surg* 2007;32(6):882-7.

42. Ovechkin AV, Lominadze D, Sedoris KC, Robinson TW, Tyagi SC, Roberts AM. Lung ischemia-reperfusion injury: implications of oxidative stress and platelet-arteriolar wall interactions. *Arch Physiol Biochem*. 2007;113(1):1-12.

43. Cobelens PM, van Putte BP, Kavelaars A, Heijnen CJ, Kesecioglu J. Inflammatory consequences of lung ischemia-reperfusion injury and low-pressure ventilation. *J Surg Res*. 2009;153(2):295-301.

44. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, Daggett CW, Scarborough JE, Meliones JN, et al. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(3):731-5.

45. Calvin S.H. Ng AAA, Song Wan, Anthony M.H. Ho, Innes Y.P. Wan, Eric M.C. Wong, Anthony P.C. Yim. Ventilation During Cardiopulmonary Bypass: impact on cytokine Response and Cardiopulmonary function. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(1):154- 62.

46. Massoudy P, Zahler S, Becker BF, Braun SL, Barankay A, Meisner H. Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest.* 2001;119(1):31-6.

47. Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2002;121(4):1269-77.

48. Kagawa H, Morita K, Nagahori R, Shinohara G, Kinouchi K, Hashimoto K. Prevention of ischemia/reperfusion-induced pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass with terminal leukocyte-depleted lung reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.*139(1):174-80.

49. Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2006;21(4):225-8.

50. Vohra HA, Whistance R, Modi A, Ohri SK. The inflammatory response to miniaturised extracorporeal circulation: a review of the literature. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:707042.

51. Sohn N, Marcoux J, Mycyk T, Krahn J, Meng Q. The impact of different biocompatible coated cardiopulmonary bypass circuits on inflammatory response and oxidative stress. *Perfusion.* 2009;24(4):231-7.

52. Immer FF, Ackermann A, Gygax E, Stalder M, Englberger L, Eckstein FS, et al. Minimal extracorporeal circulation is a promising technique for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*.. 2007;84(5):1515-20.

53. Skrabal CA, Steinhoff G, Liebold A. Minimizing cardiopulmonary bypass attenuates myocardial damage after cardiac surgery. *Asaio J*. 2007;53(1):32-5.

54. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J of Cardiothorac Surg* 2002;22(4):527-33.

55. Drew CE, Anderson IM. Profound hypothermia in cardiac surgery: report of three cases. *Lancet*. 1959;1(7076):748-50.

56. Deborah J. Kozik D, and James S. Tweddell, MD. Characterizing the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass in Children. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(S):2347-54.

57. Else Tonnesen VBC, Palle Toft. The role of cytokines in cardiac surgery *Int J Cardiol* 1996;53(S):1-10.

58. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106(6):1008-16.

59. Gilliland HE AM, Uprichard S, Clarke G, McMurray TJ. The effect of aprotinin on interleukin-8 concentration and leukocyte adhesion molecule expression in an isolated cardiopulmonary bypass system. . *Anaesthesia.* 1999;54(5):427-33.

60. Armin Sablotzki IF, Jorg Muhling, Marius G Dehne, Jan Spillner, Rolf E Silber andElke Czeslik The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions *Perfusion.* 2002;17(2):103-9.

61. Weis F, Beiras-Fernandez A, Schelling G, Briegel J, Lang P, Hauer D, et al. Stress doses of hydrocortisone in high-risk patients undergoing cardiac surgery: effects on interleukin-6 to interleukin-10 ratio and early outcome. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1685-90.

62. Ohata T, Mitsuno M, Yamamura M, Tanaka H, Kobayashi Y, Ryomoto M, et al. Minimal cardiopulmonary bypass attenuates neutrophil activation and cytokine release in coronary artery bypass grafting. *J Artif Organs.* 2007;10(2):92-5.

63. Jungwirth B, Eckel B, Blobner M, Kellermann K, Kochs EF, Mackensen GB. The impact of cardiopulmonary bypass on systemic interleukin-6 release, cerebral nuclear factor-kappa B expression, and neurocognitive outcome in rats. *Anesth Analg.*110(2):312-20.

64. Pierpaolo Giomarelli M, Sabino Scolletta, MD, Emma Borrelli, MD, and Bonizella Biagioli, MD Myocardial and Lung Injury after cardiopulmonary bypass: Role of Interleukin (IL) – 10. *Ann Thorac Surg.*2003;76:117-23.

65. Nathan N, Denizot Y, Cornu E, Jauberteau MO, Chauvreau C, Feiss P. Cytokine and lipid mediator blood concentrations after coronary artery surgery. *Anesth Analg.* 1997;85(6):1240-6.

66. Guyton AC, Joes CE, Coleman TG. Normal Cardiac Output and its Variation. In: Guyton AC, Joes CE, Coleman TG, editors. *Cardiac output and its Regulation.* 2 ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1973. p. 3-29.

67. Rennard SI, Basset G, Lecossier D, O'Donnell KM, Pinkston P, Martin PG, et al. Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution. *J Appl Physiol.* 1986;60(2):532-8.

68. McBride WT, Armstrong MA, Gilliland H, McMurray TJ. The balance of pro and anti-inflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar lavage (BAL) at paediatric cardiac surgery. *Cytokine.* 1996;8(9):724-9.

69. Lindskov C, Jensen RH, Sprogoe P, Klaaborg KE, Kirkegaard H, Severinsen IK, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with severe acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(3):303-11.

70. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1351-63.

71. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Brechot N, et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive care med*. Inn press 2013.

72. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory failure in adults: part 2-technical considerations. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(1):164-72.

73. Dapper F, Neppl H, Wozniak G, Strube I, Boldt J, Hehrlein FW, et al. Influence of 4 different membrane oxygenators on inflammation-like processes during

extracorporeal circulation with pulsatile and non-pulsatile flow. Eur J Cardiothorac Surg 1992;6(1):18-24.

74. Costa EL, Vidal Melo MF. Lung water: what you see (with computed tomography) and what you get (with a bedside device). Anesthesiology. 2009;111(5):933-5.

75. Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, Okuchi K, Sakamoto T, Ishikura H, et al. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2012;16(6):R232.

76. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. American journal of physiology *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;295(3):L379-99.

77. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(9):1701-11.

78. Hubmayr RD. Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(12):1647-53.

79. Cook DJ. Changing temperature management for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1999;88(6):1254-71.

80. Ranucci M, Soro G, Frigiola A, Menicanti L, Ditta A, Candido G, et al. Normothermic perfusion and lung function after cardiopulmonary bypass: effects in pulmonary risk patients. *Perfusion.* 1997;12(5):309-15.

81. Valeri CR, MacGregor H, Ragno G, Healey N, Fonger J, Khuri SF. Effects of centrifugal and roller pumps on survival of autologous red cells in cardiopulmonary bypass surgery. *Perfusion*. 2006;21(5):291-6.

82. Lawson DS, Ing R, Cheifetz IM, Walczak R, Craig D, Schulman S, et al. Hemolytic characteristics of three commercially available centrifugal blood pumps. *Pediatr Crit Care Med* : 2005;6(5):573-7.

83. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108(4):636-41.

84. Tonz M, Mihaljevic T, Pasic M, von Segesser LK, Turina M. The warm versus cold perfusion controversy: a clinical comparative study. *Eur J of Cardiothorac Surg* 1993;7(12):623-7.

85. Cruces P, Ronco R, Erranz B, Conget P, Carvajal C, Donoso A, et al. Mild hypothermia attenuates lung edema and plasma interleukin-1beta in a rat mechanical ventilation-induced lung injury model. *Exp Lung Res.* 2011;37(9):549-54.

86. Chin JY, Koh Y, Kim MJ, Kim HS, Kim WS, Kim DS, et al. The effects of hypothermia on endotoxin-primed lung. *Anesth Analg.* 2007;104(5):1171-8

87. Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J.* 1999;138(2 Pt 2):S69-75.

88. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hahnel C, Meisner H, Becker BF. Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res.* 1999;41(3):722-30.

89. McFarlane T, Kleinloog R, Bennett M. Pulmonary sequestration of cardioplegia administered via the aortic root during aortocoronary bypass surgery. *Perfusion.* 2007;22(2):93-101.

APÊNDICES

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 3471 – SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 31.07.03, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **396/03**, intitulado: **"Efeitos da circulação extracorpórea sobre a função pulmonar - Estudo experimental"** apresentado pela COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO.

Pesquisador(a) Responsável: **DRA. MARIA JOSÉ CARVALHO CARMONA**

Pesquisador(a) Executante: **DR. FLÁVIO SILVA FERREIRA**

CAPPesq, 31 de Julho de 2003.

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice-Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: *Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")*

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

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20.06.07, **APROVOU** mudança do animal para porco no Protocolo de Pesquisa nº **396/03**, intitulado: **"EFEITOS DA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA SOBRE A FUNÇÃO PULMONAR – ESTUDO EXPERIMENTAL"** apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO** , inclusive da mudança de pesquisador executante para Claudia Regina Costa Freitas.

Pesquisador(a) Responsável: **Maria José Carvalho Carmona**

CAPPesq, 20 de junho de 2007..

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos. 225, 5º andar - CEP 05403 010 – São Paulo – SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 – e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
mis

I- Dados individuais

Os quadros seguintes apresentam os valores individuais dos parâmetros aferidos em cada momento do estudo.

Quadro 1. Dados demográficos individuais dos animais do grupo Controle

	Peso (kg)	**SC (m^2)**
1	41,0	1,07
2	39,6	1,04
3	41,2	1,07
4	41,4	1,07
5	47,3	1,17
6	42,0	1,08
7	36,2	0,98
8	39,5	1,04

Quadro 2. Dados demográficos individuais dos animais do grupo CEC Convencional

	Peso (kg)	**SC (m^2)**
1	38,0	1,02
2	45,7	1,15
3	43,5	1,11
4	41,2	1,07
5	44,0	1.12
6	38,8	1,03
7	37,6	1,01
8	43,8	1,11
9	38,0	1,02

Quadro 3. Dados demográficos individuais dos animais do grupo CEC biventricular

	Peso (kg)	**SC (m^2)**
1	40,7	1,06
2	46,0	1,15
3	47,0	1,17
4	37,5	1,00
5	38,0	1,01
6	36,0	0,98
7	46,2	1,15
8	43,4	1,11
9	36,0	0,98
10	42,5	1,10

Quadro 4 . Dados individuais do hematócrito dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	26	25	26
2	29	30	29
3	28	25	29
4	28	26	28
5	28	28	30
6	37	35	35
7	29	30	29
8	28	29	30

Quadro5 . Dados individuais do hematócrito dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	21	20	19
2	32	29	29
3	29	28	27
4	25	26	25
5	33	29	30
6	32	27	30
7	28	25	30
8	27	26	25
9	29	26	28

Quadro 6. Dados individuais do hematócrito dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	31	27	28
2	29	29	28
3	30	25	26
4	26	21	22
5	27	21	22
6	27	24	26
7	27	27	28
8	30	27	27
9	31	23	27
10	27	24	23

Quadro 7. Dados individuais da temperatura dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	37,5	37,9	38,2
2	38,4	38,8	41,0
3	37,0	38,4	39,3
4	37,9	38,6	37,0
5	38,9	38,3	38,7
6	38,2	38,1	38,5
7	38,3	38,2	38,2
8	36,5	37,2	38,0

Quadro 8. Dados individuais da temperatura dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	38,2	37,0	36,7
2	37,3	38,0	39,2
3	38,0	38,3	37,6
4	37,7	38,1	38,4
5	36,7	37,4	38,6
6	38,7	38,2	37,0
7	37,4	37,6	38,3
8	38,3	37,8	37,3
9	37,5	37,7	38,4

Quadro 9. Dados individuais da temperatura dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	39,7	36,4	37,2
2	38,3	37,0	37,7
3	38,7	38,8	38,3
4	38,8	35,0	35,6
5	37,4	34,7	35,6
6	40,3	36,3	37,2
7	37,9	36,5	36,9
8	37,0	35,4	36,4
9	36,9	33,9	35,0
10	38,0	35,7	36,2

Quadro 10. Dados individuais da diurese dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	180	225	360
2	40	120	200
3	60	180	320
4	180	290	340
5	80	160	200
6	20	110	140
7	140	240	320
8	80	200	260

Quadro 11. Dados individuais da diurese dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	50	520	760
2	200	2150	2370
3	200	800	920
4	140	380	440
5	80	880	980
6	80	580	720
7	200	900	1080
8	100	780	940
9	100	740	860

Quadro 12. Dados individuais da diurese dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	10	500	680
2	50	500	600
3	140	600	720
4	200	1300	1500
5	60	600	740
6	40	320	380
7	100	320	400
8	60	240	380
9	40	400	500
10	100	600	720

Quadro 13. Dados individuais do balanço hídrico dos animais do grupo Controle

	90 min. após a CEC (mL)
1	968
2	949
3	894
4	999
5	1204
6	1056
7	834
8	926

Quadro 14. Dados individuais do balanço hídrico dos animais do grupo CEC Convencional

	90 min. após a CEC (mL)
1	1931
2	712
3	2238
4	2359
5	1929
6	1871
7	1623
8	2099
9	1830

Quadro 15. Dados individuais do balanço hídrico dos animais do grupo CEC biventricular

	90 min. após a CEC (mL)
1	2937
2	3141
3	3237
4	2075
5	2735
6	3014
7	3367
8	3377
9	2894
10	2820

Quadro 16. Dados individuais da pressão arterial média dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	71	80	67
2	76	71	70
3	77	83	83
4	62	70	78
5	63	73	81
6	71	78	78
7	64	98	69
8	71	78	67

Quadro 17. Dados individuais da pressão arterial média dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	65	66	64
2	60	101	70
3	73	62	62
4	56	68	58
5	81	56	59
6	62	65	63
7	62	67	57
8	78	54	55
9	57	60	57

Quadro 18. Dados individuais da pressão arterial média dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	60	51	53
2	60	69	65
3	65	50	50
4	63	80	56
5	72	53	56
6	73	50	52
7	77	100	67
8	71	81	59
9	63	60	50
10	74	66	53

Quadro 19. Dados individuais da pressão venosa central dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	4	5	5
2	10	11	11
3	9	9	9
4	7	7	6
5	7	8	8
6	9	9	9
7	9	9	8
8	8	7	7

Quadro 20. Dados individuais da pressão venosa central dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	9	9	9
2	7	7	7
3	6	8	6
4	10	9	9
5	7	6	7
6	7	7	8
7	6	6	7
8	6	6	6
9	5	8	6

Quadro 21. Dados individuais da pressão venosa central dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	8	9	8
2	9	7	9
3	10	10	10
4	10	12	10
5	9	10	11
6	7	9	8
7	11	10	10
8	11	12	11
9	10	12	10
10	9	10	11

Quadro 22. Dados individuais da pressão de artéria pulmonar média dos animais do grupo Controle

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
1	18	15	12
2	20	21	22
3	19	22	25
4	17	18	18
5	16	18	22
6	18	20	21
7	18	21	16
8	18	17	17

Quadro 23. Dados individuais da pressão artéria pulmonar média dos animais do grupo CEC convencional

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
1	19	19	19
2	14	17	17
3	16	15	17
4	19	22	20
5	22	17	20
6	18	18	17
7	17	17	17
8	16	15	15
9	15	16	15

Quadro 24. Dados individuais da pressão de artéria pulmonar média dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	**após a CEC**	**90 min. após a CEC**
1	15	17	17
2	22	21	21
3	21	21	22
4	20	25	19
5	21	27	22
6	16	22	22
7	21	22	18
8	19	22	26
9	17	21	22
10	19	24	22

Quadro 25. Dados individuais da resistência vascular sistêmica indexada dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	1147	1459	1361
2	1484	1387	1227
3	1238	1195	1092
4	1519	1498	1541
5	1092	1106	1068
6	1984	1987	2056
7	980	1570	1196
8	1070	1115	979

Quadro 26. Dados individuais da resistência vascular sistêmica indexada dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	1203	1500	1282
2	1161	2162	1656
3	1008	1498	1184
4	1125	856	975
5	1658	1244	1456
6	1054	1292	1462
7	1257	1494	1554
8	1360	1122	1360
9	1010	964	1224

Quadro 27. Dados individuais da resistência vascular sistêmica indexada dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	938	791	812
2	1020	1076	1257
3	1287	814	913
4	1010	1327	1051
5	1642	939	1010
6	1568	824	986
7	1481	1453	1220
8	1522	1571	1254
9	1528	1140	1045
10	908	770	840

Quadro 28. Dados individuais da resistência vascular pulmonar indexada dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	51	39	44
2	157	185	187
3	146	162	192
4	193	190	193
5	117	119	102
6	224	259	268
7	143	170	98
8	119	110	114

Quadro 29. Dados individuais da resistência vascular pulmonar indexada dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	193	237	187
2	88	207	263
3	105	194	190
4	24	44	60
5	314	249	308
6	172	200	213
7	202	220	280
8	151	187	194
9	117	148	192

Quadro 30. Dados individuais da resistência vascular pulmonar indexada dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	72	132	126
2	180	208	202
3	187	183	228
4	152	215	160
5	156	262	202
6	190	201	269
7	180	145	128
8	127	182	313
9	211	214	261
10	98	165	200

Quadro 31. Dados individuais do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo indexado dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	28	37	29
2	32	28	29
3	33	34	34
4	25	28	32
5	25	34	37
6	21	26	23
7	24	44	25
8	38	42	32

Quadro 32. Dados individuais do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo indexado dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	39	20	21
2	23	27	17
3	46	17	29
4	21	29	18
5	33	16	16
6	23	20	16
7	27	24	15
8	39	20	20
9	24	22	16

Quadro 33. Dados individuais do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo indexado dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	35	22	23
2	30	33	23
3	28	26	22
4	25	45	21
5	26	25	23
6	32	25	18
7	38	56	25
8	28	41	21
9	19	23	13
10	48	51	30

Quadro 34. Dados individuais do trabalho sistólico do ventrículo direito indexado dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	7	6	4
2	5	5	6
3	5	6	8
4	5	5	5
5	4	6	8
6	3	4	4
7	4	6	3
8	6	6	6

Quadro 35. Dados individuais do trabalho sistólico do ventrículo direito indexado dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	7	4	4
2	3	3	3
3	7	2	6
4	5	8	5
5	7	4	4
6	5	4	3
7	5	4	3
8	6	4	4
9	5	3	3

Quadro 36. Dados individuais do trabalho sistólico do ventrículo direito indexado dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	5	4	5
2	8	8	5
3	6	8	7
4	5	9	4
5	5	11	6
6	4	8	6
7	6	8	4
8	4	6	7
9	2	4	4
10	8	13	8

Quadro 37. Dados individuais da saturação venosa central de oxigênio dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	80	80	80
2	72	72	71
3	74	72	75
4	74	71	76
5	72	79	81
6	70	74	72
7	76	82	74
8	84	83	81

Quadro 38. Dados individuais da saturação venosa central de oxigênio dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	70	56	65
2	76	62	59
3	81	62	61
4	65	63	53
5	83	70	64
6	74	72	60
7	79	56	55
8	69	66	61
9	81	61	66

Quadro 39. Dados individuais da saturação venosa central de oxigênio dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	77	69	78
2	68	98 *	66
3	69	70	59
4	80	83	75
5	62	76	69
6	74	72	71
7	78	81	69
8	75	70	66
9	76	78	73
10	83	81	75

*Excluído "outlier"

Quadro 40. Dados individuais da pressão de oclusão de artéria pulmonar dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	15	13	10
2	13	13	13
3	11	12	12
4	10	10	9
5	10	11	15
6	11	11	12
7	10	11	11
8	11	10	10

Quadro 41. Dados individuais da pressão de oclusão de artéria pulmonar dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	10	10	11
2	13	8	7
3	9	8	8
4	18	19	17
5	8	7	9
6	9	9	9
7	8	8	8
8	8	7	8
9	9	8	7

Quadro 42. Dados individuais da pressão de oclusão de artéria pulmonar dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	11	10	10
2	13	9	12
3	13	12	12
4	12	14	12
5	15	15	13
6	8	12	10
7	13	13	12
8	14	14	14
9	10	12	11
10	12	12	12

Quadro 43. Dados individuais do índice cardíaco dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	4,7	4,1	3,6
2	3,6	3,5	3,8
3	4,4	5,0	5,4
4	2,9	3,4	3,7
5	4,1	4,7	5,5
6	2,5	2,8	2,7
7	4,5	4,7	4,1
8	4,7	5,1	4,9

Quadro 44. Dados individuais do índice cardíaco dos animais do grupo Cec Convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	3,7	3,0	3,4
2	3,6	3,5	3,0
3	5,3	2,9	3,8
4	3,4	5,5	4,0
5	3,6	3,2	2,9
6	4,1	3,6	3,0
7	3,6	3,3	2,6
8	4,2	3,4	2,9
9	4,1	4,3	3,3

Quadro 45. Dados individuais do índice cardíaco dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	4,4	4,2	4,4
2	4,0	3,8	3,6
3	3,4	3,9	3,5
4	4,2	4,1	3,5
5	3,1	3,7	3,6
6	3,4	4,0	3,6
7	3,6	5,0	3,7
8	3,2	3,5	3,1
9	2,7	3,4	3,0
10	5,7	5,8	4,0

Quadro 46. Dados individuais da relação PaO_2/FiO_2 dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	373	440	404
2	482	488	444
3	463	498	489
4	269	444	462
5	245	382	383
6	422	550	486
7	365	426	425
8	503	483	461

Quadro 47. Dados individuais da relação PaO_2/FiO_2 dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	441	314	449
2	446	102	361
3	416	157	268
4	350	206	349
5	488	126	391
6	431	317	375
7	416	115	191
8	439	360	428
9	443	107	377

Quadro 48. Dados individuais da relação PaO_2/FiO_2 dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	230	442	409
2	353	344	357
3	301	354	285
4	235	414	472
5	364	374	372
6	422	201	365
7	423	421	454
8	390	431	374
9	397	442	400
10	391	296	306

Quadro 49. Dados individuais da relação $GAaO_2$ dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	143	86	113
2	61	54	91
3	69	51	45
4	201	90	77
5	208	119	122
6	110	30	77
7	150	102	108
8	57	63	82

Quadro 50. Dados individuais da relação $GAaO_2$ dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	90	170	80
2	82	301	143
3	101	242	174
4	154	211	138
5	60	272	113
6	87	152	119
7	105	308	255
8	85	140	101
9	86	311	135

Quadro 51. Dados individuais da relação $GAaO_2$ dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	261	110	136
2	127	138	128
3	182	149	187
4	253	136	92
5	173	171	168
6	120	271	161
7	98	95	78
8	115	95	124
9	111	85	106
10	108	167	163

Quadro 52. Dados individuais do "Shunt" pulmonar dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	0,16	0,12	0,11
2	0,04	0,04	0,06
3	0,06	0,04	0,04
4	0,16	0,07	0,07
5	0,17	0,11	0,12
6	0,06	0,02	0,04
7	0,12	0,10	0,08
8	0,07	0,07	0,08

Quadro 53. Dados individuais do "Shunt" pulmonar dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	0,08	0,12	0,07
2	0,13	0,37	0,08
3	0,12	0,21	0,12
4	0,10	0,17	0,10
5	0,06	0,31	0,07
6	0,07	0,13	0,07
7	0,10	0,25	0,13
8	0,06	0,09	0,06
9	0,09	0,31	0,09

Quadro 54. Dados individuais do "Shunt" pulmonar dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	0,21	0,10	0,11
2	0,09	0,49*	0,09
3	0,12	0,11	0,11
4	0,24	0,16	0,08
5	0,09	0,15	0,13
6	0,09	0,23	0,12
7	0,09	0,10	0,05
8	0,09	0,07	0,08
9	0,09	0,09	0,09
10	0,12	0,20	0,16

*Excluído outlier

Quadro 55. Dados individuais da pressão de pico de vias aéreas dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	18	17	17
2	24	22	21
3	15	17	18
4	19	19	19
5	18	19	20
6	22	21	22
7	18	19	19
8	19	19	19

Quadro 56. Dados individuais da pressão de pico de vias aéreas dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	17	21	19
2	14	17	18
3	18	22	20
4	15	16	18
5	15	23	20
6	16	18	18
7	23	26	24
8	18	21	20
9	21	25	21

Quadro 57. Dados individuais da pressão de pico de vias aéreas dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	20	21	23
2	18	19	19
3	24	25	25
4	16	15	16
5	16	19	20
6	19	25	25
7	16	17	17
8	19	20	18
9	16	19	18
10	16	18	18

Quadro 58. Dados individuais da pressão de platô de vias aéreas dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	16	15	15
2	21	22	18
3	14	14	17
4	18	15	16
5	17	17	17
6	19	19	19
7	16	16	16
8	18	18	19

Quadro 59. Dados individuais da pressão de platô de vias aéreas dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	16	20	18
2	12	15	18
3	17	24	19
4	15	15	16
5	13	22	17
6	15	18	17
7	22	25	23
8	17	18	17
9	20	22	18

Quadro 60. Dados individuais da pressão de platô de vias aéreas dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	17	19	20
2	15	16	14
3	21	23	23
4	14	14	14
5	16	17	20
6	19	25	25
7	14	14	12
8	19	18	16
9	15	18	18
10	15	16	18

Quadro 61. Dados individuais da pressão média de vias aéreas dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	10	9	9
2	8	8	8
3	7	8	8
4	8	8	8
5	9	9	9
6	8	8	8
7	8	8	8
8	8	8	9

Quadro 62. Dados individuais da pressão média de vias aéreas dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	8	10	9
2	7	9	9
3	9	10	9
4	9	8	9
5	8	9	9
6	8	8	8
7	9	10	9
8	8	9	9
9	8	9	8

Quadro 63. Dados individuais da pressão média de vias aéreas dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	8	8	8
2	8	8	8
3	10	9	9
4	8	8	8
5	8	9	9
6	9	10	10
7	8	8	7
8	8	8	8
9	8	8	8
10	8	8	8

Quadro 64. Dados individuais da complacência pulmonar estática dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	45,0	48,9	47,8
2	28,4	27,0	34,9
3	48,4	46,8	39,3
4	35,7	45,6	40,9
5	43,1	43,0	41,7
6	40,1	45,5	45,7
7	45,0	44,5	44,7
8	33,8	33,3	31,3

Quadro 65. Dados individuais da complacência pulmonar estática dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	39,0	28,6	31,7
2	78,3	52,2	39,2
3	38,2	23,9	33,8
4	46,7	44,4	42,0
5	55,0	25,9	36,0
6	45,1	33,9	36,1
7	26,9	23,5	25,6
8	38,0	34,5	37,0
9	29,9	29,5	37,2

Quadro 66. Dados individuais da complacência pulmonar estática dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	39,3	33,4	28,8
2	45,6	43,4	51,6
3	31,3	25,6	24,5
4	44,8	45,3	44,9
5	39,5	36,3	28,8
6	29,3	21,5	20,8
7	48,2	52,6	59,8
8	32,1	35,2	41,7
9	40,7	31,0	30,8
10	41,5	38,1	31,9

Quadro 67. Dados individuais da complacência pulmonar dinâmica dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	37,5	40,0	39,1
2	24,2	27,0	28,8
3	43,6	36,0	36,2
4	33,1	32,6	32,1
5	39,8	36,9	33,3
6	33,4	39,5	37,1
7	38,1	35,0	35,1
8	31,4	30,9	31,3

Quadro 68. Dados individuais da complacência pulmonar dinâmica dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	35,5	26,7	29,2
2	58,8	42,7	39,2
3	35,0	26,9	31,4
4	46,7	40,0	35,0
5	44,0	24,4	28,8
6	41,0	33,9	33,3
7	25,4	22,4	24,3
8	35,1	28,1	29,6
9	28,1	25,1	30,2

Quadro 69. Dados individuais da complacência pulmonar dinâmica dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	31,5	29,3	24,3
2	35,1	34,1	33,1
3	26,4	23,0	22,2
4	36,6	40,8	36,7
5	39,5	31,1	28,8
6	29,3	21,5	20,8
7	40,2	39,4	36,8
8	32,1	30,5	35,3
9	37,0	28,8	30,8
10	37,7	32,2	31,9

Quadro 70. Dados individuais da dosagem da Interleucina 6 sérica dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	39	30	37
2	12	30	78
3	228	16	13
4	49	54	67
5	99	73	160
6	61	106	307
7	87	93	142
8	86	92	104

Quadro 71. Dados individuais da dosagem da Interleucina 6 sérica dos animais do grupo CEC convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	8	87	67
2	37	23	116
3	49	105	122
4	56	64	102
5	39	62	96
6	58	52	105
7	41	65	108
8	26	78	520
9	89	120	178

Quadro 72. Dados individuais da dosagem da Interleucina 6 sérica dos animais do Grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	82	135	121
2	212	44	147
3	135	82	121
4	88	157	185
5	55	94	101
6	61	72	100
7	36	80	104
8	78	94	133
9	21	34	57
10	38	45	125

Quadro 73. Dados individuais da dosagem da Interleucina 6 do Lavado Broncoalveolar dos animais do grupo Controle, corrigido pela uréia plasmática

	basal	90 min. após a CEC
1	28,2	49,6
2	18,6	33,6
3	60,3	103,3
4	69,2	49,3
5	48,3	77,6
6	30,1	74,7
7	55,9	114,8

Quadro 74. Dados individuais da dosagem da Interleucina 6 do Lavado Broncoalveolar dos animais do grupo CEC convencional, corrigido pela uréia plasmática

	basal	90 min. após a CEC
1	23,7	286,4
2	75,4	198,4
3	36,7	248,3
4	38,6	193,4
5	50,3	292,3
6	113,9	268,0
7	58,5	189,0

Quadro 75. Dados individuais da dosagem da Interleucina 6 do Lavado Broncoalveolar dos animais do Grupo CEC biventricular, corrigido pela uréia plasmática

	basal	90 min. após a CEC
1	25,0	119,0
2	73,7	244,2
3	210,0	144,5
4	55,0	126,2
5	57,2	273,1
6	86,8	181,3
7	60,9	135,6

Quadro 76. Dados individuais da dosagem da Interleucina 8 sérica dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	103	190	112
2	100	109	100
3	89	78	103
4	112	72	98
5	90	107	110
6	87	110	121

Quadro 77. Dados individuais da dosagem da Interleucina 8 sérica dos animais do grupo CEC Convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	263	279	301
2	106	112	193
3	42	56	60
4	79	65	110
5	362	370	389
6	185	192	201
7	101	98	110
8	68	90	96
9	30	45	69

Quadro 78. Dados individuais da dosagem da Interleucina 8 sérica dos animais do grupo CEC biventricular

	Basal	Após a CEC	90 min. após a CEC
1	230	232	210
2	67	74	89
3	52	59	43
4	79	85	110
5	105	118	121
6	189	198	201
7	108	87	103
8	201	198	214
9	154	169	174
10	49	51	63

Quadro 79. Dados individuais da dosagem da Interleucina 8 do Lavado Broncoalveolar dos animais do Grupo Controle, corrigido pela uréia plasmática

	basal	**90 min. após a CEC**
1	80,6	124,6
2	37,8	161,3
3	108,8	152,8
4	92,0	99,7
5	51,6	112,7
6	125,7	112,5
7	127,6	189,7

Quadro 80. Dados individuais da dosagem da Interleucina 8 do Lavado Broncoalveolar dos animais do grupo CEC convencional, corrigido pela uréia plasmática

	basal	**90 min. após a CEC**
1	102,0	411,8
2	50,6	234,4
3	127,0	335,0
4	48,0	335,6
5	97,6	230,3
6	88,0	277,3
7	88,0	374,8

Quadro 81. Dados individuais da dosagem da Interleucina 8 do Lavado Broncoalveolar dos animais do Grupo CEC biventricular, corrigido pela uréia plasmática

	basal	**90 min. após a CEC**
1	85,2	355,9
2	34,1	350,0
3	104,4	146,7
4	75,8	172,6
5	24,5	215,2
6	109,2	188,9
7	67,7	243,9

Quadro 82. Dados individuais da dosagem da Interleucina 10 sérica dos animais do grupo Controle

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	15	14	20
2	20	15	18
3	22	28	49
4	32	49	55
5	22	18	20
6	14	18	19
7	19	24	29
8	19	29	31

Quadro 83. Dados individuais da dosagem da Interleucina 10 sérica dos animais do grupo CEC Convencional

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	26	29	30
2	15	20	27
3	47	52	50
4	36	37	38
5	8	12	15
6	15	18	18
7	14	18	19
8	25	39	41
9	49	62	71

Quadro 84. Dados individuais da dosagem da Interleucina 10 sérica dos animais do grupo CEC biventricular

	basal	após a CEC	90 min. após a CEC
1	10	11	16
2	13	16	18
3	12	17	15
4	35	38	39
5	20	20	22
6	14	19	20
7	15	19	21
8	15	18	19
9	17	15	18
10	16	23	27

Quadro 85. Dados individuais da dosagem da Interleucina 10 do Lavado Broncoalveolar dos animais do grupo Controle, corrigido pela uréia plasmática

	basal	**90 min. após a CEC**
1	12,8	13,8
2	12,2	21,5
3	23,7	30,6
4	17,6	29,1
5	6,0	12,7
6	13,5	20,1
7	25,8	19,4

Quadro 86. Dados individuais da dosagem da Interleucina 10 do Lavado Broncoalveolar dos animais do grupo CEC convencional , corrigido pela uréia plasmática

	basal	**90 min. após a CEC**
1	5,3	24,5
2	21,4	37,5
3	14,9	56,7
4	16,5	53,3
5	18,5	32,5
6	32,1	52,0
7	20,6	36,5

Quadro 87. Dados individuais da dosagem da Interleucina 10 do Lavado Broncoalveolar dos animais do grupo CEC biventricular, corrigido pela uréia plasmática

	basal	**90 min. após a CEC**
1	5,6	21,2
2	20,9	46,2
3	14,8	56,0
4	18,3	38,1
5	21,0	30,3
6	11,2	42,3
7	21,4	50,5

Quadro 88: Dados individuais da razão do número de polimorfonucleares pela área de parênquima pulmonar encontrados por campo* da região dorsal e ventral dos animais do grupo Controle

	Região ventral	**Região dorsal**
1	$0,8 \times 10^{-6}$	$2,9 \times 10^{-6}$
2	$1,3 \times 10^{-6}$	$1,3 \times 10^{-6}$
3	$1,6 \times 10^{-6}$	$2,1 \times 10^{-6}$
4	$1,5 \times 10^{-6}$	$2,2 \times 10^{-6}$
5	$2,0 \times 10^{-6}$	$2,0 \times 10^{-6}$
6	$2,3 \times 10^{-6}$	$1,1 \times 10^{-6}$
7	$2,3 \times 10^{-6}$	$2,1 \times 10^{-6}$
8	$1,3 \times 10^{-6}$	$1,3 \times 10^{-6}$

Quadro 89. Dados individuais da razão do número de polimorfonucleares pela área de parênquima pulmonar encontrados por campo* da região dorsal e ventral dos animais do grupo CEC convencional

	Região ventral	**Região dorsal**
1	$4,3 \times 10^{-6}$	$3,8 \times 10^{-6}$
2	$3,0 \times 10^{-6}$	$3,7 \times 10^{-6}$
3	$3,1 \times 10^{-6}$	$3,1 \times 10^{-6}$
4	$3,0 \times 10^{-6}$	$3,0 \times 10^{-6}$
5	$2,1 \times 10^{-6}$	$1,7 \times 10^{-6}$
6	$1,8 \times 10^{-6}$	$5,6 \times 10^{-6}$
7	$2,0 \times 10^{-6}$	$3,1 \times 10^{-6}$
8	$2,9 \times 10^{-6}$	$3,0 \times 10^{-6}$
9	$2,9 \times 10^{-6}$	$2,8 \times 10^{-6}$

Quadro 90. Dados individuais da razão do número de polimorfonucleares pela área de parênquima pulmonar encontrados por campo* da região dorsal e ventral dos animais do grupo CEC biventricular

	Região ventral	**Região dorsal**
1	$3,5 \times 10^{-6}$	$1,3 \times 10^{-6}$
2	$2,3 \times 10^{-6}$	$1,9 \times 10^{-6}$
3	$2,6 \times 10^{-6}$	$2,7 \times 10^{-6}$
4	$2,6 \times 10^{-6}$	$1,7 \times 10^{-6}$
5	$1,7 \times 10^{-6}$	$1,2 \times 10^{-6}$
6	$3,2 \times 10^{-6}$	$3,7 \times 10^{-6}$
7	$2,3 \times 10^{-6}$	$2,3 \times 10^{-6}$
8	$2,8 \times 10^{-6}$	$2,0 \times 10^{-6}$
9	$1,4 \times 10^{-6}$	$1,8 \times 10^{-6}$
10	$1,2 \times 10^{-6}$	$1,6 \times 10^{-6}$

*Resultado descrito é a média da leitura de 10 campos aleatórios por lâmina.

Quadro 91. Dados individuais da fração da área de edema pela área de parênquima pulmonar por campo* da região ventral e dorsal dos animais do grupo Controle

	Região ventral	**Região dorsal**
1	0,0	0,0
2	0,0	0,0
3	0,0	0,0
4	0,0	0,0
5	0,0	0,0
6	0,0	0,0
7	0,0	$2,8 \times 10^{-2}$
8	$0,7 \times 10^{-2}$	0,0

Quadro 92. Dados individuais da fração da área de edema pela área de parênquima pulmonar por campo* da região ventral e dorsal dos animais do grupo CEC convencional

	Região ventral	**Região dorsal**
1	0,0	$8,8 \times 10^{-2}$
2	0,0	$1,8 \times 10^{-2}$
3	0,0	$0,4 \times 10^{-2}$
4	0,0	$1,2 \times 10^{-2}$
5	$9,6 \times 10^{-2}$	$0,1 \times 10^{-2}$
6	0,0	$8,1 \times 10^{-2}$
7	$2,3 \times 10^{-2}$	$0,1 \times 10^{-2}$
8	$2,8 \times 10^{-2}$	$6,8 \times 10^{-2}$
9	$6,7 \times 10^{-2}$	$1,9 \times 10^{-2}$

Quadro 93. Dados individuais da fração da área de edema pela área de parênquima pulmonar por campo* da região ventral e dorsal dos animais do grupo CEC biventricular

	Região ventral	**Região dorsal**
1	0,0	$2,6 \times 10^{-2}$
2	$5,7 \times 10^{-2}$	$6,2 \times 10^{-2}$
3	$2,6 \times 10^{-2}$	$0,1 \times 10^{-2}$
4	$0,8 \times 10^{-2}$	$5,5 \times 10^{-2}$
5	$1,0 \times 10^{-2}$	$1,8 \times 10^{-2}$
6	0,0	$3,6 \times 10^{-2}$
7	$0,8 \times 10^{-2}$	$0,8 \times 10^{-2}$
8	0,0	$2,1 \times 10^{-2}$
9	$1,4 \times 10^{-2}$	$1,2 \times 10^{-2}$
10	$1,1 \times 10^{-2}$	$2,4 \times 10^{-2}$

*Resultado descrito é a média da leitura de 10 campos aleatórios por lâmina.