

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E PARASITOLOGIA  
APLICADAS**

**COMPORTAMENTO DA HOMOCISTEÍNA E DE MARCADORES DE  
INFLAMAÇÃO E DE LESÃO MIOCÁRDICA EM CRIANÇAS  
PORTADORAS DE CARDIOPATIA CONGÊNITA SUBMETIDAS À  
CIRURGIA CARDÍACA**

**ALESSANDRA CARLA DE ALMEIDA RIBEIRO**

**Uberlândia**

**2006**

**ALESSANDRA CARLA DE ALMEIDA RIBEIRO**

**COMPORTAMENTO DA HOMOCISTEÍNA E DE MARCADORES DE  
INFLAMAÇÃO E DE LESÃO MIOCÁRDICA EM CRIANÇAS  
PORTADORAS DE CARDIOPATIA CONGÊNITA SUBMETIDAS À  
CIRURGIA CARDÍACA**

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Mineo

**Uberlândia**

**2006**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFU / Setor de  
Catalogação e Classificação

- R484a      Ribeiro, Alessandra Carla de Almeida, 1973-  
            Análise da presença de homocisteína frente a marcadores de inflamação e de lesão miocárdica em crianças portadoras de cardiopatia congênita submetidas à cirurgia cardíaca / Alessandra Carla de Almeida Ribeiro. - Uberlândia, 2006.  
            68f. : il.  
            Orientador: José Roberto Mineo.  
            Tese (doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.  
            Inclui bibliografia.  
            1. Cardiopatia congênita nas crianças - Teses. I. Mineo, José Roberto. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. III. Título.

CDU: 616.12-039-053.2



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
Instituto de Ciências Biomédicas  
Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas  
Telefax: (034)3218-2333 E-Mail [coipa@ufu.br](mailto:coipa@ufu.br)  
Av. Pará 1720 - Campus Umuarama 38400-902 Uberlândia MG



Alessandra Carla de Almeida Ribeiro

**“Análise da presença de homocisteína frente a marcadores de inflamação e de lesão miocárdica em crianças portadoras de cardiopatia congênita submetidas à cirurgia cardíaca”.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Banca Examinadora:

Uberlândia, 31 de março de 2006.

Prof. Dra. Chloé Camba Musatti  
UNIFESP

Prof. Dra. Roseli Aparecida Silva Gomes  
UFTM

Prof. Dr. Elmiro Santos Resende - UFU

Prof. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah  
UFU

Prof. Dr. José Roberto Mineo - UFU

Aos meus pais

**Fernando Carlos Ribeiro** (*in memoriam*) e **Sueli Cristina de Almeida Ribeiro**,  
pela oportunidade da vida e pelos exemplos de grandeza pessoal e profissional.

Aos meus filhos

**João Pedro Ribeiro Carrijo** e **Maria Fernanda Ribeiro Carrijo**,  
pelo amor e compreensão de todos os momentos de ausência, que foram necessários.

Ao meu marido

**Fabício Carrijo**,  
por estar sempre por perto, compreendendo e apoiando.

Aos meus irmãos

**Ana Maria de Almeida Ribeiro** e **Breno Henrique de Almeida Ribeiro**,  
pela amizade e apoio durante todos estes anos.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. **José Roberto Mineo**, Professor Titular da Disciplina de Imunologia, Chefe do Laboratório de Imunoparasitologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, meu especial agradecimento pelo grande exemplo, confiança e incentivo, sem os quais este trabalho não seria possível.

À Profa. Dra. **Lourdes de Fátima Gonçalves Gomes**, Professora do Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, e médica Intensivista e Cardiologista Infantil, Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia, pela grandeza e apoio incondicional durante todos os momentos.

Ao Prof. Dr. **Orlando César Mantese**, Dra. **Aglai Arantes** e Dra. **Liliane C. F. F. de Mello Rosa**, UTI-Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia, pela amizade e apoio na realização deste trabalho.

Aos Drs. **Cláudio R. da Cunha**, **Paulo C. dos Santos** e toda a equipe de **Anestesiologistas e Perfusionistas**, Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia, pela fundamental participação no trabalho.

A Dra. **Vânia D'Almeida** e **Fernanda G. de Souza**, pela realização dos testes para determinação de homocisteína, Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP, indispensáveis para viabilização deste trabalho.

Aos funcionários **Marizete Maria Lima Magalhães** e **Robson Antônio da Silva**, do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, pela realização dos exames laboratoriais.

Ao estatístico Prof. **Marcelo Tavares**, Núcleo de Estudos Estatísticos e Biométricos, Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia, pelo auxílio na interpretação dos resultados deste trabalho.

Aos colegas da **equipe médica e de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica** do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, agradeço a paciência e incentivo para realização deste trabalho.

Aos **colegas do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas**, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, pela amizade e companheirismo durante todos estes anos de convivência.

A todos os **professores** que me acompanharam durante a pós-graduação, pelo incentivo e colaboração.

*“... Durante as horas, naquela noite em que John observava as veias distendidas da paciente, seu pulso fraco, sua pressão e respiração, ocorreu-lhe que suas condições poderiam ser melhoradas, se existisse algum modo de, continuamente, retirar sangue de suas veias tumefeitas, em um aparelho onde pudesse captar oxigênio e eliminar gás carbônico e, ser então bombeado de volta nas artérias”.*

**Mary H. Gibbon - 1971**





## RESUMO

A cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) é considerada importante causa de resposta inflamatória sistêmica, com sérias implicações clínicas. O grau de inflamação e lesão miocárdica pode modificar o prognóstico dos pacientes. A homocisteinemia tem sido relacionada com a fisiopatologia de doenças cardiovasculares, podendo estar envolvida nos mecanismos do estresse oxidativo. O objetivo deste estudo foi determinar a concentração de homocisteína e outros marcadores de inflamação e lesão miocárdica em pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca e analisar a associação entre a homocisteína e variáveis clínicas e cirúrgicas neste grupo de pacientes. Foram estudados prospectivamente 29 pacientes. Os níveis séricos de homocisteína e marcadores de inflamação (números absolutos de leucócitos e bastonetes e proteína C reativa) e lesão miocárdica (creatinoquinases e troponina T) foram avaliados em três tempos de coleta: D0 - pré-operatório (controle), D1 - pós-operatório imediato (admissão UTI-PED) e D2 - 3º dia de pós-operatório. As médias de homocisteína encontradas foram, respectivamente,  $7,53 \pm 0,51$   $\mu\text{M}$  em D0,  $9,43 \pm 0,66$   $\mu\text{M}$  em D1 e  $8,12 \pm 0,60$   $\mu\text{M}$  em D2. Não se observou variação dos níveis de homocisteína segundo o tipo de cardiopatia congênita, mas os níveis aumentaram com o estímulo da CEC, não tendo relação com os tempos de cirurgia, circulação extracorpórea ou clampeamento de aorta. Os marcadores de inflamação e lesão miocárdica estudados também aumentaram seus valores no pós-operatório imediato em resposta ao estímulo do procedimento, sendo observada uma correlação positiva com a homocisteína apenas em relação à proteína C reativa, no 3º dia de pós-operatório. Em conclusão, os níveis séricos de homocisteína e marcadores de inflamação e lesão miocárdica estudados aumentam no pós-operatório imediato de cirurgias cardíacas em crianças portadoras de cardiopatias congênitas. O aumento dos níveis de homocisteína está relacionado ao estímulo promovido pela circulação extracorpórea, não havendo correlação com os outros marcadores estudados, exceto com a proteína C reativa aumentada.

**Palavras chave:** homocisteína – proteína C reativa – inflamação – lesão miocárdica – cirurgia cardíaca – cardiopatia congênita - PCR

## ABSTRACT

Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is considered a major cause of systemic inflammatory response, and may have important clinical implications. Analysis of the level of inflammation and myocardial injury may be useful to determine prognosis. Homocysteinemia has been related to the physiopathology of cardiovascular diseases, and may be linked to the mechanisms of oxidative stress. The aim of this study was to determine the concentration of homocysteine and other inflammation and myocardial injury markers in pediatric patients with congenital heart disease who were submitted to cardiac surgery. In addition, the relation between homocysteine and clinical and surgical variables in this group of patients was also analyzed. A total of 29 patients were prospectively studied. Serum levels of homocysteine, inflammation markers (absolute number of white blood cells and band cells and C-reactive protein) and myocardial injury markers (creatinase and troponin T) were assessed at three different moments: D0 – preoperatively (control), D1 – immediately postoperatively (upon admission to the pediatric ICU) and D2 – three days after surgery. Averages of homocysteine were, respectively,  $7.53 \pm 0.51 \mu\text{M}$  at D0,  $9.43 \pm 0.66 \mu\text{M}$  at D1 and  $8.12 \pm 0.60 \mu\text{M}$  at D2. Variation in homocysteine levels was not related to the type of congenital heart disease. Cardiopulmonary bypass led to an increase in homocysteine levels, which was not related to duration of the procedure, cardiopulmonary bypass or aortic clamping. Levels of inflammation and myocardial injury markers also increased immediately postoperatively in response to the surgical procedure. A positive correlation was observed between homocysteine and C-reactive protein three days after surgery. In conclusion, serum levels of homocysteine, inflammation markers and myocardial injury markers increase immediately postoperatively in patients with congenital heart disease submitted to cardiac surgery. Increased homocysteine levels are related to cardiopulmonary bypass and increased C-reactive protein levels. However, increased homocysteine levels are not related to any of the other markers studied.

**Keywords:** homocysteine – C-reactive protein – inflammation – myocardial injury – cardiac surgery – congenital heart disease

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1 Resposta Inflamatória Sistêmica .....	17
1.2 Cirurgia cardíaca e inflamação .....	19
1.3 Homocisteína .....	23
1.3.1 Homocisteína e inflamação .....	26
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	29
2.1 Objetivo geral .....	29
2.2 Objetivos específicos .....	29
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	30
3.1 Local do estudo.....	30
3.2 Casuística .....	30
3.3 Pacientes .....	31
3.4 Coleta de dados .....	31
3.5 Anestesia .....	32
3.6 Circulação extracorpórea .....	32
3.7 Coleta e processamento do sangue .....	33
3.8 Determinação dos testes laboratoriais .....	33
3.9 Determinação dos valores de Hcy sérica total .....	33
3.10 Análise estatística .....	34
<b>4. RESULTADOS</b> .....	35
4.1 Características dos Pacientes .....	35
4.2 Homocisteína .....	37
4.2.1 Homocisteína segundo sexo .....	37
4.2.2 Homocisteína segundo idade .....	38
4.2.3 Homocisteína segundo tipo de cardiopatia .....	39
4.2.4 Homocisteína segundo tipo de cirurgia .....	40
4.2.5 Homocisteína segundo tempo de cirurgia .....	41
4.2.6 Homocisteína segundo tempo de circulação extracorpórea .....	42

4.2.7 Homocisteína segundo tempo de clampeamento de aorta .....	43
4.2.8 Correlação homocisteína <i>versus</i> números absolutos de leucócitos e bastonetes.....	43
4.2.9 Correlação homocisteína <i>versus</i> proteína C reativa .....	44
4.2.10 Correlação homocisteína <i>versus</i> creatinoquinases .....	46
4.2.11 Correlação homocisteína <i>versus</i> troponina T .....	47
4.3 Marcadores inflamatórios .....	48
4.3.1 Números absolutos de leucócitos e bastonetes .....	48
4.3.2 Proteína C reativa .....	49
4.4 Marcadores de Lesão Miocárdica .....	50
4.4.1 Creatinoquinases .....	50
4.4.2 Troponina T.....	51
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>52</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>59</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>69</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>74</b>

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. Diagrama que ilustra o modelo geral dos circuitos de circulação extracorpórea com oxigenadores de bolha (A) e com oxigenadores de membrana (B).....16
- Figura 2. Relação entre síndrome da resposta inflamatória sistêmica, infecção e sepse. CEC: circulação extracorpórea, SRIS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica.....17
- Figura 3. Seqüência de eventos envolvidos na fisiopatologia da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) após circulação extracorpórea (CEC). Modificado de LAFFEY, BOYLAN, CHENG (2002).....20
- Figura 4. Ativação do sistema complemento durante a cirurgia cardíaca .....20
- Figura 5. Moléculas de adesão em neutrófilos e células endoteliais. Modificado de Royston, 1997.....22
- Figura 6. Conseqüências clínicas do balanço entre síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (SRAC). Modificado de Bone (1996).....23
- Figura 7. Metabolismo da homocisteína. MTHF: metil-tetra-hidrofolato, MAT: metil-adenosil-transferase.....24
- Figura 8. Fluxograma da casuística do trabalho .....31
- Gráfico 1. Distribuição dos níveis séricos de homocisteína em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3<sup>o</sup> dia de pós-operatório).....37
- Gráfico 2. Determinação dos níveis séricos de homocisteína em 16 pacientes pediátricos do sexo feminino e 13 pacientes pediátricos do sexo masculino portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3<sup>o</sup> dia de pós-operatório).....38

- Gráfico 3. Correlação entre os níveis séricos de homocisteína e a idade dos 29 pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca nos diferentes tempos de coleta. A: D0, B: D1 e C: D2.....39
- Gráfico 4. Distribuição dos níveis séricos de homocisteína em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório) nos diferentes tipos de cardiopatia: 22 pacientes com hiperfluxo pulmonar (A) e 7 pacientes com hipofluxo pulmonar (B).....40
- Gráfico 5. Distribuição dos níveis séricos de homocisteína em pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório) nos diferentes tipos de cirurgia: 21 pacientes com circulação extracorpórea (A) e 8 pacientes sem circulação extracorpórea (B).....41
- Gráfico 6. Determinação dos níveis séricos de homocisteína em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca distribuídos de acordo com o tempo de cirurgia. A: D1, B: D2..... 42
- Gráfico 7. Determinação dos níveis séricos de homocisteína em 21 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) distribuídos de acordo com o tempo de CEC. A: D1; B: D2.42
- Gráfico 8. Determinação dos níveis séricos de homocisteína em 21 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) distribuídos de acordo com o tempo de clampeamento da aorta. A: D1; B: D2.....43
- Gráfico 9. Correlação entre as dosagens séricas de homocisteína e números absolutos de leucócitos (A) e bastonetes (B) em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório).....44

Gráfico 10. Correlação entre as dosagens séricas de homocisteína e PCR em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca. A: D0; B: D1; C: D2.....	45
Gráfico 11. Correlação entre as dosagens séricas de homocisteína e CK em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca. A: D0, B: D1 e C: D2.....	46
Gráfico 12. Correlação entre as dosagens séricas de homocisteína e CK-MB em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca. A: D0, B: D1 e C: D2.....	47
Gráfico 13. Correlação entre as dosagens séricas de homocisteína e troponina em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca. A: D0, B: D1 e C: D2.....	48
Gráfico 14. Distribuição dos números absolutos de leucócitos (A) e bastonetes (B) em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório).....	49
Gráfico 15. Distribuição dos níveis séricos de PCR em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia pós-operatório).....	50
Gráfico 16. Distribuição dos níveis séricos de CK (A) e CK.MB (B) em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório).....	50
Gráfico 17. Distribuição dos níveis séricos de troponina T em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório).....	51

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores relacionados a hiperhomocisteinemia.....	26
Tabela 2. Mecanismos fisiopatológicos relacionados à hiperhomocisteinemia.....	28
Tabela 3. Características dos pacientes portadores de cardiopatia congênita, submetidos à cirurgia cardíaca.....	36



## 1. INTRODUÇÃO

Segundo Mitchell et al. (1971), cardiopatia congênita pode ser definida como “anormalidade estrutural grosseira do coração ou dos grandes vasos intratorácicos, com significado funcional”. A sua incidência é variável, sendo observados 4 a 50 casos para cada 1000 crianças nascidas vivas (HOFFMAN; KAPLAN, 2002). Outros estudos descrevem incidências de 0,8 a 1% das crianças nascidas vivas (HUNSCHE; MOLOSSI, 2002) e 8 casos para cada 1000 nascidos vivos (BOLGER; COATS; GATZOULIS, 2003).

A cardiopatia congênita é responsável por mais de 20% das mortes perinatais que resultam de malformações congênitas. Relatos da Organização Mundial de Saúde (OMS), na América do Norte, descrevem que mais de um terço das mortes infantis decorrentes de defeitos congênitos ocorre por cardiopatia congênita (BOTTO; CORREA, 2003). Grande parte desta população torna-se criticamente doente no primeiro ano de vida. As crianças portadoras de cardiopatia congênita geralmente apresentam diversas intercorrências associadas à insuficiência cardíaca ou hipoxemia, como déficit do crescimento pômdero-estatural, infecções respiratórias de repetição, hipermetabolismo e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor. O resultado do tratamento cirúrgico depende de vários fatores: idade, peso, condições nutricionais, complexidade da cardiopatia e intervenção cirúrgica propriamente dita (MATSUMOTO; CARVALHO; HIRSCHHEIMER, 1997).

A idéia de perfundir órgãos com finalidade de mantê-los em boas condições de vitalidade tem origem no século passado. O histórico da cirurgia cardíaca é marcado por três grandes períodos: antes de 1950 - período conceptual e de desenvolvimento; entre 1950 e 1970 - período de tecnologia aplicada; e a partir de 1970 - período de refinamento (STAMMERS, 1997; MOURA; POMERANTZEFF; GOMES, 2001).

O período conceptual e de desenvolvimento, compreende os eventos anteriores a 1950, no qual John e Mary Gibbon desenvolveram as primeiras máquinas de circulação extracorpórea (CEC).

No período de tecnologia aplicada desenvolveram-se novos oxigenadores e foi, ainda, aplicada a hipotermia moderada por Mc Quiston, para redução do metabolismo em lactentes com cardiopatias cianóticas submetidos à cirurgia cardíaca paliativa. A evolução dos materiais biocompatíveis, a colocação de filtros e cata-bolhas também diminuíram as complicações pós-operatórias.

No período de refinamento, novas técnicas cirúrgicas, aliadas ao desenvolvimento da

tecnologia de novos materiais e drogas diminuíram os efeitos deletérios do procedimento, sendo possível, a partir desta época, a correção cirúrgica de cardiopatias congênitas em diversos centros.

No Brasil, a história da cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea teve início em 1956, com os estudos realizados pelo Dr. Zerbini e Dr. Adib Jatene em laboratório experimental de cirurgia cardíaca e CEC no Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo.

Mediante a realização da CEC, o sangue proveniente das veias cavas é drenado para um oxigenador, onde ocorrem as trocas gasosas. Posteriormente, o sangue arterializado retorna até a raiz da aorta através de um sistema de impulsão por roletes que gera um fluxo contínuo da CEC até o paciente, que é modificado de acordo com a idade, a superfície corpórea e a temperatura do momento. Além disto, um sistema paralelo de aspiradores também retira todo sangue da cavidade cardíaca e o conduz, após filtração, até o oxigenador. Os circuitos para passagem sanguínea são de plástico polivinílico transparente, quimicamente inertes e com pequena tendência a formação de trombo (MATSUMOTO; CARVALHO; HIRSCHHEIMER, 1997) - Figura 1.

De forma geral, a CEC altera todos os processos fisiológicos do organismo, podendo levar a disfunções orgânicas de diferentes graus. É evidente que o tempo prolongado da CEC aumenta os efeitos deletérios e leva ao comprometimento do sistema cardiovascular, que geralmente já se encontra debilitado pela própria cardiopatia.

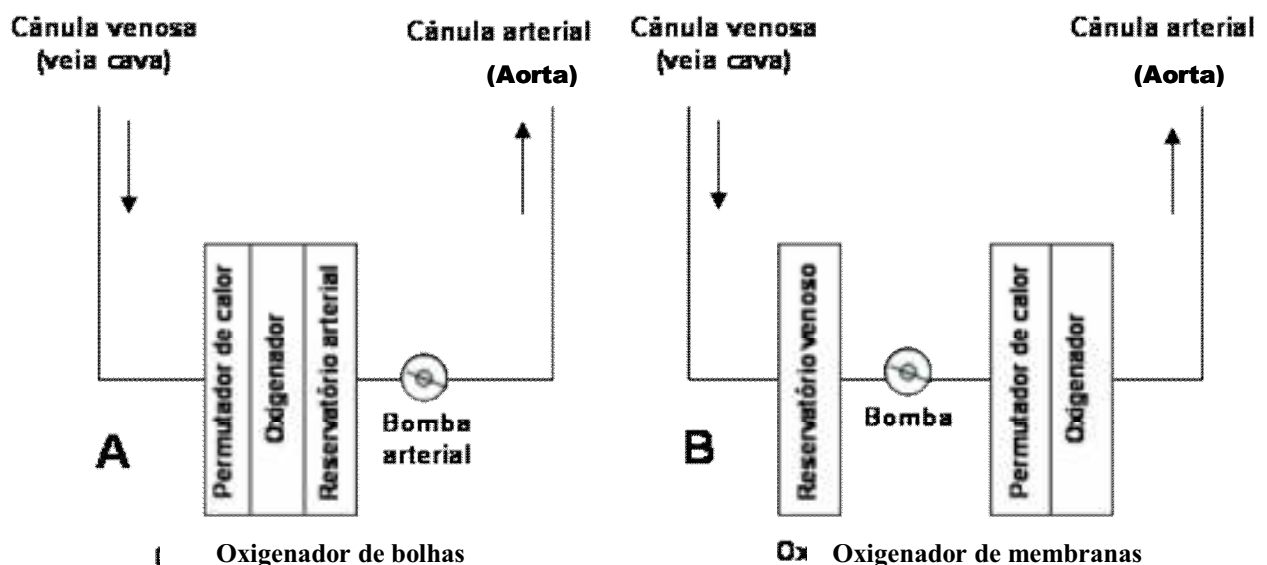


Figura 1. Diagrama que ilustra o modelo geral dos circuitos de circulação extracorpórea com oxigenadores de bolha (A) e com oxigenadores de membrana (B).

## 1.1 Resposta inflamatória sistêmica

A resposta inflamatória desencadeada pela cirurgia cardíaca é um processo de difícil identificação. Independente do fator desencadeante, a resposta sistêmica desencadeada pode ser bastante diversificada, com sérias implicações clínicas. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos são semelhantes aos encontrados na sepse, porém em menor proporção.

Em 1991, no consenso realizado pela *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM), foram propostos novos termos para descrição dos eventos relacionados à resposta inflamatória. Com objetivo de se tentar padronizar a linguagem utilizada, foram determinados critérios e definições para infecção, bacteremia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), sepse, sepse grave, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) (CARVALHO; KOPELMAN; BRANCHINI, 1999; FEIN et al., 1997; BONE; BALK; CERRA, 1992; MUCKART; BHAGWANJEE, 1997) – Figura 2. Posteriormente, foram propostos complementos destas definições para atender às particularidades da faixa etária pediátrica (CARVALHO; KOPELMAN; BRANCHINI, 1999; CARCILLO; FIELDS, 2002).

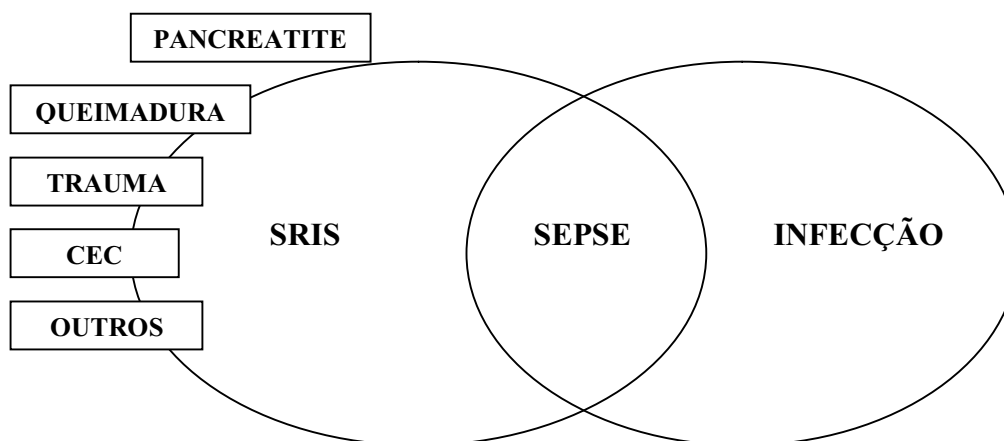


Figura 2. Relação entre síndrome da resposta inflamatória sistêmica, infecção e sepse. CEC: circulação extracorpórea, SRIS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

**Infecção:** Fenômeno microbiano caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microorganismos (bactérias, vírus, fungos e outros agentes) ou à invasão de um tecido estéril de um hospedeiro por esses agentes.

**Bacteremia:** Presença de bactéria viável no sangue. Em pediatria as culturas de sangue podem ser freqüentemente negativas quando há suspeita de sepse.

**Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS):** É a resposta sistêmica a uma variedade de insultos clínicos graves (como trauma, infecção, queimaduras, dentre outros) - Figura 3. A resposta é manifestada por dois ou mais dos seguintes critérios:

- Temperatura:  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ .
- Frequência cardíaca:  $> 160$  bpm (lactentes) ou  $> 150$  bpm (crianças maiores).
- Frequência respiratória:  $> 60$  irpm (lactentes) ou  $> 50$  irpm (crianças maiores).
- Leucócitos:  $> 12000$  cel/ $\text{mm}^3$  ou  $< 4000$  cel/ $\text{mm}^3$  ou  $> 10\%$  formas jovens (bastões).

**Sepse:** A sepsé é a SRIS associada à infecção.

**Sepse grave:** Sepsé associada à:

- Hipotensão arterial: PAS  $< 65$  mmHg (lactentes) ou  $< 75$  mmHg (crianças maiores) e/ou
- Hipoperfusão tecidual: acidose láctica, oligúria (diurese  $< 1$  ml/Kg/h) e diminuição do nível de consciência ou meningite.

**Choque séptico:** Sepsé grave associada à hipotensão que não responde à reanimação fluidica adequada e vigorosa na primeira hora de tratamento. Os pacientes que recebem inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos quando as anormalidades perfusionais forem relatadas.

**Disfunção de múltiplos órgãos:** Presença de alteração de função orgânica em paciente com patologia aguda crítica de forma tão severa que a homeostase não pode ser mantida sem intervenção.

Apesar da padronização da terminologia ter facilitado a investigação epidemiológica, ainda restam muitas dúvidas diante da heterogeneidade de cada um destes grupos definidos pela classificação (OPAL, 1998). Todas as definições são estabelecidas de acordo com critérios clínicos / laboratoriais, mas não existe referência com relação aos mecanismos imunológicos e bioquímicos de lesão, sítio da infecção e classificação microbiológica. Todas estas variáveis podem, entretanto, determinar diferentes respostas terapêuticas e prognóstico. Novas intervenções têm criado a necessidade de revisão e modificação das definições, para melhor refletir o conhecimento sobre a fisiopatologia (ABRAHAM et al.; 2000). Em dezembro de 2001, 29 participantes da Europa, América do Norte e Reino Unido reuniram para realização da Conferência Internacional sobre Definições de SRIS (LEVY et al., 2003). Concluiu-se que os conceitos atuais devem permanecer como descritos há 15 anos e foi proposto um novo sistema de estadiamento para resposta inflamatória do hospedeiro (PIRO). O P de predisposição, onde são levados em consideração os fatores genéticos, as doenças pré-

existentes e os hábitos que influenciam a saúde. *I* de insulto, que pode ser um trauma, isquemia, infecção, agressão por endotoxina, etc. *R* de resposta, como manifestação de marcadores genéticos, mediadores específicos, presença de choque, etc. *O*, do inglês: *organ failure*, onde se especificam as falências orgânicas. É uma classificação que permite compreender o estágio da doença e estabelecer terapêuticas específicas para cada estágio, distinguindo a morbidade proveniente do insulto, daquela originada pela resposta do próprio hospedeiro (MATOS; VICTORINO, 2003). Ao longo do tempo, espera-se que o sistema PIRO seja desenvolvido e aperfeiçoado nesse sentido.

## 1.2 Cirurgia cardíaca e inflamação

O uso da circulação extracorpórea é indispensável para correção cirúrgica de muitas cardiopatias congênitas. Entretanto, ainda são elevadas a morbidade e mortalidade relacionadas ao procedimento (SHEN; GIACOMUZZI; UNGERLEIDER, 2003). Diversos fatores, como a anestesia, liberação de endotoxinas, contato do sangue com os materiais da CEC, trauma cirúrgico e lesões causadas pela isquemia e reperfusão, são responsáveis pela resposta inflamatória do organismo (LAFHEY; BOYLAN; CHENG, 2002; HONORE et al., 2001) - Figura 3.

O sistema complemento é ativado, predominantemente, pela via alternativa, pela exposição do sangue com os circuitos da CEC. Superfícies estranhas ao organismo não conseguem desestabilizar o componente C3b e permitem que este se deposite, resultando em posterior ativação dos demais componentes da cascata do complemento e formação do complexo de ataque à membrana (MAC) e geração de anafilotoxinas (C5a e C3a), que retornam à circulação do paciente. A formação de complexos de heparina-protamina também ativa a via clássica, através da participação de anticorpos pré-formados que reconhecem componentes destes complexos (BOYLE et al., 1997) – Figura 4. Após os primeiros cinco dias de pós-operatório, uma ativação secundária destes elementos é observada, sendo relacionada à elevação da proteína C reativa em resposta aos complexos de heparina e protamina (LAFHEY; BOYLAN; CHENG, 2002). A liberação de endotoxinas na circulação sanguínea também parece estar envolvida com a ativação das vias clássica e alternativa do complemento (WAN; LECLERC; VINCENT, 1997).

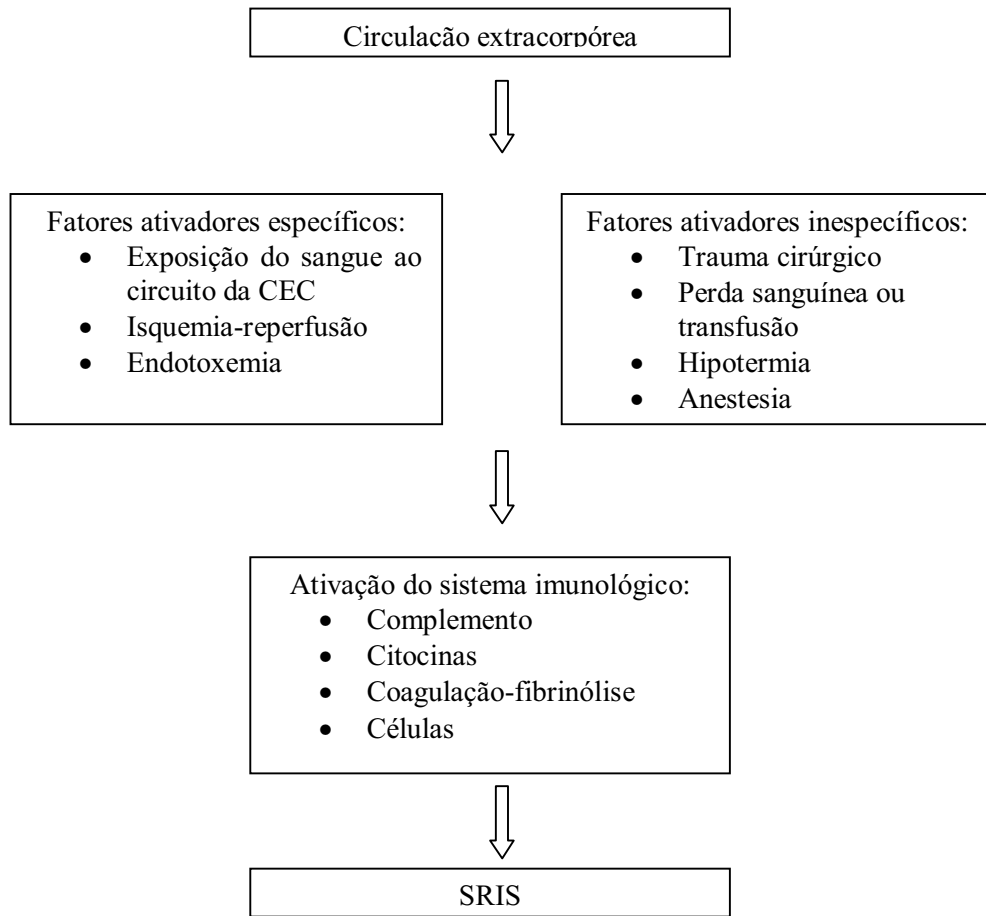


Figura 3. Seqüência de eventos envolvidos na fisiopatologia da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) após circulação extracorpórea (CEC). Modificado de Laffey, Boylan, Cheng (2002).

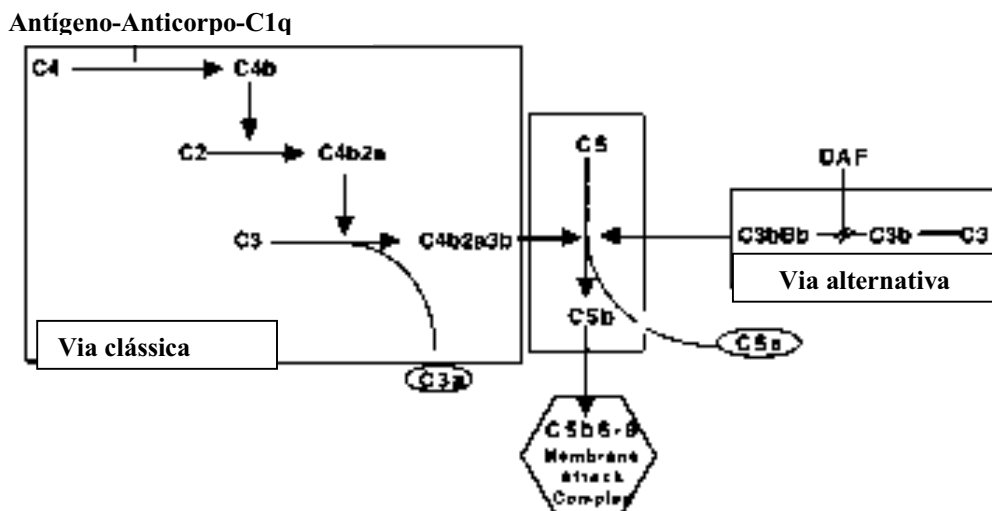


Figura 4. Ativação do sistema complemento durante a cirurgia cardíaca.

As citocinas também desempenham importante papel nesta resposta inflamatória (STEINBERG et al., 1993; VARAN et al., 2002). Ocorre a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) (DINARELLO, 2000). A regulação do processo depende do equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias. Entre estas últimas, destaca-se o papel de IL-10, IL-4, IL-5 e IL-13 (OPAL, 2000). Alguns trabalhos sugerem que o prognóstico dos pacientes esteja relacionado com o balanço entre estas citocinas (FRANKE et al., 2002; HÖVELS-GÜRICH et al., 2002). IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  aumentam precocemente na cirurgia cardíaca, sendo observado posteriormente picos de IL-6 e IL-8 (LAFHEY; BOYLAN; CHENG, 2002). A elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias induz a um aumento da expressão de moléculas de adesão na superfície de células endoteliais e neutrófilos e aumento da óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) (HILL; WHITTEN; LANDERS, 1997).

A coagulação encontra-se ativada na sua fase inicial, predominantemente pela via intrínseca, com participação do fator XII. O fator XIIa inicia a ativação da via intrínseca da cascata da coagulação, através de sua ação direta no fator XI, que novamente se liga à superfície e também pode ativar o fator VII. Ainda que não ocorra a formação de coágulos devido a heparinização sistêmica, certos fatores como fibrina e fibrinogênio, contribuem para reação inflamatória (MOURA; POMERANTZEFF; GOMES, 2001). A trombina também desempenha papel importante no processo inflamatório, podendo estar envolvida com a indução de uma variedade de respostas celulares e ativação de células endoteliais, aumentando a expressão de selectina P, causando maior aderência de neutrófilos, ativação e posterior lesão endotelial. A ativação de receptores de trombina em leucócitos também aumenta a liberação de citocinas inflamatórias (LEVY; TANAKA, 2003).

Na cirurgia cardíaca e CEC observa-se uma exacerbação da ativação e disfunção endotelial, decorrente de uma superregulação de receptores de adesão em células endoteliais e leucócitos. Três principais famílias de receptores de adesão foram relacionadas: integrinas (CD18/CD11a-c), selectinas (selectinas E, L e P) e moléculas de adesão intercelular pertencentes à superfamília das imunoglobulinas (ICAMs) (ROYSTON, 1997). Na figura 5 observam-se os diversos pares de moléculas e os fatores relacionados ao aumento da sua expressão nas células endoteliais e neutrófilos. O processo de adesão neutrófilo-endotélio resulta na liberação de proteases e espécies reativas do oxigênio (ROS, do inglês: *reactive oxygen species*), responsáveis por lesão endotelial e dos tecidos adjacentes. Quando ROS excede a capacidade de neutralização dos antioxidantes, ocorre lesão endotelial (BOLI, 1998).

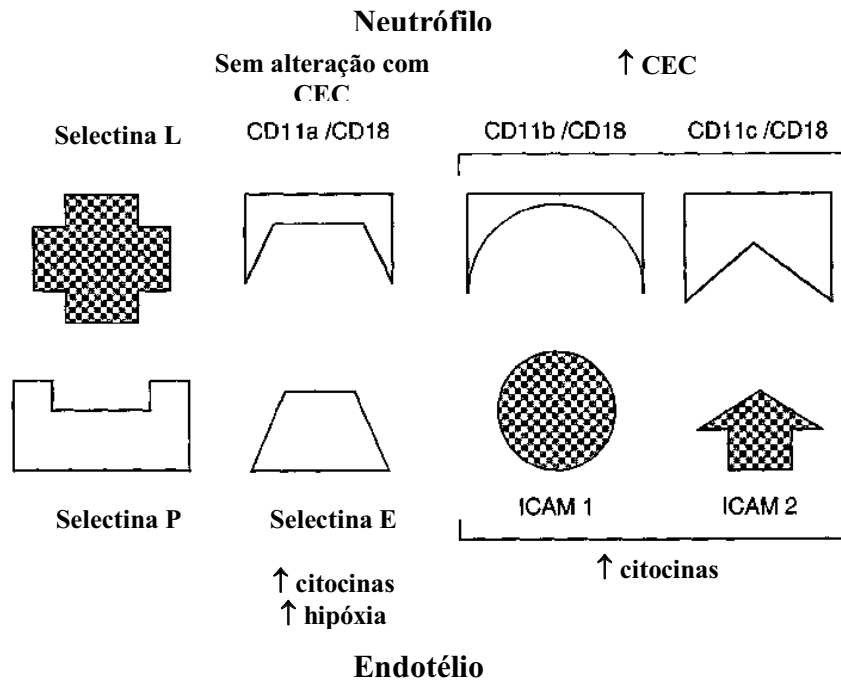


Figura 5. Mol3culas de ades3o em neutr3filos e c3lulas endoteliais. Modificado de Royston, 1997.

A exacerba33o desta resposta inflamat3ria pode levar 3 disfun33o org3nica (NETEA et al., 2003; PAYEN et al., 2000). Por3m, o desequil3brio na resposta anti-inflamat3ria pode tamb3m desencadear a chamada s3ndrome da resposta anti-inflamat3ria compensat3ria (SRAC), respons3vel pela imunossupress3o induzida pela CEC (Figura 6). Tal fato pode estar envolvido no desenvolvimento de complica33es infecciosas no p3s-operat3rio. Hamsch et al. (2002) observaram uma redu33o da ades3o e atividade de neutr3filos circulantes no p3s-operat3rio de crian3as submetidas 3 cirurgia card3ica com CEC, sugerindo a participa33o de uma resposta anti-inflamat3ria, que poderia estar relacionada com complica33es. A incid3ncia de disfun33o de m3ltiplos 3rg3os e sistemas (DMOS) secund3ria a CEC situa-se em torno de 11%, com uma taxa de mortalidade de 41% nestes pacientes. A DMOS 3 considerada a melhor vari3vel preditiva de mortalidade em pacientes submetidos 3 cirurgia card3ica que necessitam de tempo prolongado de ventila33o mec3nica no p3s-operat3rio (LAFHEY; BOYLAN; CHENG, 2002). Outra importante complica33o 3 a insufici3ncia renal aguda, que ocorre em 8 a 20% dos pacientes, sendo que 1 a 5% requer di3lise no p3s-operat3rio (RINDER, 2006).



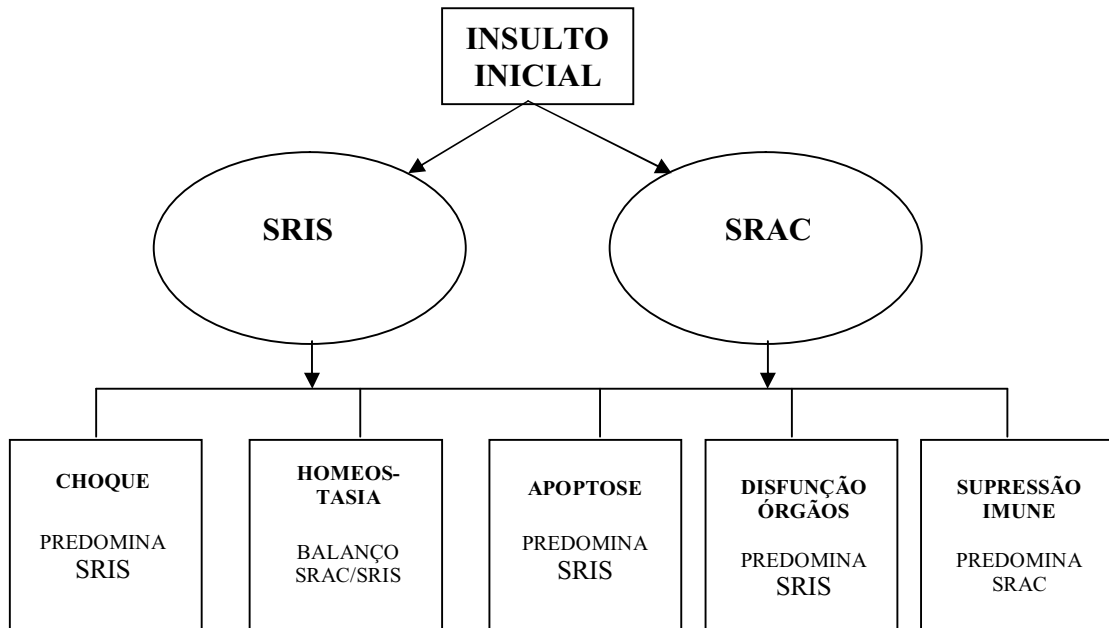


Figura 6. Conseqüências clínicas do balanço entre síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (SRAC). Modificado de Bone (1996).

Dentro deste contexto, é crescente o número de estudos envolvidos com a resposta inflamatória das diversas etiologias, que devem auxiliar no diagnóstico e prognóstico dos pacientes. Vários trabalhos tentam estabelecer a relação entre SRIS e a presença ou ausência de determinados marcadores biológicos associados ao processo inflamatório e à lesão miocárdica causada pela cirurgia cardíaca, como por exemplo, a proteína C reativa (PCR), creatinokinasas (CK) e troponina T cardíaca (cTnT).

### 1.3 Homocisteína

A homocisteína (Hcy) é um aminoácido contendo enxofre em sua molécula, derivada do metabolismo da metionina, aminoácido essencial, abundante nas proteínas de origem animal (FINKELSTEIN; MARTIN; HARRIS, 1988). Está presente no plasma em diversas formas: aproximadamente 1% na forma reduzida (tiol), 80 a 90% ligada à albumina, 10 a 20% combinado com a própria Hcy ou outros aminoácidos, na forma de dímero. O termo “homocisteína plasmática total” (tHcy) refere-se ao pool de todas as formas citadas (HANKEY; EIKELBOOM, 1999).

A Hcy é metabolizada por remetilação ou transulfuração (Figura 7). Quando se tem um excesso de metionina, a Hcy é dirigida para via de transulfuração, na qual é convertida,

juntamente com a serina, em cistationina e depois em cisteína, de forma irreversível. A primeira reação desta via é catalisada pela enzima cistationa  $\beta$  sintetase (CBS), dependente de vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina). A cisteína é posteriormente metabolizada para sulfato e excretada na urina. Em situações de balanço negativo de metionina, a Hcy é disponibilizada para conservação de metionina. No fígado, parte da Hcy é remetilada pela betaina homocisteína metiltransferase (BHMT). Nos outros tecidos, a remetilação é catalisada pela metionina sintetase (MS), que utiliza a vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina) como co-fator e metiltetrahidrofolato como substrato, doador do grupo metil (REFSUM et al., 1998).

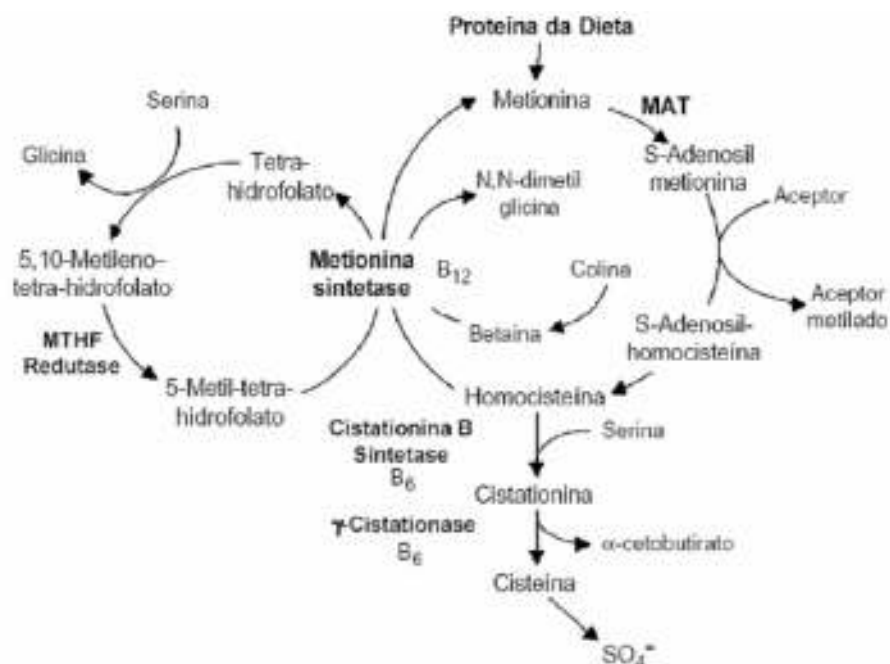


Figura 7. Metabolismo da homocisteína. MTHF: metil-tetra-hidrofolato, MAT: metil-adenosil-transferase.

Caso alguma das vias metabólicas seja inibida, por defeito enzimático ou deficiência de vitaminas, os níveis de Hcy se elevam no plasma. Hiperhomocisteinemia é definida como um aumento de tHcy maior que dois desvios padrões acima da média ou acima do percentil 95<sup>o</sup> da distribuição na população em geral (HANKEY; EIKELBOOM, 1999). Entretanto, na literatura ainda não há consenso em relação à definição de níveis “normais” que devam ser utilizados como referência. Arbitrariamente, considera-se: 5 a 15  $\mu$ M valores normais, 16 a 30  $\mu$ M hiperhomocisteinemia moderada, 31 a 100  $\mu$ M hiperhomocisteinemia intermediária, >100  $\mu$ M hiperhomocisteinemia grave e 200-400  $\mu$ M homocistinúria (REFSUM et al., 1998).

Poucos estudos investigaram as concentrações de Hcy em crianças. Tonstad et al. (1996) estudaram a relação entre tHcy, lipídeo e apolipoproteína B em crianças com história de

doença cardiovascular em membros da família. Crianças com idade entre 8 e 12 anos, apresentaram média da concentração de Hcy de 5,3  $\mu$ M. Vilaseca et al. (1997) avaliaram os níveis de Hcy em 195 crianças e adolescentes com idade de 2 meses a 18 anos. Observou-se um aumento das concentrações de Hcy diretamente proporcional à idade. Não foi observada nenhuma diferença na concentração em relação ao sexo, antes dos 15 anos de idade. Após a puberdade, meninos tiveram concentrações de Hcy mais elevadas em relação às meninas (DE LAET et al, 1999; TONSTAD et al., 1997).

Diversos fatores influenciam no metabolismo da Hcy (Tabela 1). Defeitos genéticos das principais enzimas envolvidas no metabolismo podem causar hiperhomocisteinemia grave e homocistinúria clássica (Homocistinúria congênita). Deficiência nutricional de folatos, vitaminas B<sub>12</sub> e vitamina B<sub>6</sub> encontram-se inversamente relacionadas aos níveis de Hcy. Selhub et al. (1999) sugerem que as concentrações plasmáticas inadequadas de uma ou vitaminas do complexo B podem contribuir com, aproximadamente dois terços de todos os casos de hiperhomocisteinemia. As concentrações também podem se elevar na insuficiência renal crônica, hipotireoidismo, anemia perniciosa, psoríase e uso de antagonistas das vitaminas (HANKEY; EIKELBOOM, 1999).

Tabela 1. Fatores relacionados a hiperhomocisteinemia

**Defeitos genéticos no metabolismo da homocisteína**C $\beta$ S

MTHFR

Metionina sintetase

**Deficiências nutricionais**

Folato

Vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina)Vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina)**Doenças**

Anemia perniciosa

Insuficiência renal

Hipotireoidismo

Psoríase

Leucemia linfoblástica aguda

Doenças malignas de ovário e pâncreas

**Drogas**

Antagonistas de folato (metotrexate, fenitoína, carbamazepina)

Antagonistas de vitamina B<sub>6</sub> (teofilina, azarabina, contraceptivos, cigarros)**Idade / Sexo**

Aumenta com idade

Sexo masculino

Menopausa

Modificado de Hankey, Eikelboom (1999).

Evidências epidemiológicas sugerem a associação entre os níveis de Hcy e fatores de risco para doença cardiovascular (DUDMAN, 1999; TAVARES, 2004; VERHOEF et al., 1999), doença de Alzheimer, defeitos do tubo neural, esquizofrenia, osteoporose e Diabetes Mellitus tipo II (SHARMA et al., 2006). Evidências clínicas também sugerem que os defeitos cardíacos-congênitos estejam relacionados à hipohomocisteinemia materna e deficiência de ácido fólico (HOBBS et al., 2005). Apesar desta associação, os mecanismos envolvidos com os efeitos deletérios induzidos pela homocisteinemia ainda não estão totalmente esclarecidos.

### 1.3.1 Homocisteína e inflamação

A resposta inflamatória sistêmica leva à disfunção endotelial, incluindo as alterações na adesividade celular, na coagulação e na regulação do tônus vasomotor. A exata

participação das alterações perfusionais microcirculatórias, levando diretamente à disfunção de múltiplos órgãos, tem sido assunto de muitos estudos.

Em estágio precoce da inflamação, é possível que substâncias endógenas, como: superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx), possam proteger a célula ou o tecido da lesão oxidativa causada pelas espécies reativas do oxigênio (ROS). Entretanto, o consumo destas substâncias antioxidantes, após persistência da SRIS, deve aumentar o estresse oxidativo e mediar a ativação de citocinas pró-inflamatórias (CURTIN; DONOVAN; COTTER, 2002). Neste momento, possivelmente os níveis de homocisteína devem estar elevados, também contribuindo para o processo oxidativo e aumentando a produção de ROS. Tal fato pode estar associado à auto-oxidação da molécula, com formação de peróxido de hidrogênio; diminuição de enzimas antioxidantes e redução da biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial (SHARMA et al., 2006). Todos estes fatores estão relacionados com vasoconstrição, desordens cardiovasculares e disfunção orgânica (MOTOYAMA et al., 2003). Níveis elevados de homocisteína estão associados a efeitos trombóticos e aterogênicos, aumentando o risco de doença vascular coronariana. O mecanismo pelo qual a hiperhomocisteinemia predispõe à aterosclerose ainda não está completamente definido. Uma das hipóteses é que podem ocorrer danos nas paredes dos vasos sanguíneos, provavelmente pela geração de peróxido de hidrogênio e radicais livres de oxigênio, a partir da oxidação da Hcy. Estes radicais podem danificar as células endoteliais e inibir a produção de prostacilinas, antagonistas da agregação plaquetária. Outros fatores também relacionados são: o aumento da peroxidação lipídica e a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico, fator relaxante derivado do endotélio.

Reativos intermediários do nitrogênio (RNI) também são reconhecidos no processo oxidativo. O óxido nítrico (NO) é formado a partir da oxidação da L-arginina a L-citrulina, pela enzima NO sintetase (NOS) (RABELINK; LUSCHER, 2006). É um mediador que age como regulador fisiológico (TOMASIAN; KCANCY; VITA, 2000). A vasodilatação induzida por ele pode prevenir o acúmulo de outros mediadores de lesão endotelial. Apesar de suas funções benéficas, a molécula também exerce papel importante na morte celular e lesão tecidual. O momento, tipo e quantidade de NO e NOS devem explicar seus efeitos paradoxais (LAFFEY; BOYLAN; CHENG, 2002). Também pode combinar com  $O_2^-$  para formar peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), com forte ação oxidante, reduzindo então a produção do próprio NO e contribuindo para vasoconstrição (CURTIN; DONOVAN; COTTER, 2002).

Além da participação no estresse oxidativo, a Hcy também pode estar envolvida com a lesão celular e tecidual através de sua relação com a cascata da coagulação. A homocisteína pode aumentar a atividade pró-coagulante de diversas maneiras. Sharma et al. (2006) descreveram um aumento do fator tecidual, prejuízo da inativação do fator Va pela proteína C ativada (PCA), inibição da atividade do cofator da trombomodulina, diminuição da formação de PCA e diminuição da atividade da antitrombina III, relacionados ao aumento dos níveis séricos de Hcy.

Considerando o atual estágio das informações registradas na literatura, pode-se inferir que o papel da homocisteína na resposta inflamatória sistêmica, incluindo a importância das variações dos seus níveis séricos, ainda está para ser determinado (JACOBSEN, 2000).

Tabela 2. Mecanismos fisiopatológicos relacionados à hiperhomocisteinemia.

---

Efeitos no estresse oxidativo

- Produção sistêmica de espécies reativas do oxigênio (ROS)
- Diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico
- Diminuição da atividade de antioxidantes
- Aumento da peroxidação lipídica

---

Efeitos na coagulação

- Aumento na atividade do fator tecidual
  - Prejuízo da inativação do fator Va pela proteína C ativada (PCA)
  - Inibição da atividade do cofator da trombomodulina
  - Diminuição da formação de PCA
  - Diminuição da atividade da antitrombina III
-

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- Relacionar a presença da homocisteína e marcadores de inflamação e lesão miocárdica com a fisiopatologia da síndrome da resposta inflamatória sistêmica em pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita que foram submetidos à cirurgia cardíaca.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar o comportamento da homocisteína e de marcadores de inflamação e lesão miocárdica em pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita que foram submetidos à cirurgia cardíaca.
- Determinar a concentração de homocisteína e marcadores de inflamação e lesão miocárdica em pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca.
- Analisar a associação entre a homocisteína e variáveis clínicas e cirúrgicas em pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca.

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1 Local do estudo**

O Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) constitui um centro de referência regional, o que leva ao manuseio de pacientes com patologias cada vez mais complexas, como pós-operatório de cirurgia cardíaca. A Unidade de Terapia Intensiva - Pediátrica (UTI-PED) possui, atualmente, capacidade máxima autorizada de nove leitos. Diante de todas as implicações clínicas apresentadas na resposta inflamatória desencadeada pela cirurgia cardíaca, o setor tem recebido com frequência pacientes portadores de cardiopatia congênita submetidos à correção cirúrgica (cirurgias paliativas ou definitivas). O manuseio clínico destes pacientes tem sido feito com empenho de toda equipe multiprofissional da UTI-PED, composta de médicos, enfermeiras, técnicas de enfermagem, fisioterapeutas, psicólogas, assistente social, secretárias, nutricionistas, contando sempre com o acompanhamento da cardiologista infantil e do cirurgião cardíaco.

#### **3.2 Casuística**

Durante o período de fevereiro a julho de 2004 foram internadas 29 crianças no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca para correção de cardiopatia congênita, 21 delas realizadas com CEC e 8 sem CEC. Dentre estas, 22 crianças eram portadoras de cardiopatia congênita com hiperfluxo pulmonar e 7 portadoras de cardiopatia congênita com hipofluxo pulmonar.



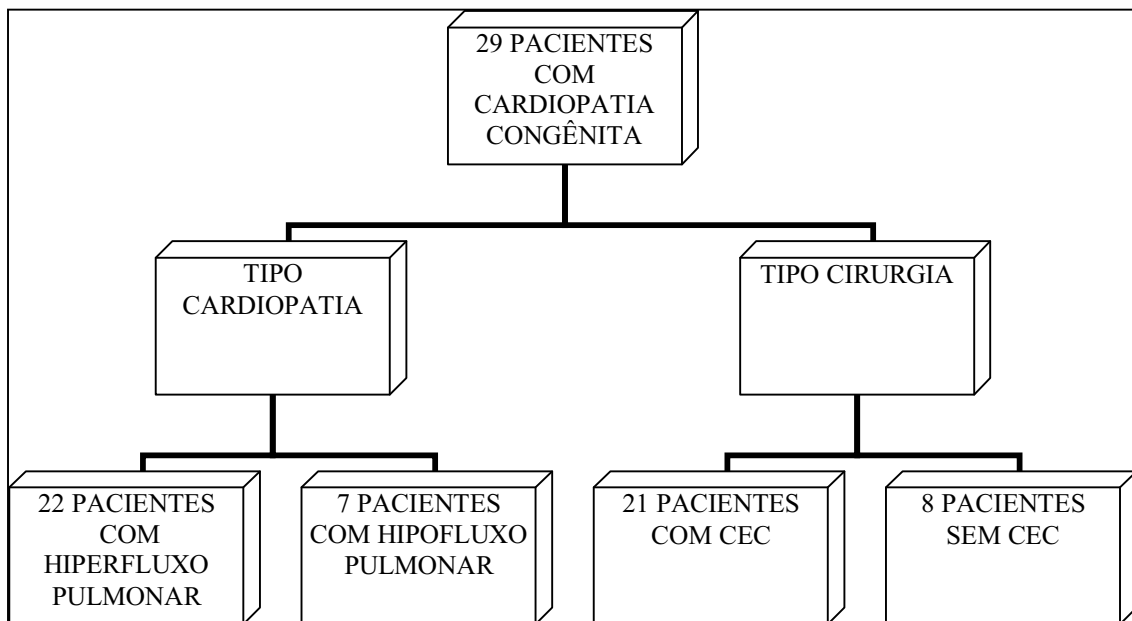


Figura 8. Fluxograma da casuística do trabalho.

### 3.3 Pacientes

Foi feito um estudo prospectivo de todas crianças portadoras de cardiopatia congênita submetidas à correção cirúrgica, internadas no HC da UFU, durante o período de fevereiro a julho de 2004. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição (Anexo A) e a inclusão dos pacientes somente foi estabelecida após a autorização por escrito dos pais ou responsáveis pelas crianças (Apêndice A).

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita internados no HC da UFU para cirurgia cardíaca.

Os critérios de exclusão foram:

- Recém-nascidos
- Pacientes com patologias associadas ou portadores de imunossupressão

### 3.4 Coleta dos dados

Os dados foram coletados por anamnese, exame físico e revisão de prontuários. Para cada paciente, foi preenchida uma ficha do protocolo de cirurgia cardíaca (Apêndice B), na qual foram identificadas as seguintes variáveis:

Clínicas:

- Idade, sexo, superfície corporal.
- Duração da internação na UTI-PED.
- Diagnóstico.

Cirúrgicas:

- Tempo de cirurgia.
- Tempo de circulação extracorpórea.
- Tempo de clampeamento de aorta.

Evolução:

- DMOS (POLLACK; WILKINSON; GLASS, 1987) – anexo B.
- Infecção (evidência clínica e/ou culturas positivas).
- Sobrevida.

### 3.5 Anestesia

Todos pacientes foram submetidos à cateterização arterial e venosa central, receberam antibioticoterapia profilática com cefazolina (mantida posteriormente por 24 horas) e corticoterapia com metilprednisolona (8 mg/Kg), no caso de cirurgias com CEC. Para indução anestésica, foram utilizados midazolam, fentanil e pancurônio. A manutenção foi feita com fentanil e midazolam. Drogas vasoativas e inotrópicas (dopamina, dobutamina, milrinone ou nitroprussiato de sódio) foram utilizadas quando necessárias.

### 3.6 Circulação extracorpórea

A máquina de CEC é composta de quatro roletes reajustáveis para perfusões adulta e infantil, com devido regulador de rotações por minuto; suportes para oxigenadores, cardiostomia e hemoconcentrador. O *priming* utilizado consistiu de soluções cristalóide e colóide, bicarbonato de sódio (1 mEq/Kg) e manitol 20% (2,5 mL/Kg). Gluconato de cálcio e sangue foram administrados, quando necessários. Na anticoagulação foi utilizada heparina (4 mg/Kg). Iniciada a CEC com temperatura corpórea de aproximadamente 36<sup>0</sup>C, foi estabelecido um fluxo entre 80 a 120 mL/Kg, mantendo níveis de pressão arterial entre 40 a 60 mmHg, oxigenação com 70% de oxigênio e fluxo de 2 l/min. Todos receberam manitol. Houve redução da temperatura do sangue até 28<sup>0</sup>C. Ao atingir esta temperatura, os níveis de

oxigenação foram reduzidos para 40% de oxigênio com fluxo de 1,5 L/min. A aorta foi pinçada e infundiu-se solução cardioplégica (soro fisiológico e solução de *St Thomas*) com temperatura de 4 e 7°C. Após o término da técnica cirúrgica, iniciou-se o aquecimento, restabelecendo o fluxo de oxigênio e fluxo sanguíneo de acordo com monitorização. Para reverter o efeito da heparina, todos pacientes receberam protamina após interrupção da CEC.

### 3.7 Coleta e processamento do sangue

Cada paciente teve seu material coletado em 3 diferentes momentos: **D0** - pré-operatório (controle), **D1** - pós-operatório imediato (admissão UTI-PED) e **D2** - 3º dia de pós-operatório. Amostras de sangue das crianças foram coletadas em tubos de coleta de sangue a vácuo-pediátricos (Vacutainer®) contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para o leucograma e tubos sem anticoagulante para as dosagens de homocisteína e outros testes laboratoriais. As amostras foram processadas e armazenadas a -70°C para dosagem de homocisteína. Parte das amostras de sangue coletadas foram encaminhadas ao Laboratório de Análises Clínicas (HC da UFU) para a realização do leucograma e proteína C reativa - PCR (marcadores inflamatórios), dosagens de creatinoquinases - CK/CK-MB e troponina T - TnT (marcadores de lesão miocárdica).

### 3.8 Realização dos testes laboratoriais

As amostras de sangue encaminhadas ao Laboratório de Análises Clínicas (HC da UFU) foram processadas no próprio setor. Para a obtenção dos resultados foram utilizados os seguintes ensaios: PCR – imunoturbidimetria (AUT kit®, APTEC Diagnostics, Bélgica), creatinoquinase – (AEROSET/ARCHITECT®, Abbott Laboratories, EUA), creatinoquinase-MB – ensaio por sistemas fotométricos (Diasys Diagnostic Systems, Alemanha) e Troponina T cardíaca – electroquimioluminescência (Elecsys Toponin T STAT®, Roche Diagnostics, Mannheim).

### 3.9 Determinação dos valores de Hcy sérica total

Os níveis séricos de Hcy foram determinados segundo metodologia descrita por Pfeiffer et al. (1999), por meio de cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) com detecção

fluorimétrica e eluição isocrática, utilizando substrato específico do grupo tiol, o 7-flúor-2, 1, 3-benzoxadiazol-4-sulfonato (SBD-F) (D'ALMEIDA et al., 2000; PFEIFFER; HUFF; GUNTER, 1999). O material coletado e processado foi transportado até o Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, para realização dos testes. Resumidamente, as amostras passaram por um processo de preparação envolvendo três etapas: redução, precipitação das proteínas e derivatização. Durante a primeira etapa (redução), as amostras foram misturadas com padrão (cistamina) e tris-2carboxietil-fosfina (TCEP) a 10% para redução e liberação dos tióis ligados às proteínas. A precipitação foi feita com ácido tricloracético (TCA) a 10%. Na derivatização, foi adicionado hidróxido de sódio (NaOH), tampão borato, EDTA e SBD-F (substrato). Após a preparação, a mistura foi injetada no cromatógrafo para determinação das concentrações de homocisteína.

### **3.10 Análise estatística**

Todos os dados coletados foram transferidos para planilha Excell (Microsoft Co. versão 12). A análise estatística foi realizada por meio do *software* Prism 4 (GraphPad Software Inc. versão 4.03). Utilizou-se os testes D'Agostino & Pearson e Shapiro-Wilk para aferir se a distribuição obedecia a uma distribuição gaussiana. As análises dos resultados dos ensaios foram realizadas por meio dos testes não-paramétricos Mann Whitney e Kruskal-Wallis aplicados às amostras pareadas nas comparações num mesmo grupo de pacientes ou às amostras não-pareadas nas comparações intergrupos (SKOVLUND; FENSTAD, 2001). Os índices de correlação foram calculados através do Índice de Correlação  $r$  de Spearman. Para valores estatisticamente significantes, considerou-se  $p$  abaixo de 0,05. Para a representação gráfica de algumas variáveis, os dados obtidos foram transformados em  $\log_{(2)}$  e  $\log_{(10)}$ .

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características dos Pacientes

Foram analisados 29 pacientes, todos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca. A idade média dos pacientes foi de 43,24 meses, sendo 16 (55,2%) do sexo feminino e 13 (44,8%) do sexo masculino. A média do tempo de cirurgia foi de 167,59 ( $\pm 6,38$ ) minutos, com tempos médios de CEC de 52,86 ( $\pm 2,96$ ) minutos e clampeamento de aorta de 38,29 ( $\pm 2,48$ ) minutos. Dois pacientes evoluíram com óbito. Onze crianças (37,9%) apresentaram complicações no pós-operatório (síndromes infecciosas e/ou DMOS). A média do tempo de internação dos pacientes na UTI-PED foi de 8,17 ( $\pm 1,22$ ) dias - Tabela 3.

**Tabela 3.** Características dos pacientes portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca

Paciente	Idade (meses)	Gênero	SC	Diagnóstico	cardiopatia	T. Int. UTI-PED (dias)	CEC	Tempo CEC (min)	T.clampAo (min)	T.cirurgia (min)	Infecção	DMOS	Sobrevida
1	4	F	0,27	TF	Hipofluxo	19	N			180	S	S	S
2	7	M	0,23	TF	Hipofluxo	20	N			110	S	S	S
3	42	F	0,59	CoAo+CIV	Hiperfluxo	3	N			90	N	N	S
4	29	F	0,56	CIV	Hiperfluxo	3	S	65	45	155	N	N	S
5	25	M	0,50	CIA+DAVPT	Hiperfluxo	6	S	45	33	150	S	N	S
6	52	F	0,65	CIA	Hiperfluxo	2	S	25	20	120	N	N	S
7	5	M	0,31	TF	Hipofluxo	3	N			80	N	N	S
8	5	F	0,24	DSA VT+PCA	Hiperfluxo	8	N			70	N	S	N
9	18	M	0,35	CIA	Hiperfluxo	4	S	45	32	150	N	N	S
10	52	M	0,70	TF	Hipofluxo	7	S	110	87	300	N	N	S
11	41	F	0,54	CIA	Hiperfluxo	4	S	30	20	135	N	N	S
12	4	M	0,32	CoAo+CIV	Hiperfluxo	15	N			195	S	N	S
13	131	M	1,10	CIV	Hiperfluxo	2	S	50	32	180	N	N	S
14	38	F	0,47	TF+PCA	Hipofluxo	1	N			120	N	S	N
15	30	M	0,53	CIV	Hiperfluxo	2	S	65	50	180	N	N	S
16	23	M	0,35	CIA+DSA VT	Hiperfluxo	5	S	90	69	180	N	N	S
17	102	F	0,87	DSA VT	Hiperfluxo	5	S	90	66	175	N	N	S
18	107	F	0,92	CIV	Hiperfluxo	2	S	55	37	270	N	N	S
19	9	M	0,43	CIA+DAVPP	Hiperfluxo	60	S	60	35	210	S	S	S
20	31	F	0,60	CIA	Hiperfluxo	2	S	30	16	180	N	N	S
21	22	M	0,43	CIV	Hiperfluxo	3	S	35	30	180	N	N	S
22	37	F	0,53	TF+PCA	Hipofluxo	20	S	85	74	300	S	N	S
23	5	F	0,35	CoAo+CIV	Hiperfluxo	12	N			90	S	S	S
24	194	F	1,35	EP	Hipofluxo	2	S	45	31	180	N	N	S
25	28	F	0,57	CIV	Hiperfluxo	2	S	30	22	120	N	N	S
26	34	M	0,67	CIV	hiperfluxo	2	S	40	31	160	N	N	S
27	99	F	0,93	CIV	hiperfluxo	2	S	40	31	150	N	N	S
28	25	F	0,41	CIV	hiperfluxo	14	S	50	25	180	S	N	S
29	55	M	0,67	CIV	hiperfluxo	7	S	25	15	270	S	N	S
Média	43,24					8,17		52,86	38,29	167,59			
SEM	4,67					1,22		2,96	2,48	6,38			

SC: superfície corporal, T. Int.: Tempo de Internação, T.ClampAo: Tempo de Clampamento de Aorta, CEC: circulação extracorpórea, DMOS: disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, TF: Tetralogia de Fallot, CoAo: Coarctação de Aorta, CIV: Comunicação interventricular, CIA: Comunicação interatrial, DAVPT: Drenagem anômala de veias pulmonares total, DAVPT: Drenagem anômala de veias pulmonares parcial, PCA: Persistência do canal arterial, DSAVT: Defeito do septo átrio-ventricular total, EP: Estenose pulmonar.

## 4.2 Homocisteína

No gráfico 1 observa-se os níveis séricos de homocisteína (Hcy) nos 29 pacientes analisados. A média e o erro padrão encontrados foram, respectivamente,  $7,53 \pm 0,51 \mu\text{M}$  em D0,  $9,43 \pm 0,66 \mu\text{M}$  em D1 e  $8,12 \pm 0,60 \mu\text{M}$  em D2. Nota-se uma elevação dos níveis séricos de Hcy no pós-operatório imediato (D1) com  $p$  estatisticamente significativa entre os grupos.

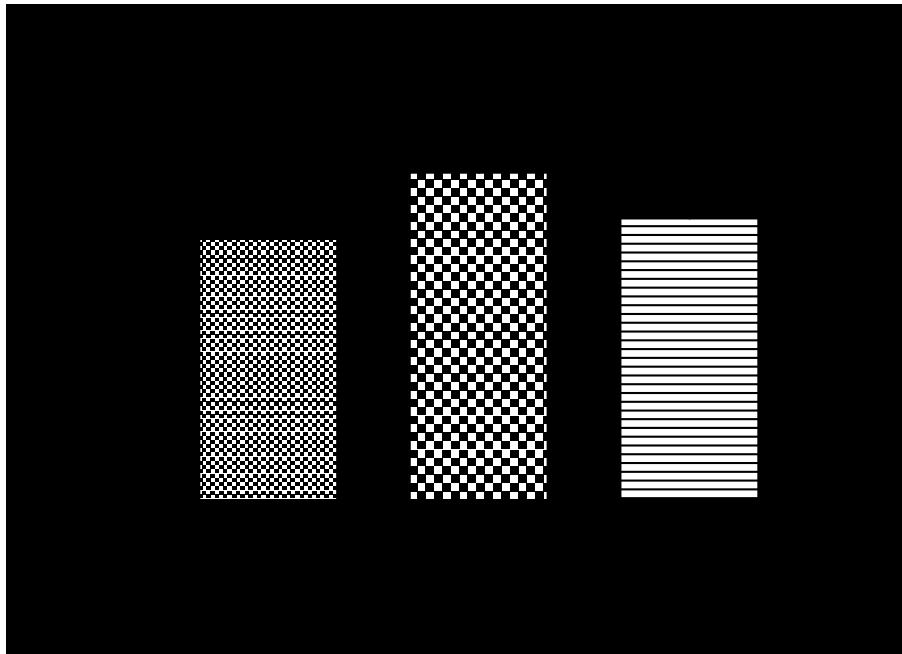


Gráfico 1. Distribuição dos níveis séricos de homocisteína em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório).

### 4.2.1 Homocisteína segundo sexo

Dos 29 pacientes analisados 16 (55,2%) eram do sexo feminino e 13 (44,8%) eram do sexo masculino. No gráfico 2 observa-se que não há diferença estatística entre os níveis de homocisteína segundo o sexo nos diversos tempos de coleta. Entretanto, no sexo masculino ocorreu uma elevação dos níveis de Hcy ( $p < 0,05$ ) entre os momentos D0 e D1.

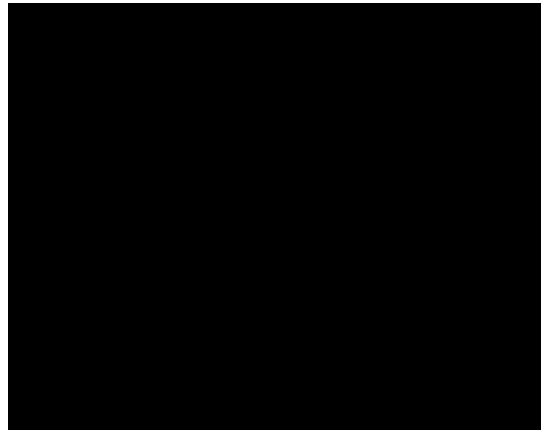


Gráfico 2. Determinação dos níveis séricos de homocisteína em 16 pacientes pediátricos do sexo feminino e 13 pacientes pediátricos do sexo masculino portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório).

#### 4.2.2 Homocisteína segundo idade

Não se encontrou nenhuma correlação estatisticamente significativa entre os níveis séricos de homocisteína e a idade dos pacientes nos diferentes tempos de coleta (Gráfico 3). Ou seja, os valores de homocisteína não aumentaram de acordo com o aumento da idade. Após 128 meses nota-se uma tendência a uma correlação positiva entre homocisteína e idade em D0 (Gráfico 3A) e D2 (Gráfico 3C).



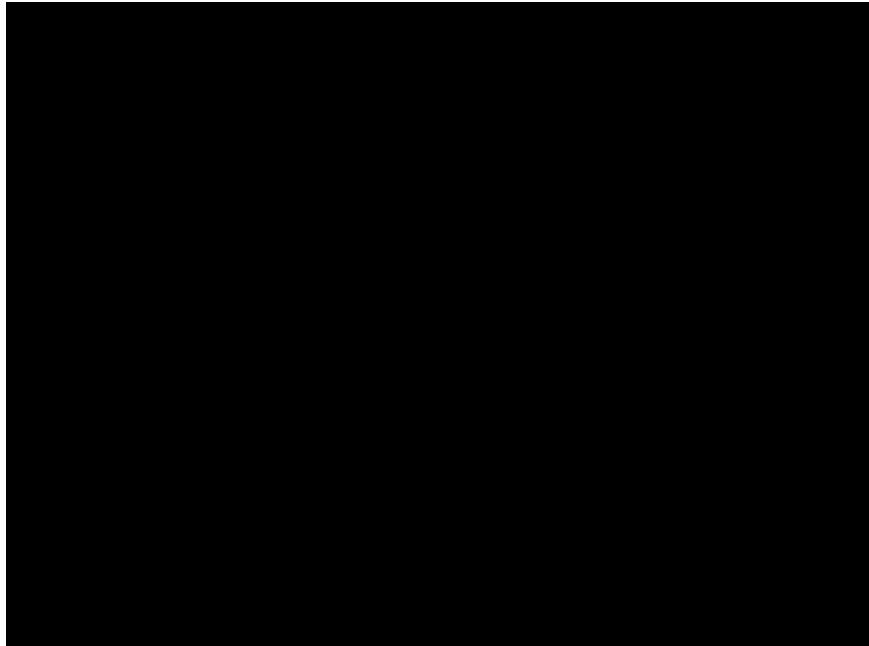


Gráfico 3. Correlação entre os níveis séricos de homocisteína e a idade dos 29 pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca nos diferentes tempos de coleta. A: D0, B: D1 e C: D2.

#### 4.2.3 Homocisteína segundo tipo de cardiopatia

Não se observou variação dos níveis de homocisteína segundo o tipo de cardiopatia congênita (hiperfluxo x hipofluxo pulmonar). No tempo D0 (pré-operatório) as médias e erro padrão encontrados foram de 7,28 ( $\pm 0,59$ )  $\mu\text{M}$  nos pacientes portadores de cardiopatia congênita com hiperfluxo pulmonar e 8,31 ( $\pm 1,04$ )  $\mu\text{M}$  nos pacientes portadores de cardiopatia congênita com hipofluxo pulmonar. No tempo D1 as médias e erro padrão foram 9,30 ( $\pm 0,85$ )  $\mu\text{M}$  entre os cardiopatas com hiperfluxo pulmonar e 9,38 ( $\pm 0,67$ )  $\mu\text{M}$  entre os cardiopatas com hipofluxo pulmonar. Em D2, encontrou-se médias e erro padrão de 8,13 ( $\pm 0,76$ ) e 8,10 ( $\pm 0,57$ )  $\mu\text{M}$  em pacientes portadores de cardiopatias congênicas com e sem hiperfluxo pulmonar, respectivamente (Gráfico 4).

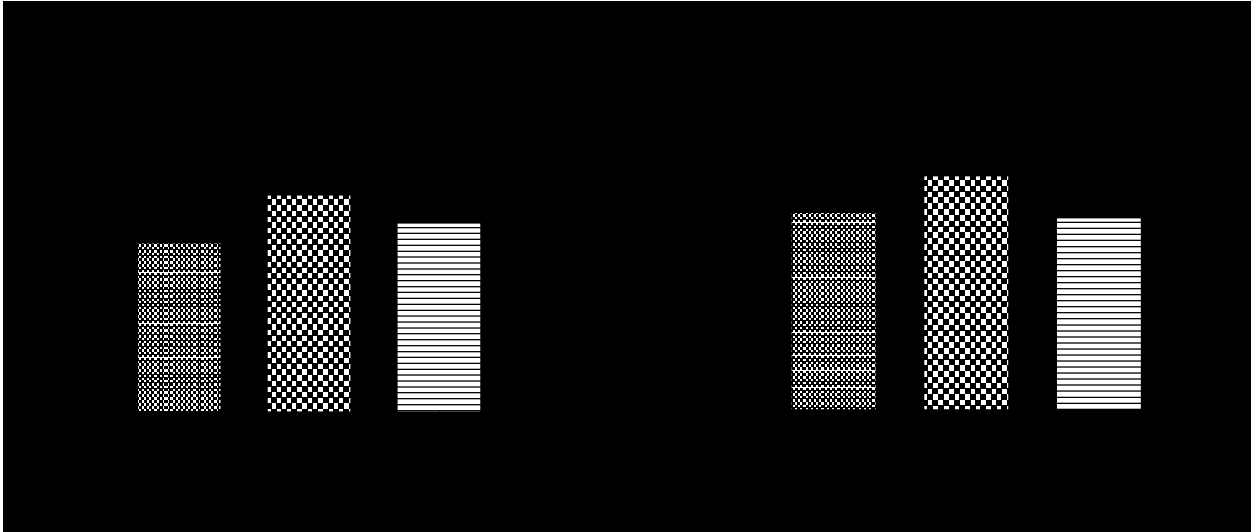


Gráfico 4. Distribuição dos níveis séricos de homocisteína em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3<sup>o</sup> dia de pós-operatório) nos diferentes tipos de cardiopatia: 22 pacientes com hiperfluxo pulmonar (A) e 7 pacientes com hipofluxo pulmonar (B).

#### 4.2.4 Homocisteína segundo tipo de cirurgia

Os níveis séricos de Hcy nos diferentes tempos de coleta em 21 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (Gráfico 5A) e 8 pacientes submetidos à cirurgia sem circulação extracorpórea (Gráfico 5B) estão representados a seguir. Apenas no grupo de pacientes que foi submetido à CEC, observou-se uma elevação estatisticamente significativa em D1. As médias das concentrações de Hcy dos pacientes submetidos à CEC foram de  $7,16 \pm 0,53 \mu\text{M}$  (D0),  $9,35 \pm 0,68 \mu\text{M}$  (D1) e  $8,285 \pm 0,75 \mu\text{M}$  (D2).

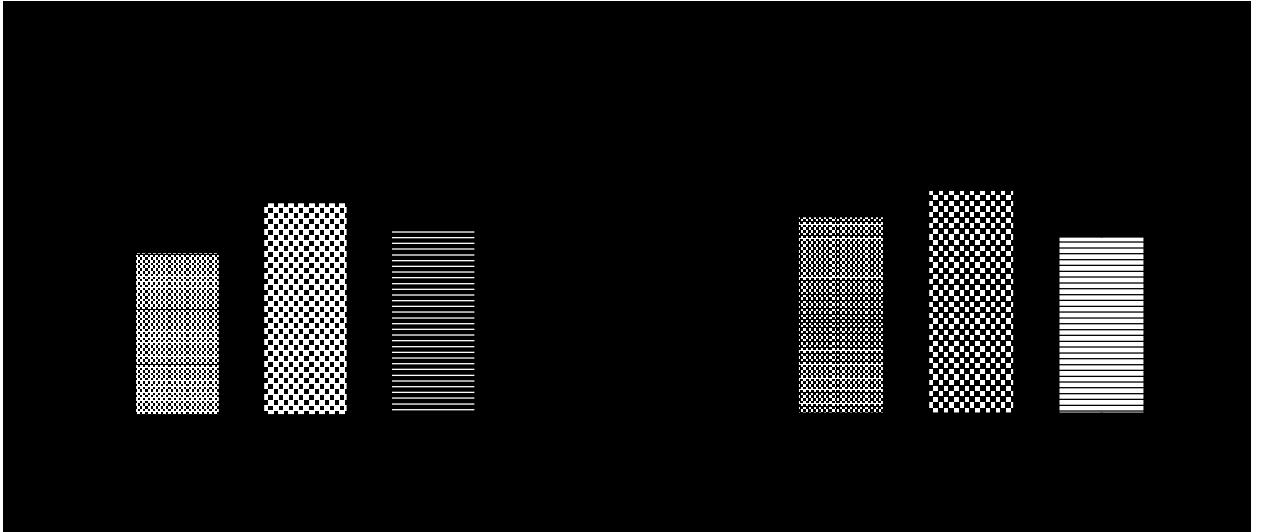


Gráfico 5. Distribuição dos níveis séricos de homocisteína em pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório) nos diferentes tipos de cirurgia: 21 pacientes com circulação extracorpórea (A) e 8 pacientes sem circulação extracorpórea (B).

#### 4.2.5 Homocisteína segundo tempo de cirurgia

No gráfico 6, observa-se a determinação dos níveis de homocisteína nos 29 pacientes em relação ao tempo de cirurgia no momento D1 (pós-operatório imediato) – gráfico 6A e D2 (3º dia de pós-operatório) – gráfico 6B. Não houve correlação estatisticamente significante entre estas duas variáveis.

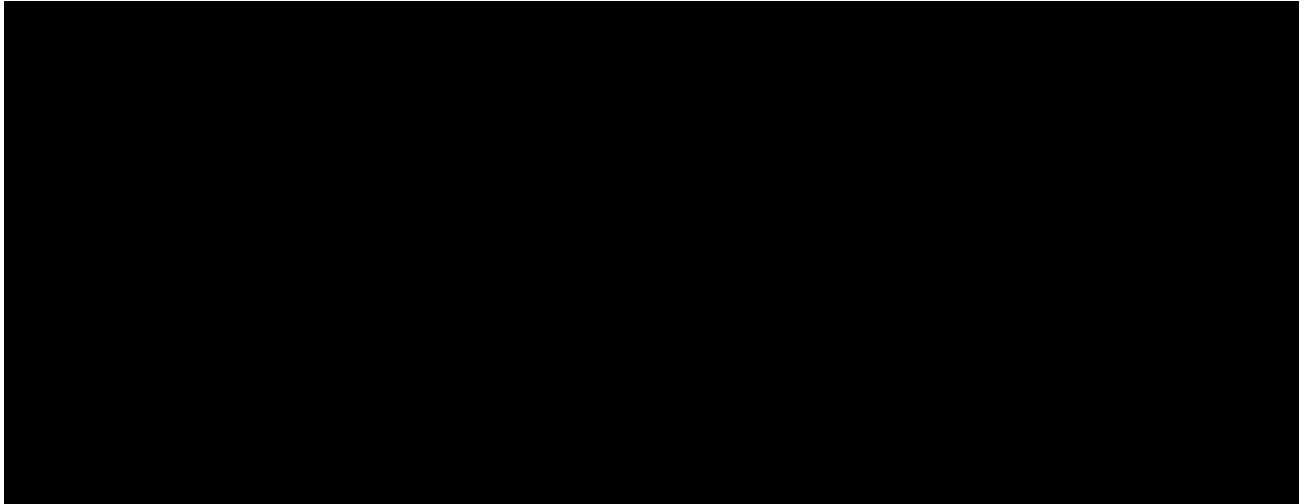


Gráfico 6. Determinação dos níveis séricos de homocisteína em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca distribuídos de acordo com o tempo de cirurgia. A: D1, B: D2.

#### 4.2.6 Homocisteína segundo tempo de circulação extracorpórea

No gráfico 7, observa-se a relação entre a concentração sérica de homocisteína e o tempo de circulação extracorpórea. Os níveis de homocisteína não variaram de acordo com o tempo de CEC.

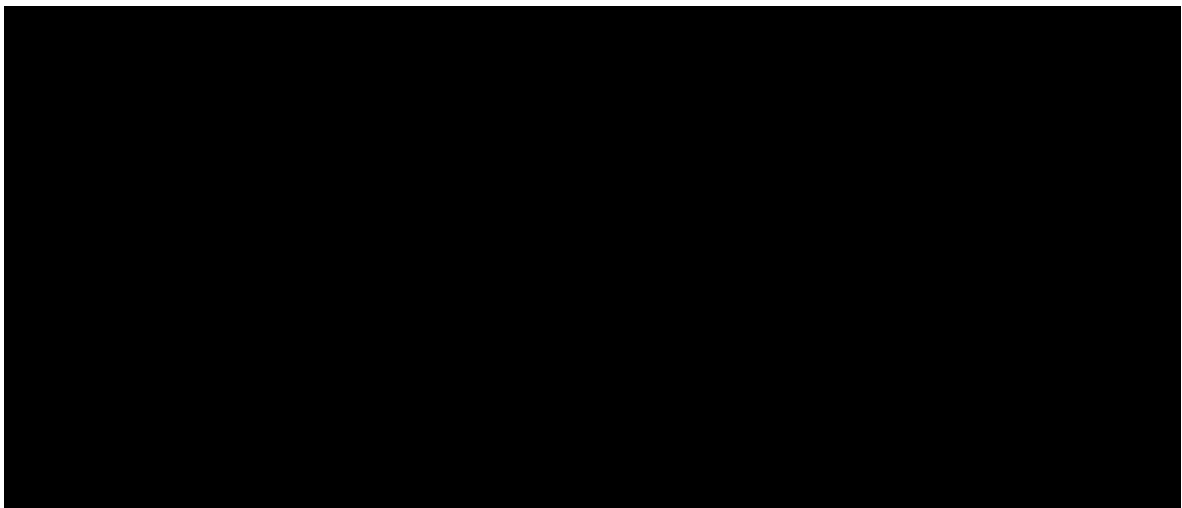


Gráfico 7. Determinação dos níveis séricos de homocisteína em 21 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) distribuídos de acordo com o tempo de CEC. A: D1; B: D2.

#### 4.2.7 Homocisteína segundo tempo de clampeamento de aorta

Quando se analisou os níveis de homocisteína e tempo de clampeamento de aorta nos 21 pacientes que foram submetidos à CEC, não foi observada correlação entre estas variáveis (Gráfico 8).

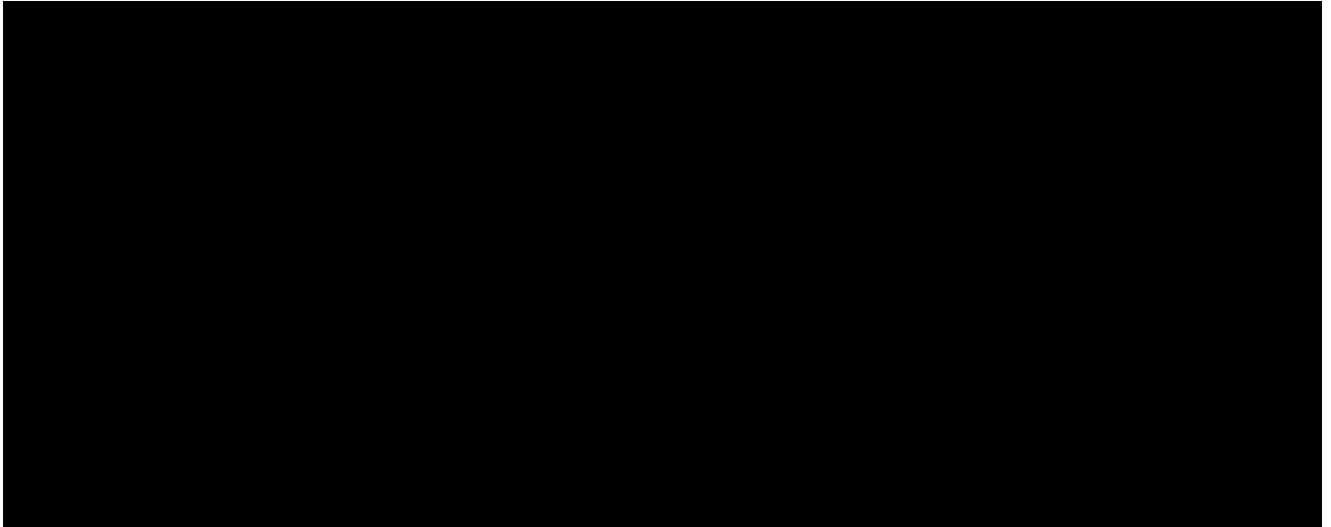


Gráfico 8. Determinação dos níveis séricos de homocisteína em 21 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) distribuídos de acordo com o tempo de clampeamento da aorta. A: D1; B: D2.

#### 4.2.8 Correlação homocisteína *versus* números absolutos de leucócitos e bastonetes

No gráfico 9 foi avaliada a relação entre números absolutos de leucócitos (A) e bastonetes (B) e níveis de homocisteína. Não se observou diferenças significativas entre os números de leucócitos e bastonetes em relação aos valores de homocisteína.

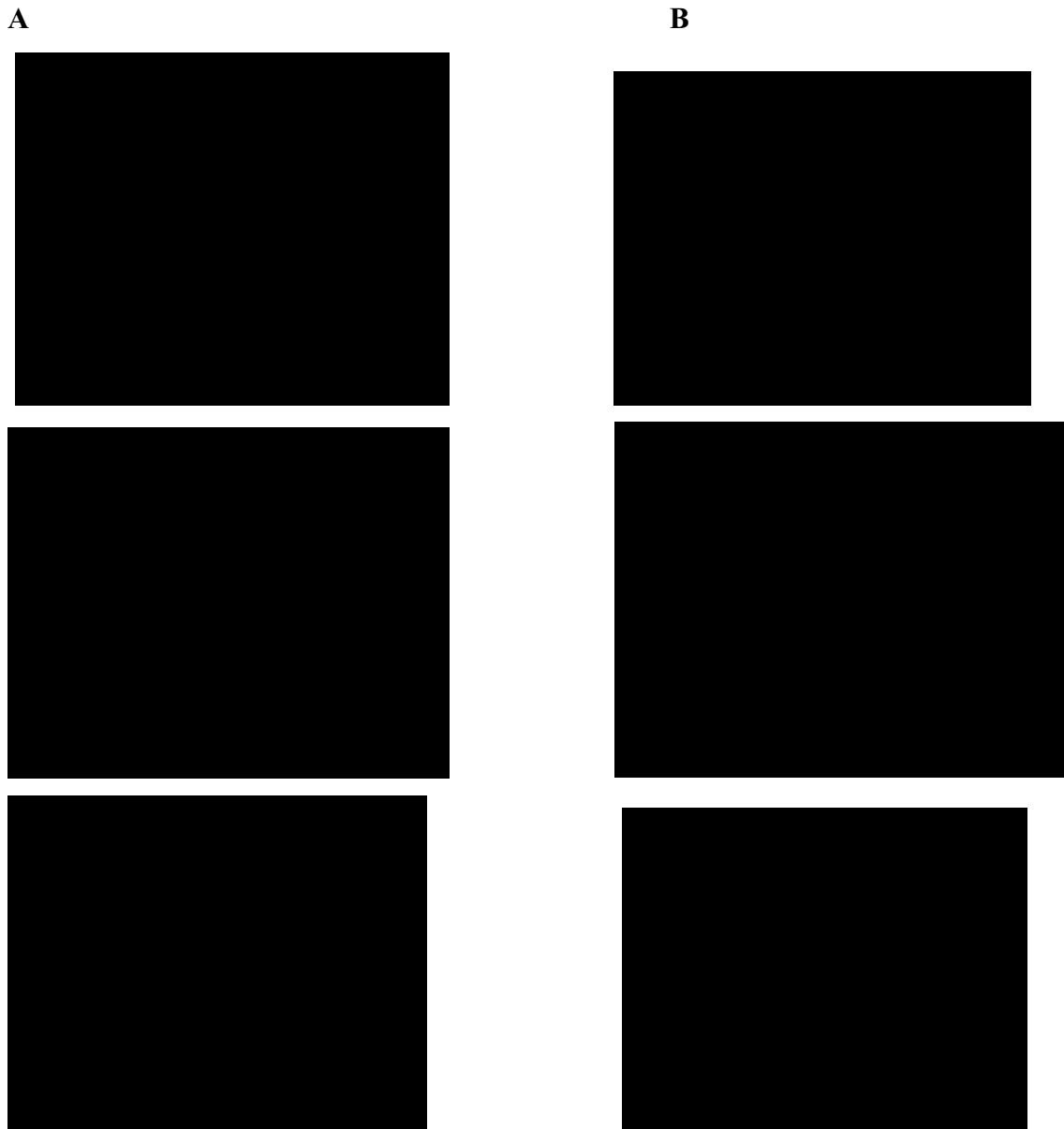


Gráfico 9. Correlação entre as dosagens séricas de homocisteína e números absolutos de leucócitos (A) e bastonetes (B) em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório).

#### 4.2.9 Correlação homocisteína *versus* proteína C reativa

Os níveis de homocisteína não tiveram correlação com os níveis de proteína C reativa (PCR) nos tempos D0 e D1, ou seja, os valores de PCR não aumentaram de acordo com o aumento dos níveis de homocisteína nestes momentos. Entretanto, no 3º dia de pós-operatório

(D2), observou-se uma correlação entre os níveis de PCR e Hcy estatisticamente significativa (Gráfico 10).

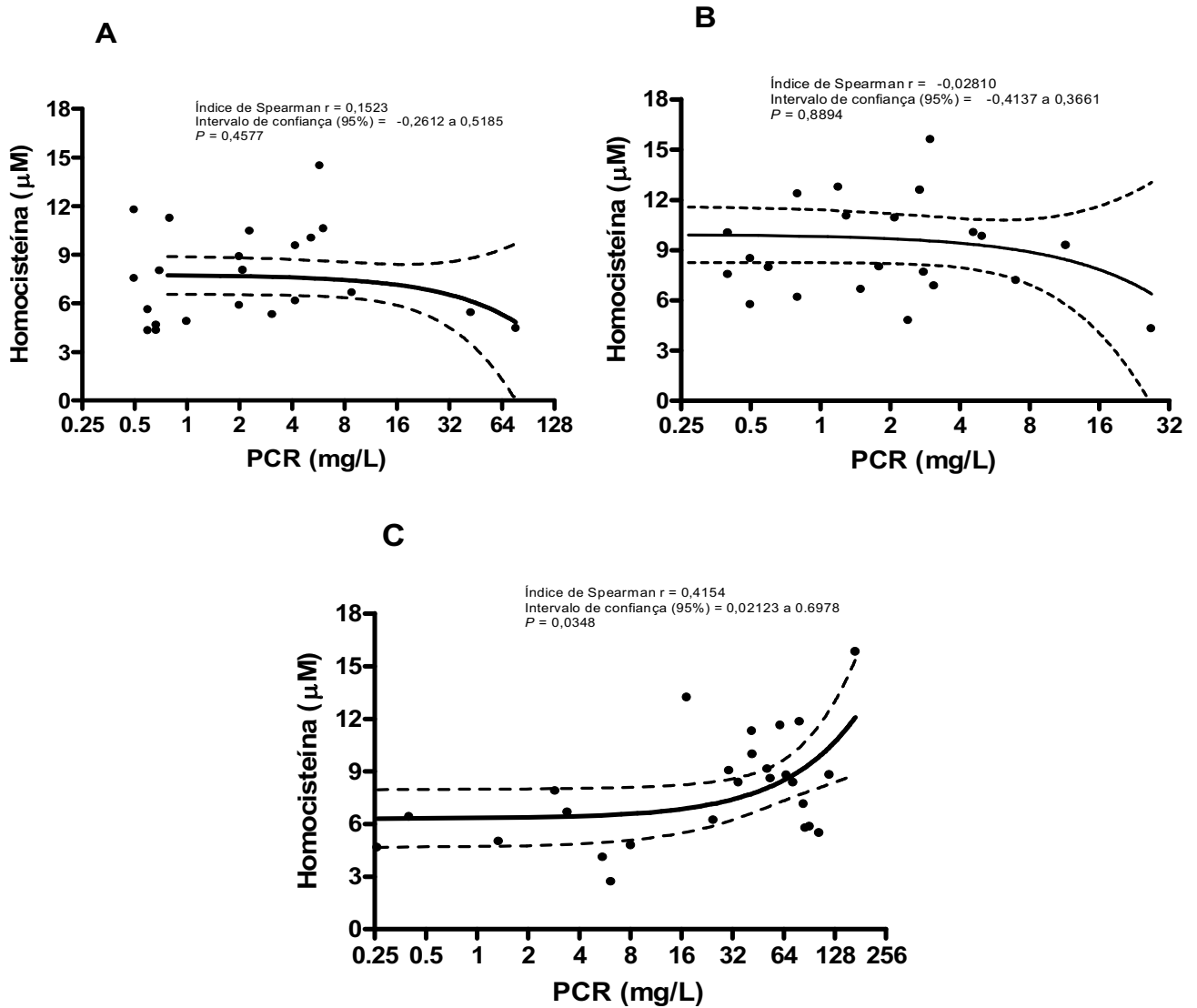


Gráfico 10. Correlação entre as dosagens séricas de homocisteína e PCR em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca. A: D0; B: D1; C: D2.

#### 4.2.10 Correlação homocisteína *versus* creatinoquinas

Os níveis séricos de creatinoquinas: CK (Gráfico 11) e CK-MB (Gráfico 12) apresentaram uma tendência a estabelecer uma correlação negativa com os valores de homocisteína nos diferentes momentos. Entretanto não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa.

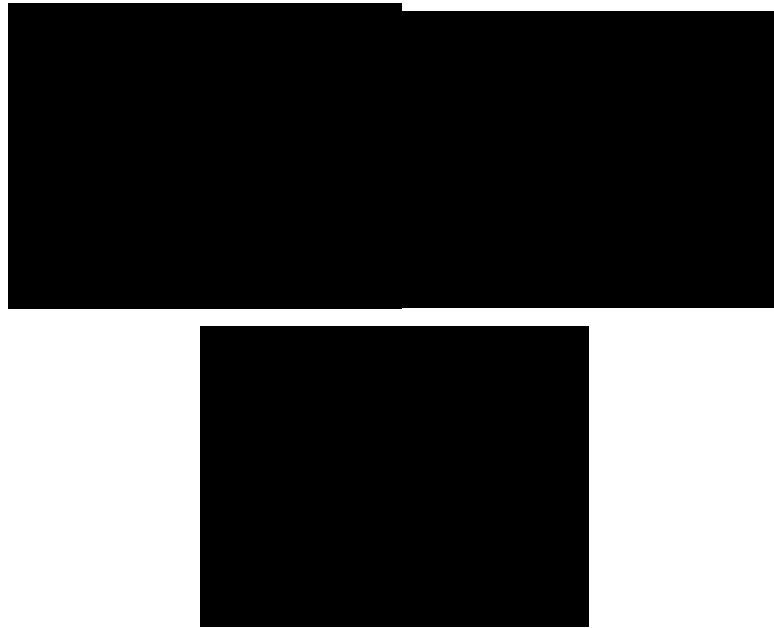


Gráfico 11. Correlação entre as dosagens séricas de homocisteína e CK em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca. A: D0, B: D1 e C: D2.





Gráfico 12. Correlação entre as dosagens séricas de homocisteína e CK-MB em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca. A: D0, B: D1 e C: D2.

#### 4.2.11 Correlação homocisteína *versus* troponina T

No gráfico 13 é analisado o aumento dos níveis de troponina T de acordo com o aumento dos valores de Hcy. Não se observou nenhuma correlação entre as duas variáveis.

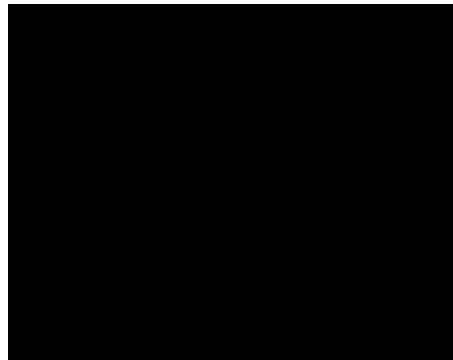
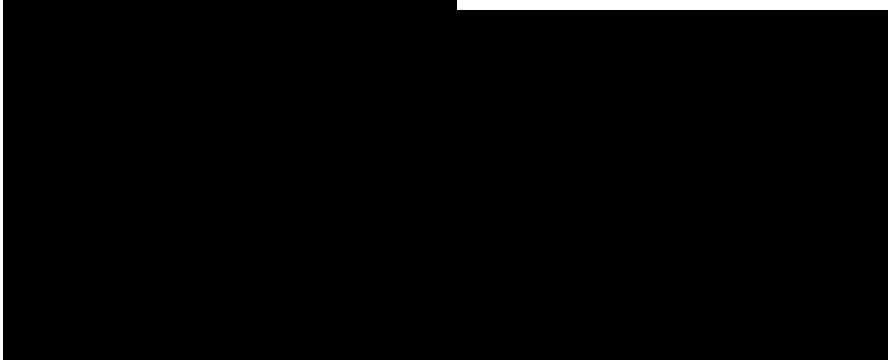


Gráfico 13. Correlação entre as dosagens séricas de homocisteína e troponina em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca. A: D0, B: D1 e C: D2.

### **4.3 Marcadores Inflamatórios**

#### **4.3.1 Números absolutos de leucócitos e bastonetes**

Os números absolutos de leucócitos (A) e bastonetes (B) foram analisados em 29 pacientes, nos três momentos de coleta do sangue (Gráfico 14). Evidenciou-se uma elevação dos valores no tempo D1, com posterior redução em D2. Entretanto esta elevação em D1 foi estatisticamente significativa apenas em relação aos bastonetes. Não se encontrou nenhuma diferença estatística entre o número absoluto de leucócitos nos três diferentes momentos avaliados.

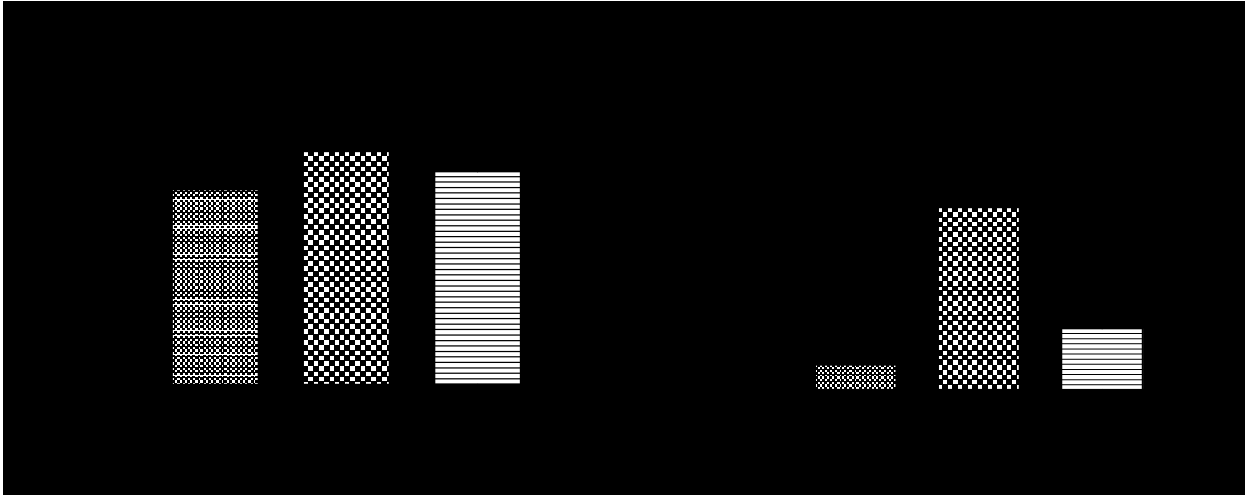


Gráfico 14. Distribuição dos números absolutos de leucócitos (A) e bastonetes (B) em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos à cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório).

#### 4.3.2 Proteína C reativa

No Gráfico 15 observa-se que os valores de PCR aumentaram em D2 ( $p < 0,05$ ). As médias dos valores de PCR encontrados em D0 e D2 foram, respectivamente,  $6,90 \pm 3,38 \mu\text{M}$ ,  $47,56 \pm 8,35 \mu\text{M}$ . No pós-operatório imediato (D1) ocorreu uma redução, porém considerada não significativa estatisticamente ( $p > 0,05$ ).

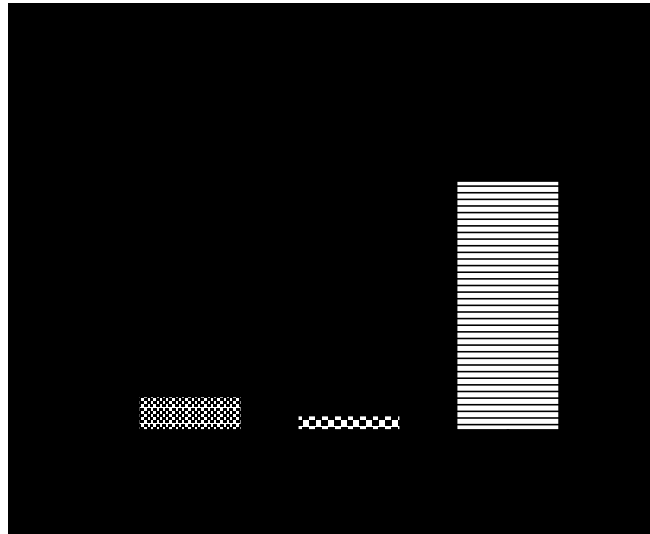


Gráfico 15. Distribuição dos níveis séricos de PCR em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos a cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório).

#### 4.4 Marcadores de Lesão Miocárdica

##### 4.4.1 Creatinoquinases

Verifica-se no gráfico 16 que os pacientes apresentaram valores de CK (A) e CK-MB (B) mais elevados no tempo D1, seguido por uma redução no tempo D2. Ambas alterações foram significativas ( $p < 0,05$ ).

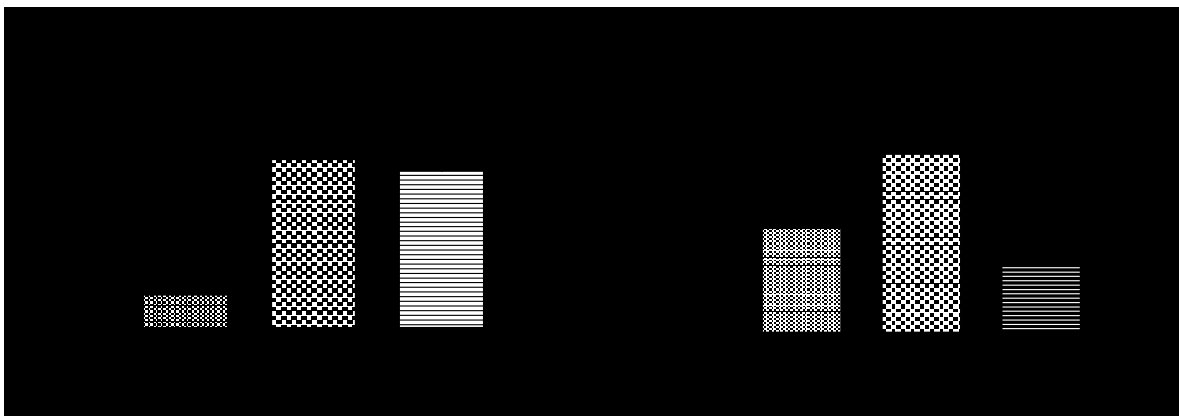


Gráfico 16. Distribuição dos níveis séricos de CK (A) e CK.MB (B) em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos a cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3º dia de pós-operatório).

#### 4.4.2 Troponina T

No gráfico 17 observa-se as concentrações de troponina T nos diferentes momentos. A média da concentração de troponina T também aumentou em D1, ocorrendo uma posterior redução em D2, porém neste momento, os níveis de troponina ainda encontraram-se elevados em relação a D0.

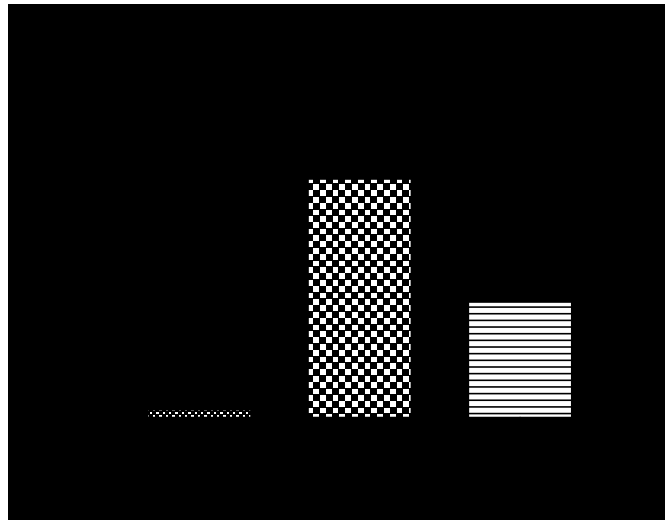


Gráfico 17. Distribuição dos níveis séricos de troponina T em 29 pacientes pediátricos portadores de cardiopatia congênita submetidos a cirurgia cardíaca, segundo os tempos D0 (pré-operatório), D1 (pós-operatório imediato) e D2 (3<sup>o</sup> dia de pós-operatório).

## 5. DISCUSSÃO

Na literatura existem relatos que informam que a homocisteinemia sofre influência do sexo e idade do paciente (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004; LUSSIER-CACAN et al., 1996; NYGARD et al., 1995). Os níveis mais elevados de Hcy no sexo masculino devem estar relacionados com a formação do aminoácido juntamente com creatina/creatinina, proporcional à massa muscular, e com a influência de fatores hormonais. Após a menopausa, os níveis de Hcy também estão mais elevados (VERHOEF et al., 1997).

Na infância, a homocisteinemia varia de acordo com o sexo somente após a puberdade, quando se torna mais elevada em crianças do sexo masculino. Tal fato também pode ser justificado pelo aumento da massa muscular e/ou participação de hormônios sexuais (DE LAET et al., 1999).

Os resultados apresentados neste estudo demonstram que a homocisteinemia não variou com a idade nesta população pediátrica. Entretanto, observou-se uma tendência a uma correlação positiva entre estas duas variáveis após 128 meses de idade (período pré-puberal).

Em relação ao sexo, também não ocorreu variação dos níveis de homocisteína entre as crianças do sexo feminino e masculino. No entanto, neste último grupo observou-se um aumento significativo no pós-operatório imediato. O grau de complexidade das cardiopatias encontradas nestas crianças e suas condições pré-cirúrgicas poderiam estar relacionados com este achado.

As médias dos valores de homocisteína encontradas nos diferentes tempos de coleta das amostras de sangue variaram de 7,53  $\mu\text{M}$  (pré-operatório) a 9,43  $\mu\text{M}$  (pós-operatório imediato). Na literatura, poucos estudos investigaram os níveis de homocisteína em crianças. De Laet et al. (1999) descreveram uma média de Hcy para faixa etária de 5 a 9 anos de 6,21  $\mu\text{M}$ . Tonstad et al. (1996) detectaram níveis de homocisteína em crianças com idade entre oito e 12 anos em torno da metade dos níveis considerados normais para adultos, com média igual a 5,25  $\mu\text{M}$ . As diferenças encontradas entre estes estudos podem ser discutidas em função de diversificações genética e nutricional relacionadas ao ambiente geográfico no qual foram realizados os trabalhos. No presente estudo, as condições pré-cirúrgicas relacionadas à doença podem ter contribuído para variações da média dos níveis de Hcy em relação às médias encontradas na literatura.

A hiperhomocisteinemia é considerada fator de risco independente para o desenvolvimento de lesão vascular aterosclerótica, podendo atuar de forma sinérgica com outros fatores de risco como diabetes, hipercolesterolemia e hipertensão arterial (TAVARES et al., 2002; VERHOEF et al., 1997). Algumas hipóteses têm sido apresentadas com o intuito de esclarecer os mecanismos envolvidos na fisiopatologia desta lesão e disfunção endotelial (DESAI; LANKFORD; WERREN, 2001; AUSTIN; LENTZ; WERSTUCK, 2004). A homocisteína, por ser um aminoácido tiol, pode se envolver no processo oxidativo da célula. O aminoácido pode sofrer auto-oxidação no sangue em presença de ceruloplasmina, levando a formação de homocisteína e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). Evidências recentes também sugerem que a homocisteína também pode limitar a biodisponibilidade do óxido nítrico, com a formação de S-nitrosomocisteína (SHARMA et al., 2006). Outro mecanismo fisiopatológico que relaciona Hcy com estresse oxidativo tem relação com a redução na produção e atividade de enzimas antioxidantes (glutathione peroxidase e superóxido dismutase). Wilcken et al. (2000) avaliaram os níveis de SOD e Hcy em 21 pacientes com homocistinúria, com idade entre oito e 58 anos. Observaram uma correlação positiva entre os níveis de SOD e Hcy, que poderia representar uma resposta anti-oxidante protetora contra as lesões oxidativas induzidas pela Hcy. Em condições oxidativas, o metabolismo da metionina sofre alterações. A via da transulfuração é favorecida para formação de cisteína e glutathione. O estresse oxidativo diminui a desmetilação e aumenta a transulfuração para manter o pool intracelular da glutathione (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004).

Todos estes processos induzem à oclusão do vaso. Ozerol et al. (2004) analisaram a relação entre o fluxo sanguíneo pulmonar, a hipertensão pulmonar e os níveis de homocisteína e óxido nítrico séricos em pacientes portadores de cardiopatia congênita com *shunt* cardíaco esquerda-direita e pressões na artéria pulmonar normal e alta. Os níveis de Hcy que encontraram no grupo com hipertensão pulmonar foram significativamente mais elevados do que nos demais grupos. Estes autores concluíram que as alterações vasculares causadas pelo aumento da Hcy poderiam provocar hipertensão pulmonar em pacientes com *shunt* cardíaco esquerda-direita.

No presente estudo, não se observou variações dos valores médios de homocisteína entre os pacientes portadores de cardiopatias congênitas com hiperfluxo ou hipofluxo pulmonar. Quando foi feita a análise dos níveis de homocisteína segundo o tipo de cirurgia (com ou sem CEC), observou-se um aumento das concentrações de Hcy no pós-operatório

imediate somente no grupo de pacientes que foi submetido à circulação extracorpórea. Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre os níveis de Hcy e os tempos de cirurgia, CEC e clampeamento de aorta. Durante a SRIS induzida pela cirurgia cardíaca e CEC, fatores específicos decorrentes do contato do sangue com os circuitos da CEC e isquemia e reperfusão estão envolvidos. São ativados diversos componentes como: cascata do complemento, cascata de citocinas, óxido nítrico, cascatas da coagulação e fibrinolítica, o endotélio e a resposta imune celular. Todos estes mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia do estresse oxidativo e lesão endotelial (LAFHEY; BOYLAN; CHENG, 2002; MOTOYAMA et al., 2003). A produção de espécies reativas do oxigênio (ROS) ocorre após reperfusão na CEC (DHALLA et al.; 2000). Storti et al. (2004) observaram uma redução nos níveis de homocisteína no período de pós-operatório imediato de *bypass* de artéria coronária. Esta redução poderia ter ocorrido em parte devido a hemodiluição ou ainda por alterações no *turnover* da Hcy. Ainda não existem evidências suficientes na literatura que possam determinar o exato comportamento da homocisteína após a cirurgia cardíaca e os mecanismos fisiopatológicos que a relacionam com a SRIS neste grupo de pacientes. Jeremy et al. (2002) estudaram o efeito das técnicas de revascularização nos níveis peri-operatórios de homocisteína. Observaram um aumento significativo nas concentrações deste aminoácido durante o período de 6 dias a 6 semanas após a cirurgia, que não foi relacionado à diminuição dos níveis de folato e vitamina B<sub>12</sub>, alterações da função renal ou inflamação. Outro estudo (FOSCHI et al., 2001) verificou uma redução dos níveis de Hcy 24 horas após os pacientes terem sido submetidos à cirurgia geral sem utilização de óxido nítrico (N<sub>2</sub>O) na anestesia. Estas controvérsias em relação ao comportamento deste aminoácido após os procedimentos cirúrgicos de grande porte, possivelmente, têm relação com os momentos das coletas do material nos pacientes e com as doenças envolvidas na população estudada.

Stoiser et al. (2000) avaliaram os níveis plasmáticos de Hcy e laminina em 14 pacientes com SRIS e compararam com 14 pacientes saudáveis. As concentrações plasmáticas de Hcy foram significativamente menores no grupo de pacientes com SRIS, sem correlação com outras variáveis como UCAM e laminina. Os mecanismos envolvidos nesta redução ainda são desconhecidos, podendo estar relacionados a uma diminuição da síntese de Hcy ou aumento na formação de nitrosotérios.

Recentemente, foi sugerido que o aumento dos níveis plasmáticos da Hcy poderia representar um novo fator de risco em pacientes com falência cardíaca crônica (HERRMANN



et al., 2006). Estudos clínicos indicam que hiperhomocisteinemia está associada com o aumento na incidência de falência cardíaca crônica e severidade da doença. Entretanto, para que se possa esclarecer os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, são necessários estudos experimentais.

Hanratty et al. (2001) avaliaram o efeitos da ingestão de metionina e homocisteína na função endotelial. Concluíram que a Hcy é responsável por alterações na função endotelial, podendo promover aterosclerose pela indução da disfunção endotelial. Apesar deste estudo ter permitido estabelecer uma relação de causa e efeito entre Hcy e disfunção endotelial, os mecanismos envolvidos nessa relação não estão completamente esclarecidos.

No presente estudo, também foram analisadas possíveis correlações entre Hcy e alguns marcadores de inflamação e lesão miocárdica. Não se observou correlação entre estes marcadores e os níveis séricos de homocisteína, exceto em relação PCR. No 3º dia de pós-operatório (D2), observa-se uma correlação positiva entre os valores de PCR e Hcy. Apesar de outro estudo (FOSCHI et al., 2001) se referir a Hcy como um reagente de fase aguda negativo, não se observou tal fato no presente trabalho. Tavares et al. (2002) também encontraram uma correlação entre os níveis alterados de PCR e Hcy em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Este dado também está de acordo com o achado atual, no qual só foi observada correlação entre as duas variáveis em D2, quando os níveis de PCR apresentaram alterações significativas.

Em relação às creatinoquinases e homocisteína, apesar de não ter sido encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre as variáveis, observou-se uma tendência a uma correlação negativa. Como os níveis de Hcy séricos se relacionam com a massa muscular, devem também acompanhar as concentrações de fosfocreatina. Uma vez que ocorre uma elevação dos níveis das creatinoquinases no pós-operatório de cirurgia cardíaca, deve ocorrer aumento na formação de creatina a partir de fosfocreatina com conseqüente redução dos níveis de fosfocreatina e homocisteína.

Observou-se também um aumento nos valores de todas as variáveis inflamatórias de lesão miocárdica no pós-operatório, traduzindo indiretamente a ocorrência de uma resposta inflamatória sistêmica. Apesar do número absoluto de leucócitos não ter apresentado variações estatisticamente significantes nos diversos momentos de coleta, também se observa uma tendência à elevação desta contagem no pós-operatório imediato. A contagem de leucócitos como marcador inflamatório é simples e de baixo custo. Geralmente atingem o

pico com 36 a 60 horas após a CEC. Lamm et al (2006) investigaram a relação do número de leucócitos no pós-operatório como marcador de inflamação e de desenvolvimento de fibrilação atrial após cirurgia cardíaca. Foi observada uma elevação da contagem de leucócitos a partir do 1º dia, com pico ocorrendo no 2º dia de pós-operatório. Diferentemente dos resultados obtidos por estes autores, os resultados obtidos no presente estudo demonstraram que os picos nos valores absolutos de leucócitos e bastonetes ocorreram no pós-operatório imediato, sendo, no entanto, os aumentos considerados estatisticamente significantes apenas em relação aos bastonetes.

Verifica-se que duas das variáveis estudadas (PCR e CK-MB) já apresentaram no pré-operatório (D0) médias alteradas dos seus valores. A presença de hipoxemia ou disfunção cardíaca, no pré-operatório, pode influenciar na produção de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, na síntese de PCR. Esta proteína é considerada importante marcador inflamatório relacionado às condições infecciosas ou não. Existem estudos que tentam relacionar os níveis de PCR como preditivos de infecção na SRIS (ROTHENBURGER et al., 1999). Porém, outros trabalhos apontam suas limitações: cinética lenta e pobre especificidade diagnóstica (SIERRA et al., 2004). Aouifi et al. (1999) demonstraram um aumento nas concentrações de PCR no pós-operatório, independente do tipo de cirurgia cardíaca (com ou sem CEC). Tal fato poderia sugerir que o estímulo para síntese desta proteína de fase aguda não seria a CEC e, possivelmente, o trauma cirúrgico. Observou-se ainda uma elevação de PCR de forma semelhante em pacientes infectados ou não. Portanto, concluiu-se que esta proteína seria um pobre marcador de complicações após cirurgia cardíaca. Arkader et al. (2004) estudaram a cinética das concentrações de procalcitonina (PCT) e PCR após cirurgia cardíaca pediátrica com CEC. Observaram que os níveis de PCR aumentaram significativamente após CEC até o 3º dia de pós-operatório, com pico ocorrendo já no pós-operatório imediato (média: 49,15 mg/L). Outra pesquisa (KÖHLER et al., 2003) identificou níveis de PCR mais elevados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, especialmente no terceiro e entre o sétimo e décimo dias de pós-operatório. No presente estudo foi verificado que a média dos valores de PCR encontrada aumentou tardiamente (D2), dificultando a sua utilização como marcador de prognóstico.

Observou-se neste trabalho que as creatinoquinases aumentaram seus valores no pós-operatório imediato (D1). De fato, a resposta inflamatória da CEC encontra-se envolvida com disfunção cardiovascular. Complicações cardiovasculares peri-operatórias (parada cardíaca,

infarto do miocárdio, falência cardíaca) ocorrem em pelo menos 10% dos pacientes. IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  parecem se relacionar com a refratariedade dos miócitos à estimulação adrenérgica. Anormalidades da contração da parede ventricular esquerda e períodos de isquemia miocárdica após CEC correlacionam com concentrações séricas de IL-6 e IL-8. As creatinoquinases foram consideradas marcadores de lesão miocárdica desde 1960, porém sua cardioespecificidade não é superior a da troponina.

A troponina T está presente em altas concentrações no miocárdio, mas usualmente ausente em outros tecidos (BERROËTA et al.; 2005). Ela é liberada rapidamente após a lesão miocárdica, em proporção direta com a extensão da necrose, e sua concentração permanece elevada no soro por alguns dias. Lipshultz et al. (1997) observaram uma correlação entre os níveis de troponina e o risco de lesão miocárdica e mortalidade após cirurgia cardíaca. No atual estudo, os níveis de troponina T dos pacientes que evoluíram com complicações (infecção e/ou DMOS) ficaram acima da média dos valores em D1.

A cirurgia cardíaca é considerada modelo de estudo da SRIS, mas os mecanismos envolvidos na fisiopatologia desta resposta ainda não estão completamente esclarecidos. Diversos mediadores contribuem para a expressão clínica ou biológica da doença, mas a identificação daqueles que deveriam servir como marcadores, auxiliando no diagnóstico, prognóstico e tratamento, ainda é objetivo de muitos estudos (MARSHALL et al., 2003).

Neste trabalho, estudou-se o perfil da homocisteína e algumas variáveis em relação à cirurgia cardíaca e CEC, avaliando suas medidas quantitativas em relação ao processo biológico. Investigou-se também a existência de possíveis correlações entre estas variáveis, bem como com outras variáveis clínicas e cirúrgicas. Em síntese, pôde-se concluir que os níveis séricos de homocisteína aumentaram com o estímulo da CEC na cirurgia cardíaca de pacientes portadores de cardiopatias congênitas, não tendo relação com o tipo de cardiopatia, tempos de cirurgia, de circulação extracorpórea ou de clampeamento de aorta. Os marcadores de inflamação e lesão miocárdica estudados também aumentaram seus valores no pós-operatório imediato em resposta ao estímulo do procedimento, sendo observada uma correlação positiva com a homocisteína apenas em relação à proteína C reativa, no 3º dia de pós-operatório.

## 6. CONCLUSÕES

1. Os níveis séricos de homocisteína e marcadores de inflamação e lesão miocárdica estudados aumentam no pós-operatório imediato de cirurgias cardíacas em crianças portadoras de cardiopatias congênitas.
2. Nesta população, o aumento dos níveis séricos de homocisteína observado no pós-operatório imediato está relacionado ao estímulo da circulação extracorpórea, não apresentando correlação com o tipo de cardiopatia ou tempos de cirurgia, circulação extracorpórea ou clampeamento de aorta.
3. Não se observa correlação entre os níveis de homocisteína e dos marcadores de inflamação e lesão miocárdica estudados, exceto para proteína C reativa no 3º dia de pós-operatório.

## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, E.; MATTHAY, M. A.; DINARELLO, C. A.; VINCENT, J-L.; COHEN, J.; OPAL, S. M.; GLAUSER, M.; PARSONS, P.; FISHER Jr, C. J.; REPINE, J. E. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. **Critical Care Medicine**, Baltimore, v.28, n.1, p. 232-235, 2000.

AOUIFI, A.; PIRIOU, V.; BLANC, P.; BOUVIER, H.; BASTIEN, O.; CHIARI, P.; ROUSSON, R.; EVANS, R.; LEHOT, J. J. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentration. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.83, n.4, p.602-607, 1999.

ARKADER, R.; TROSTER, E. J.; ABELLAN, D. M.; LOPES, M. R.; RAIZ, R. J. R.; CARCILLO, J. A.; OKAY, T. S. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, Philadelphia, v.18, n.2, p.160-165, 2004.

AUSTIN, R. C.; LENTZ, S. R.; WERSTUCK, G. H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. **Cell Death and Differentiation**, Rome, v.11, p.S56-S64, 2004.

BERROËTA, C.; PROVENCHÈRE, S.; MONGREDIEN, A.; LASOCKI, S.; BENESSIANO, J.; DEHOUX, M.; PHILIP, I. The use of cardiac troponins (T or I) measurement in cardiology and various clinical setting. **Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation**, Paris, p.1-11, 2005.

BOLGER, A. P.; COATS, A. J. S., GATZOULIS, M. A. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. **European Heart Journal**, Oxford, v.24, p.970-976, 2003.

BOLI, R. Causative role of oxyradicals in myocardial stunning: a proven hypothesis. **Basic Research in Cardiology**, Darmstadt, v.93, p.156-162, 1998.

BONE, R. C.; BALK, R. A.; CERRA, F. B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: ACCP/SCCM Consensus Conference. **Chest**, Chicago, v.101, p. 1644-1655, 1992.

BONE, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. **Critical Care Medicine**, Baltimore, v.24, n.7, p.1125-1128, 1996

BOTTO, L. D.; CORREA, A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. **Progress in Pediatric Cardiology**, Kansas City, v.18, p.111-121, 2003.

BOYLE, E. M.; POHLMAN, T. H.; JOHNSON, M. C.; VERRIER, E. D. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. **The Annals of Thoracic Surgery**, Philadelphia, v.63, p.277-284, 1997.

BRILLI, R.; GOLDSTEIN, B. Pediatric sepsis definitions: past, present, and future. **Pediatric Critical Care Medicine**, New York, v.6, n.3, p.S6-S8, 2005.

CARCILLO, J. A.; FIELDS, A. I. Parâmetros de prática clínica para suporte hemodinâmico a pacientes pediátricos e neonatais em choque séptico. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.78, n.6, p.449-466, 2002.

CARVALHO, W. B.; KOPELMAN, B. I.; BRANCHINI, O. G. **Choque séptico em pediatria**. 2ª ed. São Paulo: Editora Médica e Científica Ltda., 1999. 456p.

CURTIN, J. F.; DONOVAN, M.; COTTER, T. G. Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis. **Journal of Immunological Methods**, Amsterdam, v.265, p.49-72, 2002.

D'ALMEIDA, V.; CRUZ, E. N.; CARDIEN, L. C.; TERZI, C. A.; DINIZ, D. C.; CARVALHO, A. C.; ANDRIOLO, A. Padronização da dosagem de homocisteína plasmática por cromatografia líquida de alta pressão e aplicação em pacientes com doença arterial coronariana. **Jornal Brasileiro de Patologia**, Rio de Janeiro, v.36, n.3, p.166-173, 2000.

DE LAET, C.; WAUTRECHT, J. C.; BRASSEUR, D.; DRAMAIX, M.; BOEYNAEMS, J. M.; DECUYPER, J.; KAHN, A. Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Houston, v.69, p.968-972, 1999.

DESAI, A.; LANKFORD, H. A.; WARREN, J. S. Homocysteine augments cytokine-induced chemokine expression in human vascular smooth muscle cells: implications for atherogenesis. **Inflammation**, New York, v.25, n.3, p.179-186, 2001.

DHALLA, N. S.; ELMOSELHI, A. B.; HATA, T.; MAKINO, N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. **Cardiovascular Research**, London, v.47, p.446-456, 2000.

DINARELLO, C. A. Pro-inflammatory cytokines. **Chest**, Chicago, v.118, p.803-808, 2000.

DUDMAN, N. P. B. An alternative view of homocysteine. **The Lancet**, London, v.354, p.2072-2074, 1999.

FEIN, A. M.; ABRAHAM, E. M.; BALK, R. A.; BERNARD, G. R.; BONE, R. C.; DANIZKER, D. R.; FINK, M. P. **Sepsis and multiorgan failure**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. 675p.

FINKELSTEIN, J. D.; MARTIN, J. J.; HARRIS, B. J. Methionine metabolism in mammals. **The Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v.263, n.24, p.11750-11754, 1988.

FOSCHI, D.; RIZZI, A.; ZIGHETTI, M. L.; BISSI, M.; CORSI, F.; TRABUCCHI, E.; MEZZETTI, M.; CATTANEO, M. Effects of surgical stress and nitrous oxide anesthesia on peri-operative plasma levels of total homocysteine. **Anesthesia**, Minneapolis, v. 56, p. 670-689, 2001.

FRANKE, A.; LANTE, W.; FACKELDEY, V.; BECKER, H. P.; THODE, C.; KUHLMANN, W. D.; MARKEWITZ, A. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines after cardiac operation: different cellular sources at different times. **The Annals of Thoracic Surgery**, Philadelphia, v.74, p.363-371, 2002.

GIBBON, M. H. Recollections of the early development of the heart-lung machine. Citado por Litwak, R.S. - The Growth of Cardiac Surgery. Historical Notes. In Cardiac Surgery 1, Harken, D.E., **Cardiovascular Clinics**, v.3, p.5-50, 1971.

HAMBSCH, J.; OSMANCIK, P.; BOCSI, J.; SCHNEIDER, P.; TÁRNOK, A. Neutrophil adhesion molecule expression and serum concentration of soluble adhesion molecules during and after pediatric cardiovascular surgery with or without cardiopulmonary bypass. **The Annals of Thoracic Surgery**, Philadelphia, v.96, p.1078-1085, 2002.

HANKEY, G. J.; EIKELBOOM, J. W. Homocysteine and vascular disease. **The Lancet**, London, v.354, p.407-413, 1999.

HANRATTY, C. G.; MCGRATH, L. T.; MCAULEY, D. F.; YOUNG, I. S.; JOHNSTON, G. D. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. **Heart**, London, v.85, p.326-330, 2001.

HERRMANN, M.; TABAN-SHOMAL, O.; HÜBNER, U.; BÖHM, M.; HERRMANN, W. A review of homocysteine and heart failure. **European Journal of Heart Failure**, Oxford, article in press, 2006.

HILL, G. E.; WHITTEN, C. W.; LANDERS, D. F. The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, Philadelphia, v.11, n.3, p.367-375, 1997.

HOBBS, C. A.; CLEVES, M. A.; MELNYK, S.; ZHAO, W.; JAMES, S. J. Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Houston, v.81, p.147-153, 2005.

HOBBS, C. A.; MALIK, S.; ZHAO, W.; JAMES, S. J.; MELNYK, S.; CLEVES, M. A. Maternal homocysteine and congenital heart defects. **Journal of the American College of Cardiology**, San Diego, v.47, n.3, p.683-685, 2005.

HOFFMAN, J. I. E.; KAPLAN, S. The incidence of congenital heart disease. **Journal of the American College of Cardiology**, San Diego, v.39, n.12, p.1890-1900, 2002.

HONORE, P. M.; JACQUET, L. M.; BEALE, R. J.; RENAULD, J. C.; VALADI, D.; GOENEN M. Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. **Critical Care Medicine**, Baltimore, v.29, n.10, p.1903-1909, 2001.

HÖVELS-GÜRICH, H. H., SCHUMACHER, K.; VAZQUEZ-JIMENEZ, J. F.; QING, M.; HÜFFMEIER, U.; BUDING, B.; MESSMER, B. J.; BERNUTH, G.; SEGHAJE, M-C. Cytokine balance in infants undergoing cardiac operation. **The Annals of Thoracic Surgery**, Philadelphia, v.73, p.601-609, 2002.

HUNSCHE, A.; MOLOSSI, S. Perfil sérico da molécula de adesão intercelular-1 no pós-operatório cardíaco de lactentes submetidos à circulação extracorpórea. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.78, n.3, p.237-243, 2002.

JACOBSEN, D. W. Hyperhomocysteinemia and oxidative stress: time for a reality check? **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Dallas, v.20, p.1182-1184, 2000.



JEREMY, J. Y.; SHUKLA, N.; ANGELINE, G. D.; DAY, A.; WAN, I. Y. P.; TALPAHEWA, S. P.; ASCIONE, R. Sustained increases of plasma homocysteine, copper, and serum ceruloplasmin after coronary artery bypass grafting. **The Annals of Thoracic Surgery**, Philadelphia, v. 74, p.1553-1557, 2002.

KÖHLER, I.; SARAIVA, P. J.; WENDER, O. B.; ZAGO, A. J. Behavior of inflammatory markers of myocardial injury in cardiac surgery. Laboratory correlation with the clinical picture of postpericardiotomy syndrome. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v.81, n.3, p.285-290, 2003.

LAFFEY, J. G.; BOYLAN, J. F.; CHENG, D. C.; The systemic inflammatory response to cardiac surgery. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.97, n.1, p.215-252, 2002.

LAMM, G.; AUER, J.; WEBER, T.; BERENT, R.; NG, C.; EBER, B. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, Philadelphia, v.20, n.1, p.51-56, 2006.

LEVY, J. H.; TANAKA, K. A. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. **The Annals of Thoracic Surgery**, Philadelphia, v. 75, p.S715-S720, 2003.

LEVY, M. M.; FINK, M. P.; MARSHALL, J. C.; ABRAHAM, E.; ANGUS, D.; COOK, D.; COHEN, J.; OPAL, S. M.; VINCENT, J.; RAMSAY, G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. **Critical Care Medicine**, Baltimore, v.31, n.4, p.1250-1256, 2003.

LIPSHULTZ, S. E.; RIFAI, N.; SALLAN, S. E.; LIPSITZ, S. R.; DALTON, V.; SACKS, D. B.; OTTLINGER, M. E. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. **Circulation**, Baltimore, v. 96, n.8, p.2641-2648, 1997.

LUSSIER-CACAN et al. Plasma total homocysteine in health subjects: sex-specific relation with biological trials. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Houston, v.64, p.587-593,1996.

MARSHALL, J. C.; VINCENT, J-L.; FINK, M. P.; COOK, D. J.; RUBENFELD, G.; FOSTER, D.; FISHER JR, C. J.; FAIST, E.; REINHART, K. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. **Critical Care Medicine**, Baltimore, v.31, n.5, p.1560-1567, 2003.

MATOS, G. F. J.; VICTORINO, J. A. CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE SEPSE, SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO. **Consenso Brasileiro de Sepsis**. 2003. Disponível em: <<http://www.rksoul.net/edv64/Documents/Medicina/Specialty/Infecologia/Infec.Cons.Sepsis.pdf>>. Acesso em: 23 de Jan. 2006.

MATSUMOTO, T.; CARVALHO, W. B.; HIRSCHHEIMER, M. R. **Terapia Intensiva Pediátrica**. 2a. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1997. 1393p.

MITCHELL, S. C.; KORONES, S. B.; BERENDES, H. W. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. **Circulation**, Baltimore, v.43, p.323-332, 1971.

MOTOYAMA, T.; OKAMOTO, K.; KUKITA, I.; HAMAGUCHI, M.; KINOSHITA, Y.; OGAWA, H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. **Critical Care Medicine**, Baltimore, v.31, p.1048-1052, 2003.

MOURA, H. V.; POMERANTZEFF, P. M. A.; GOMES, W. J. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, São Paulo, v.16, p.376-387, 2001.

MUCKART, D. J.; BHAGWANJEE, S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference definitions of systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. **Critical Care Medicine**, Baltimore, v.25, p.1789-1795, 1997.

NETEA, M. G.; MEER, J. W. M.; DEUREN, M.; KULLBERG, B. J. Proinflammatory cytokines and sepsis syndrome: not enough, or too much of a good thing? **TRENDS in Immunology**, London, v.24, n.5, p.254-258, 2003.

NEVES, L. B.; MACEDO, D. M.; LOPES, A. C. Homocisteína. **Jornal Brasileiro de Patologia**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 5, p. 311-320, 2004.

NYGARD, O.; VOLSET, S. E.; REFSUM, H.; STENSVOLD, I.; TVERDAL, A.; NORDREHAUG, J. E. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: the Hordaland homocysteine study. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 274, n. 19, p. 1526-1533, 1995.

OPAL, S. M. The uncertain value of the definition for SRIS. Systemic inflammatory response syndrome. **Chest**, Chicago, v.113, n.6, p.1442-1443, 1998.

OPAL, S. M. Anti-inflammatory cytokines. **Chest**, Chicago, v.117, p.1162-1172, 2000.

OZEROL, I. H.; PAC, F. A.; OZEROL E.; EGE, E.; YOLOGLU, S.; TEMEL, I.; PAC, M. Plasma endothelin-1, homocysteine and serum nitric oxide values in patients with left-to-right shunt. **Indian Heart Journal**, New Delhi, v.56, p.653-657, 2004.

PAYEN, D.; FAIVRE, V.; LUKASZEWICZ, A. C.; LOSSER, M. R. Assessment of immunological status in the critically ill. **Minerva Anestesiologica**, Torino, v.66, n.5, p.351-357, 2000.

PFEIFFER, C. M.; HUFF, D. L.; GUNTER, E. W. Rapid and accurate HPLC assay for plasma total homocysteine and cysteine in a clinical laboratory setting. **Clinical Chemistry**, Baltimore, v.45, n.2, p.290-292, 1999.

PFEIFFER, C. M.; HUFF, D. L.; SMITH, S. J.; MILLER, D. T.; GUNTER, E. W. Comparison of plasma total homocysteine measurements in 14 laboratories: an international study. **Clinical Chemistry**, Baltimore, v.45, n.8, p.1261-1268, 1999.

POLLACK, M. M.; WILKINSON, J. D.; GLASS, N. L. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.111, p.324-328, 1987.

RABELINK, T.; LUSCHER, T. F. Endotelial nitric oxide synthase: host defense enzyme of the endothelium? **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, Dallas, v.26, p.267-271, 2006.

REFSUM, H.; UELAND, P. M.; NYGARD, O.; VOLLSET, S. E. Homocysteine and cardiovascular disease. **Annual Review of Medicine**, Palo Alto, v.49, p.31-62, 1998.

RINDER, C. Cellular inflammatory response and clinical outcome in cardiac surgery. **Current Opinion in Anaesthesiology**, London, v.19, p.65-68, 2006.

ROTHENBURGER, M.; MARKEWITZ, A.; LENZ, T.; KAULBACH, H. G.; MAROHL, K.; KUHLMANN, W. D.; WEINHOLD, C. Detection of acute phase response and infection. The

role of procalcitonin and C-reactive protein. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, Padova, v.37, n.3, p.275-279, 1999.

ROYSTON, D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, Philadelphia, v.11, n.3, p.341-354, 1997.

SHARMA, P.; KUMAR, S.; BRAHMACHARI, V.; SUNDARAMOORTHY, E.; MAHAJAN, A.; SHARMA, A.; SENGUPTA, S. **Mining literature for a comprehensive pathway analysis: a case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies**. 2006. Disponível em: <<http://www.lipidworld.com/content/5/1/1>>. Acesso em: 23 de jan. 2006.

SHEN, I.; GIACOMUZZI, C.; UNGERLEIDER, R. M. Current strategies for optimizing the use of cardiopulmonary bypass in neonates and infants. **The Annals of Thoracic Surgery**, Philadelphia, v.75, p.S729-S734, 2003.

SIERRA, R.; RELLO, J.; BAILÉN, M. A.; BENÍTEZ, E.; GORDILLO, A.; LEON, C.; PEDRAZA, S. C- reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. **Intensive Care Medicine**, Berlin, v.30, p.2038-2045, 2004.

SKOVLUND, E.; FENSTAD, G. U. Should we always choose a nonparametric test when comparing two apparently nonnormal distributions? **Journal of Clinical Epidemiology**, New York, v.54, p.86-92, 2001.

STAMMERS, A. H. Historical aspects of cardiopulmonary bypass: from antiquity to acceptance. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, Philadelphia, v.11, n.3, p.266-274, 1997.

STEINBERG, J. B.; KAPELANSKI, D. P.; OLSON, J. D.; WEILER, J. M. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, Philadelphia, v.106, p.1008-1016, 1993.

STOISER, B.; THALHAMMER, F.; EL-MENYAWI, I.; WILFING, A.; DAXBÖCK, F.; LOCKER, G. J.; BURGMANN, H. Homocysteine and laminin are not prognostic markers in patients with septic inflammatory response syndrome. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, Washington, v.7, n.1, p.119-121, 2000.

STORTI, S.; CERILLO, A. G.; RIZZA, A.; GIANNELLI, I.; FONTANI, G.; GLAUBER, M.; CLERICO, A. Coronary artery bypass grafting surgery is associated with a marked reduction in serum homocysteine and folate levels in the early postoperative period. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, Berlin, v.26, p.682-686, 2004.

TAVARES, J. R.; D'ALMEIDA, V.; DINIZ, D. C.; TERZI, C. A.; CRUZ, E. N.; STEFANINI, E.; ANDRIOLLO, A.; PAOLA, A. A. V.; CARVALHO, A. C. Análise dos níveis de homocisteína plasmática em pacientes com angina instável. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v.79, n.2, p.161-166, 2002.

TOMASIAN, D.; KCANCY Jr, J. F.; VITA, J. A. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. **Cardiovascular Research**, London, v.47, p.426-435, 2000.

TONSTAD, S.; REFSUM, H.; SIVERTSEN, N.; CHRISTOPHERSEN, B.; OSE, L.; UELAND, P. M. Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives. **Pediatric Research**, Baltimore, v.40, p.47-52, 1996.

TONSTAD, S.; REFSUM, H.; UELAND, P. M. Association between plasma total homocysteine and parental history of cardiovascular disease in children with familial hypercholesterolemia. **Circulation**, Baltimore, v.96, n.6, p.1803-1808, 1997.

VARAN, B.; TOKEL, K.; MERCAN, S.; DÖNMEZ, A.; ASLAMACI, S. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose. **Pediatric Cardiology**, New York, v.23, p.437-441, 2002.

VERHOEF, P.; MELEADY, R.; DALY, L. E.; GRAHAM, I. M.; ROBINSON, K.; BOERS, G. H. J.; EUROPEAN COMAC GROUP. Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease. **European Heart Journal**, Berlin, v.20, n.17, p.1234-1244, 1999.

VILASECA, M. A.; MOYANO, D.; FERRER, I.; ARTUCH, R. Total homocysteine in pediatric patients. **Clinical Chemistry**, Baltimore, v.43, p.690-692, 1997.

WAN, S.; LECLERC, J. L.; VINCENT, J. L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. **Chest**, Chicago, v.112, n.3, p.676-692, 1997.

WILCKEN, D. E. L.; WANG, X. L.; ADACHI, T.; HARA, H.; DUARTE, N.; GREEN, K.; WILCKEN, B. Relationship between homocysteine and superoxide dismutase in

homocystinuria. Possible relevance to cardiovascular risk. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, Dallas, v.20, p.1199-1202, 2000.

**APÊNDICE A. Termo de Consentimento.**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

HOSPITAL DE CLÍNICAS

Avenida Pará, 1720 - Campus Umuarama – CEP: 38405-382 – Uberlândia - MG

Eu, \_\_\_\_\_

Concordo com a participação do (a) menor \_\_\_\_\_  
no projeto de pesquisa intitulado **“Avaliação de marcadores de prognóstico no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças.”**

Estou ciente dos seguintes aspectos:

- O objetivo da pesquisa é inteiramente de vigilância epidemiológica (clínica e laboratorial) e em momento algum haverá interferência imediata e direta na terapêutica e evolução do paciente.
- A coleta do sangue será realizada pelo médico que presta assistência.
- Terei acesso às informações referentes aos resultados da pesquisa sempre que solicitar.
- Minha identificação e a identificação do menor serão preservadas na ocasião da divulgação dos resultados da pesquisa.
- Terei a garantia do direito de recusar a participar ou até de retirar meu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem qualquer prejuízo no atendimento médico.

Uberlândia, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Assinatura: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE B. Ficha de Protocolo de Pós-Operatório de Cirurgia Cardíaca.****HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
UTI-PEDIÁTRICA****IDENTIFICAÇÃO:**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ N° do caso: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: Feminino ( ) Masculino ( ) Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

Superfície corporal: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_

Data e hora internação: \_\_\_\_\_ Data e hora alta: \_\_\_\_\_

Data alta hospitalar: \_\_\_\_\_

**RX DE TÓRAX:**

\_\_\_\_\_

**ECG:**

\_\_\_\_\_

**ECOCARDIOGRAMA:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**CATETERISMO CARDÍACO:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ACHADO CIRÚRGICO:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**CIRURGIA: COM CEC ( ) SEM CEC ( ) TEMPO DE CIRURGIA: \_\_\_\_\_****TEMPO DE CEC: \_\_\_\_\_****TEMPO DE CLAMPEAMENTO DE Ao: \_\_\_\_\_****INTERCORRÊNCIAS CIRÚRGICAS: \_\_\_\_\_****DROGAS UTILIZADAS: \_\_\_\_\_**



**EVOLUÇÃO FINAL DO PACIENTE:**

Infecção: Sim ( ) Não ( ) Diagnóstico nosológico: \_\_\_\_\_

Diagnóstico etiológico: \_\_\_\_\_

DMOS: Sim ( ) Não ( ) Sistemas: cardiovascular ( ) respiratório ( ) renal ( )  
neuroológico ( ) hematológico ( ) hepático ( ) gastrointestinal ( )

Óbito ( ) Sobrevida ( )

	<b>PRÉ- OPERATÓRIO (D0)</b>	<b>ADMISSÃO UTI-PED / POi (D1)</b>	<b>3<sup>o</sup> DIA PO (D2)</b>	<b>ALTA HOSPITALAR (D3)</b>
<b>Dados clínicos</b>	FC: _____ FR: _____ PA: _____ SatO <sub>2</sub> : _____ T: _____	FC: _____ FR: _____ PA: _____ SatO <sub>2</sub> : _____ T: _____	FC: _____ FR: _____ PA: _____ SatO <sub>2</sub> : _____ T: _____	FC: _____ FR: _____ PA: _____ SatO <sub>2</sub> : _____ T: _____
<b>CPK</b>				
<b>CPK-MB</b>				
<b>Troponina T</b>				
<b>Hb</b>				
<b>HTc</b>				
<b>N<sup>o</sup> leucócitos</b>				
<b>Neutrófilos</b>				
<b>Bastões</b>				
<b>Segmentados</b>				
<b>PCR</b>				
<b>Homocisteína</b>				

**APÊNDICE C. Planilha com resultados pesquisa.**

Paciente	Tempo	CPK	CPK-MB	Troponina	Leucócitos	Bastões	PCR	Homocisteína
1	D0	45,1	34,7	0,001	15600	780		11,978
1	D1	194,7	63,2	0,27	11100	0		7,717
1	D2	99,9	27,4	0,179	8200	164	84,3	7,111
2	D0	26	34,9	0,022	8300	83	6,1	10,583
2	D1	149,8	35,1	0,109	9100	455		8,703
2	D2	818,9	29,4	0,839	14600	584	91,5	5,826
3	D0	138	35	0,2	10800	540	0,05	5,154
3	D1	535	47	0,2	18600	3348	0,05	4,13
3	D2	490	51	0,2	11500	805	1,35	4,994
4	D0	223	54	0,01	8600	344	1	4,869
4	D1	755,7	92,8	1,79	9100	455	0,8	6,163
4	D2	165,7	28,1	0,86	9600	576	41,8	11,277
5	D0	85	9,1	0,01			0,6	5,595
5	D1	368	29	1,06	8800	88	0,6	7,944
5	D2	263	8,22	1,13	21100	2110	0,26	4,638
6	D0	156,7	90,5	0,01	8200	410	0,2	8,872
6	D1	545,8	93,8	1,25	8400	3192	2,8	7,662
6	D2	681,6	35	0,594	9500	665	8,1	4,758
7	D0				10100	303	2	5,854
7	D1	215	40,6		9700	485	1,2	12,74
7	D2	45,6	28,5		10800	432	54	8,578
8	D0	42,8	14,7		15300	918	2,1	8,024
8	D1	535,6	48		15400	1386	1,8	7,984
8	D2	269	21		27000	2970	79,9	11,807
9	D0	120					2	8,857
9	D1	818	9	77,4	5200	19,24	3	15,589
9	D2	120	17	0,81	9600	288	3,43	6,653
10	D0	82,8	31,5		10100	101	0,7	7,981
10	D1	1108,5	211,7		14600	176	0,5	8,485
10	D2	2734,9	65,2		20100	100	119,5	8,776
11	D0	211,2	28,5	0,01	12100	36	0,5	11,732
11	D1	555	76,9	0,057	11900	2499	0,2	14,682
11	D2	116	24	0,587	8800	528	5,54	4,095
12	D0	90,5	48	0,01	14600	146	3,1	5,285
12	D1	668,8	33,4	0,01	12600	1008	3,1	6,844
12	D2	118,4	41,1	0,039	16000	640	24,8	6,203
13	D0	176,4	323,8	0,01	7300	219	0,5	7,523
13	D1	317,8	46,9	0,69	20800	2304	0,4	10,009
13	D2	69,3	14,7	0,2	9900	99	17,3	13,198
14	D0	103,6	35,9		9000	180		6,7
14	D1	747			12000	3720	11,5	9,261
14	D2							
15	D0	77,7	24,5	0,01	9400	94	0,6	4,305
15	D1	511,4	79,1	2,2	16600	4150	2,7	12,555

Paciente	Tempo	CPK	CPK-MB	Troponina	Leucócitos	Bastões	PCR	Homocisteína
15	D2	177,8	34,6	0,688	9700	97	34,9	8,345
16	D0	130,5	28	0,01	15600	468	42,7	5,411
16	D1	844,8	141,3	2,31	16100	2254	26,9	4,284
16	D2	291,7	30,1	0,462	7700	231	104,3	5,468
17	D0	68,9	21,5	0,01	9900	99	0,8	11,221
17	D1	528,6	112,3	2	21100	5908	0	10,448
17	D2	298,1	16,9	0,281	8000	400	61,4	11,598
18	D0	87,6	24,8	0,01	4900	49	5,2	10,001
18	D1	500,2	81	0,86	14600	2920	2,4	4,779
18	D2	344,9	23	0,323	8200	246	51,7	9,112
19	D0	253,7	20	0,01	19000	950	8,9	6,637
19	D1	725,2	56,1	2,1	13300	3458	4,6	10,03
19	D2	234,6	17,4	2,03	21200	3604	67	8,762
20	D0	77,6	18,9	0,01	12600	126	0,2	5,507
20	D1	750,6	59	1,74	13500	1215	0,4	7,529
20	D2	365,5	16	0,159	7800	468	6,2	2,692
21	D0	142,3	36,2	0,01	14100	282	77,5	4,428
21	D1	272	31,6	0,505	17900	1790	5	9,807
21	D2	929,7	35,8	0,087	13600	136	86,4	5,747
22	D0	138,3	25,8	0,01	11600	348	0,67	4,643
22	D1	944	128	4,82	21600	3672	2,1	10,903
22	D2	773,8	16,3	1,09	11500	230	73	8,349
23	D0	77,8	31,3	0,01	8900	89	5,8	14,472
23	D1	417	51,1	0,01	8200	902	5,5	19,759
23	D2	940,8	67,2	1,56	4800	336	30,7	9,02
24	D0	99,2	16,3	0,01	9700	582	2,3	10,432
24	D1	776,2	126	4,89	22100	2873	1,3	11,015
24	D2				12200	732	42,1	9,946
25	D0	151,5	36,6	0,01	15500	310	0,67	4,307
25	D1	489	77	0,01	17800	3560	0,5	5,728
25	D2							12,218
26	D0	86,4	29,9	0,01	15600	156		5,001
26	D1	417,6	69,7		24500	3920	0,8	12,34
26	D2	155	9,4				2,9	7,867
27	D0	97	19	0,01	5700	171	0	7,395
27	D1	328,9	49,3	0,29	8700	1044	0,1	12,544
27	D2	207,8	21	0,112	9800	98	170,7	15,799
28	D0	75,1	120,7	0,93	9400	658	4,2	9,529
28	D1	572,8	95,4	0,958	7900	5372	1,5	6,643
28	D2	2513,9	66,6	1,09	13800	2484	0,4	6,398
29	D0	124,5	28,2	0,01	11700	234	4,2	6,133
29	D1	911,2	176,9	2,99	13400	2680	7	7,161
29	D2	533,3	37,4	1,4	13800	690	20,4	

**ANEXO A. Documento de Aprovação do projeto de pesquisa, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia.**

**Universidade Federal de Uberlândia**

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Av. João Naves de Ávila, n.º 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -  
CEP -38400-089 ☎(034) 239 4131 - 235-2078

Uberlândia, 24 de agosto de 2001.


Processo nº 042/2001

**PROJETO DE PESQUISA:** "Determinação nos níveis de TNF  $\alpha$  e expressão dos receptores Toll como indicadores de infecção e prognóstico na Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) em crianças admitidas na UTI de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia".

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Prof. José Roberto Mineo

Aluna de Doutorado: Alessandra Carla de A. Ribeiro

O projeto acima identificado, foi **aprovado** para ser realizado conforme os autores se comprometem.

  
Prof. Miguel Tanús Jorge  
CEP/UFU

Universidade Federal de Uberlândia  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Prof.º Dr. Miguel Tanús Jorge  
Coordenador

**ANEXO B. Critérios de Avaliação de Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas (DMOS).**

<b>Sistema-órgão</b>	<b>Critério</b>
<b>Cardiovascular</b>	PAM<40 (<1 ano) ou 50 mmHg (>1 ano) FC<50 (<1 ano) ou 40 bpm (>1 ano) Parada cardíaca Infusão contínua de drogas vasoativas para suporte
<b>Respiratório</b>	FR>90 (<1 ano) ou 70 irpm (>1 ano) PaO <sub>2</sub> <40 torr (na ausência de cardiopatia congênita cianótica) PaCO <sub>2</sub> >65 torr PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> <250 torr Ventilação mecânica (>24h se em pós-operatório) Intubação traqueal (FRA ou obstrução alta)
<b>Neurológico</b>	Escala de Glasgow<5 Pupilas fixas e dilatadas PIC>20 torr por>20 minutos ou que necessite de intervenção
<b>Hematológico</b>	Hb<5g% Leucócitos<3000/mm <sup>3</sup> Plaquetas<20000/mm <sup>3</sup> CIVD: TP>20 segundos ou TTa>60 segundos mais PDF+
<b>Renal</b>	BUN>100mg% Creatinina sérica>2mg% Diálise
<b>Gastrointestinal</b>	Transfusão sanguínea>20ml/Kg em 24h devido a sangramento GI
<b>Hepático</b>	BT>5mg% mais TGO ou DHL>2x o valor normal, na ausência de hemólise Encefalopatia hepática>grau II

Fonte: POLLACK, WILKINSON, GLASS (1987).