

## Ativação Leucocitária Durante a Circulação Extracorpórea. A Próxima Meta do Conhecimento

Walter José Gomes  
São Paulo, SP

O estabelecimento da circulação extracorpórea (CEC) como método efetivo e rotineiro de suporte na cirurgia cardíaca a céu aberto foi uma sucessão de etapas para vencer os desafios, desde a compreensão das alterações circulatórias, do equilíbrio hidro-eletrolítico, do mecanismo das trocas gasosas até o aperfeiçoamento do conjunto coração-pulmão artificial.

Apesar dos refinamentos atuais na utilização da CEC, disfunções de órgãos, após seu uso ainda são frequentemente observados, contribuindo para a morbidade da cirurgia cardíaca. Nessa, estão incluídas as alterações pulmonares, renais, cerebrais, cardíacas, da coagulação, aumento da suscetibilidade a infecções, distúrbios vasotônicos (vasoconstrição ou vasodilatação), aumento de líquido intersticial, febre, leucocitose e hemólise.

Essas alterações têm sido, genericamente, chamadas de síndrome pós-perfusão. Na atualidade, sabe-se que a ativação do sistema complemento induz a liberação de enzimas e radicais livres de oxigênio pelos neutrófilos polimorfonucleares, sendo esse mecanismo a causa principal dessa síndrome<sup>1</sup>.

Esses efeitos, decorrentes da lesão da barreira endotelial, têm várias causas, podendo ser desencadeados pela exposição do sangue a superfícies estranhas e não-endotelizadas, assim como pela transfusão de sangue homólogo, gases anestésicos e protamina, ocorrendo então, ativação de diferentes cascatas bioquímicas, como o da coagulação, fibrinolítica, complemento e calicreína-cinina.

Existem evidências crescentes para apoiar a hipótese de que as lesões pulmonares são devidas a um acúmulo de neutrófilos na circulação pulmonar (mediado por fragmentos de complemento ativo) com subsequente liberação de substâncias potencialmente tóxicas dos neutrófilos. Provavelmente, mesmo as disfunções cardíacas, observadas no pós-operatório, e geralmente atribuídas ao efeito deletério do período de isquemia miocárdica global, podem, em parte, ser resultantes da ativação desses sistemas.

A ativação do complemento dependente do contato sanguíneo com a parede de tubos plásticos no circuito extracorpóreo, é função da área e, provavelmente, da qualidade do material, ou seja, um oxigenador com grande

superfície de contato pode induzir maior ativação do complemento. O sistema complemento é o principal elemento do mecanismo de defesa e compreende cerca de 30 proteínas distintas em suspensão no plasma ou ligadas à membrana celular.

Estudos recentes de Wachfogel e col<sup>2</sup>, indicam que o fator XII, em presença de heparina, ativa tanto o primeiro componente do complemento, quanto a pré-caliceína durante a CEC. Por outro lado, caliceína e fator XIIa são potentes ativadores neutrofilicos. Acredita-se que a ativação do complemento que ocorre quando da instalação da CEC, seja feita pela via alternativa e, imediatamente após, pela via clássica ativada pelo complexo heparina-protamina.

Também existem evidências de liberação de fator de necrose tumoral (TNF) e leucotrieno B4 (LTB4), conforme foi demonstrado por Jansen e col<sup>3</sup>. TNF é liberado por monócitos e macrófagos ativados e é um dos mediadores primários envolvidos na fisiopatologia da sepsis. Induz febre, taquicardia, hipotensão e aumenta a permeabilidade capilar, pela alteração da barreira endotelial. LTB4, liberado principalmente por leucócitos ativados, promove a adesão do leucócito à parede vascular e induz a transudação plasmática, através da barreira endotelial.

Funcionalmente, as proteínas do sistema complemento podem ser categorizadas como aquelas participantes em duas seqüências de ativação, as vias clássica e alternativa, aquela regulando a ativação e as atividades do sistema e esta servindo como receptor para os fragmentos ativos.

A ativação do complemento e os C5a e C5a desArg induzem importante alteração no comportamento dos leucócitos. Quando presentes em concentrações com gradiente "in vitro" induzem migração direcional (quimiotaxia) e, em situações sem gradiente (como no caso da CEC), induzem alterações de forma, diminuem a capacidade de deformação celular e promovem os fenômenos secretório e de adesividade anormais.

A ativação de neutrófilos por esses fragmentos de complemento pode contribuir, diretamente, para a lesão tecidual mediada por leucócitos, pela capacidade de promover retenção de neutrófilos nos leitos vasculares (pelo menos no coração e nos pulmões, mas provavelmente, também em outros órgãos), liberação de enzimas lisossomais e geração de radicais livres de oxigênio.

Por outro lado, concentrações altas de C5a na circulação podem reduzir a capacidade do neutrófilo de agir nos locais de inflamação. A migração dos leucócitos para os locais de inflamação é altamente dependente da capa-

---

Escola Paulista de Medicina, São Paulo

Correspondência - Walter José Gomes - EPM

Rua Botucatu, 740 - 04023 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 4/5/92

Aceito em 3/8/92

---

cidade do neutrófilo de aderir ao endotélio vascular. Evidências mostram que estimulantes, como a C5a, induzem alterações recíprocas em componentes importantes da adesão neutrófilo-célula endotelial, recentemente identificados e com mecanismos de ação ainda não totalmente esclarecidos <sup>4,5</sup>.

A ativação sistêmica de neutrófilos, que ocorre após a liberação de C5a, durante a CEC, pode aumentar a retenção de neutrófilos nos leitos vasculares periféricos ou pode reduzir a capacidade dos neutrófilos de se deslocar aos locais de inflamação. Neutrófilos, estimulados por via quimiotática, produzem grandes quantidades de peróxido de hidrogênio, quando aderentes a várias superfícies, dentre elas, plásticos recobertos por proteínas e células endoteliais em monocamadas <sup>6</sup>.

A liberação de elastase e mieloperoxidase, que são armazenadas em grânulos azurofílicos de leucócitos polimorfonucleares e que parecem ser específicas de neutrófilos, observada por Faymonville e col <sup>7</sup> durante a CEC, pode ser resultado da aderência de neutrófilos ativados nos leitos microvasculares dos pulmões e outros órgãos. Observaram ainda que a elevação plasmática dessas enzimas neutrofílicas acontece após o restabelecimento do fluxo sanguíneo para os pulmões, sugerindo que a microcirculação pulmonar é o principal local de seqüestração de neutrófilos ativados. Outra observação feita foi que a ativação de fatores locais inflamatórios microvasculares levando à ativação e adesão de neutrófilos é superimposta pela passagem do sangue pelo oxigenador e tubos.

Bando e col <sup>8</sup> mostraram, em estudos experimentais, que cães com depleção leucocitária, submetidos a CEC, tiveram menor produção de radicais livres de oxigênio e a função pulmonar, no pós-operatório, estava melhor preservada.

Substâncias incorporadas aos tubos plásticos de cloreto de polivinila (PVC) também podem contribuir para efeitos indesejáveis observados durante a CEC <sup>9,10</sup>. Ftalatos, liberados por esses tubos durante a passagem do sangue e metabolizados no organismo, podem causar piora do desempenho contrátil, arritmias, hipotensão e parada cardíaca.

Pelo exposto, podemos compreender também porque intervenções com utilização de CEC, em crianças e neonatos, conduzem, *per se*, a maior morbidade, por al-

terarem, significativamente, o delicado mecanismo de homeostase existente nesses indivíduos. A experiência de nosso serviço mostra que operações de revascularização miocárdica, realizadas sem CEC, apresentam mortalidade de 2,5 vezes menor do que pela técnica convencional, com menor morbidade peri-operatória <sup>11</sup>.

Os mecanismos responsáveis pela aderência órgão específico dos neutrófilos em determinados órgãos após CEC, precisa ainda ser melhor estudada. O conhecimento dos complexos mecanismos envolvidos pode levar a novas terapêuticas para reduzir as complicações associadas com o uso da CEC, possibilitando sua utilização com mais segurança e melhores resultados. Paralelamente, haverá necessidade de novos investimentos para melhoria da qualidade dos equipamentos e materiais hoje disponíveis.

### Referências

1. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW - Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med.* 1981; 304: 497-503.
2. Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J et al - Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood*, 1987; 69: 324-330.
3. Jansen NJG, Van Oeveren N, Broek LVD et al - Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991;102: 140-7.
4. Anderson DC, Miller LJ, Schmalstieg FC, Rothlein R, Springer TA -Contributions of the Mac-1 glycoprotein family to adherence-dependent granulocyte functions: structure-function assessments employing submit-specific monoclonal antibodies. *J Immunol*, 1986;137: 15-27.
5. Kishimoto TK, Jutila MA, Berg EL, Butcher EC - Neutrophil Mac- 1 and MEL-14 adhesion proteins inversely regulated by chemotactic factors. *Science*, 1989; 245: 1238-41.
6. Shappell SB, Toman C, Anderson DC, Taylor AA, Entman ML, Smith CW -Mac-1 (CD11b/CD18) mediates adherence-dependent hydrogen peroxide production by human and canine neutrophils. *J Immunol*, 1990; 144: 2702-11.
7. Faymonville ME, Pincemail J, Duchateau J, Paulus JM et al - Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991; 102: 309-17.
8. Bando K, Pillai R, Cameron DE et al - Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990; 99: 873-7.
9. Barry YA, Labow RS, Keon WJ, Tocchi M, Rock G - Perioperative exposure to plasticizers in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; 97: 900-5.
10. Aronson CE, Serlick R, Preti G - Effects of di-2-ethylhexyl phthalate on the isolated perfused rat heart. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1978; 44: 155-69.
11. Buffolo E, Andrade JCS, Succi JE, Leão LEV et al - Revascularização direta do miocárdio sem circulação extracorpórea: estudo crítico dos resultados em 391 pacientes. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 1986; 1: 32-9.