



Revista Brasileira de Cirurgia
Cardiovascular/Brazilian Journal of
Cardiovascular Surgery

ISSN: 0102-7638

revista@sbccv.org.br

Sociedade Brasileira de Cirurgia
Cardiovascular

Atique Gabriel, Edmo; Fagionato Locali, Rafael; Katsumi Matsuoka, Priscila; Cherbo,
Thiago; Buffolo, Enio

Revascularização miocárdica com circulação extracorpórea; aspectos bioquímicos,
hormonais e celulares

Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery,
vol. 26, núm. 4, octubre-diciembre, 2011, pp. 525-531

Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular

São José do Rio Preto, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=398941883006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Revascularização miocárdica com circulação extracorpórea; aspectos bioquímicos, hormonais e celulares

On-pump coronary artery bypass graft surgery: biochemical, hormonal and cellular features

Edmo Atique Gabriel¹, Rafael Fagionato Locali², Priscila Katsumi Matsuoka³, Thiago Cherbo⁴, Enio Buffolo⁵

DOI: 10.5935/1678-9741.20110041

RBCCV 44205-1317

Resumo

Objetivo: Avaliar repercussões bioquímicas, hormonais e celulares decorrentes do emprego de circulação extracorpórea (CEC) em cirurgia de revascularização miocárdica.

Métodos: Dezoito pacientes foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com emprego de CEC. A duração média da CEC foi de 80,3 minutos. Dosagens hormonais, bioquímicas e celulares foram realizadas nos seguintes tempos: pré-operatório, logo após a saída de CEC, 24 horas e 48 horas de pós-operatório. Os testes de Friedman e Wilcoxon foram aplicados, considerando-se o nível de significância 5%.

Resultados: Houve ativação e elevação significativa do número de leucócitos totais e neutrófilos durante o período de CEC, de tal forma que esta condição foi detectada logo após a saída de CEC, mantendo-se assim até 48 horas de pós-operatório. O número total de plaquetas, por sua vez, caracterizou-se por decréscimo relevante logo após a saída de CEC, como também nos dois momentos pós-operatórios de observação. A concentração sérica de proteínas totais e albumina, logo após a saída de CEC e nos dois momentos pós-operatórios de observação, foi significativamente menor em relação aos níveis encontrados no período pré-operatório. Houve decréscimo acentuado dos níveis séricos de T3 total e T3 livre, sobretudo até as primeiras 24 horas de pós-

operatório. De forma análoga, notou-se padrão semelhante quanto aos níveis séricos de T4 total.

Conclusão: Em cirurgias de revascularização miocárdica, os efeitos inflamatórios da CEC compreendem ativação de leucócitos, neutrófilos e plaquetas, redução na concentração sérica de proteínas totais e albumina e decréscimo dos níveis séricos de hormônios tireoidianos, sobretudo, nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

Descritores: Circulação extracorpórea. Revascularização miocárdica. Doença das coronárias.

Abstract

Objective: The authors sought to assess biochemical, hormonal and cellular repercussions from use of cardiopulmonary bypass (CPB) in coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Methods: Eighteen patients underwent on-pump CABG surgery. Mean time of CPB was 80.3 minutes. Hormonal, biochemical and cellular measurements were taken in some time points - preoperatively, immediately after coming off CPB, 24 and 48 hours postoperatively. Friedman and Wilcoxon tests were applied based on significance level of 5%.

Results: There was activation and significant elevation of total leukocytes and neutrophils count over CPB,

1. Doutor/pós-doutor; Cirurgião cardiovascular, São Paulo, SP, Brasil.
2. Residente de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
3. Residente de Ginecologia e Obstetrícia da FMUSP, São Paulo, SP, Brasil.
4. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.
5. Livre-docente. Professor titular de cirurgia cardiovascular da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Cirurgia Cardiovascular, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência

Edmo Atique Gabriel. Rua Melo Alves, 685/171 – Jardim América – São Paulo, SP, Brasil – CEP 01417-010.

E-mail: edag@uol.com.br

Artigo recebido em 31 de maio de 2011
Artigo aprovado em 29 de agosto de 2011

remaining this way up to 48 hours postoperatively. Total platelets count, in turn, was marked by relevant reduction immediately after coming off CPB as well as in two postoperative time points. Serum levels of total proteins and albumin, immediately after coming off CPB and also in two postoperative time points, were significantly decreased comparing with preoperative status. There was remarkable reduction of total T3, free T3 and total T4 particularly up to first 24 hours postoperatively.

Conclusion: In on-pump CABG surgery, inflammatory effects encompass activation of total leukocytes, neutrophils and platelets, reduction of serum level of total proteins and albumin and decreased thyroid hormones levels, especially within first postoperative 24 hours.

Descriptors: Extracorporeal circulation. Myocardial revascularization. Coronary disease.

INTRODUÇÃO

A patogênese da resposta inflamatória desencadeada pela CEC é multifatorial. Dessa forma, há sinergismo entre diversos mecanismos pró-inflamatórios, culminando com a violação da homeostase. A harmonia usualmente existente entre processos bioquímicos, hormonais e celulares pode ser corrompida por eventos patológicos inerentes à CEC, como lesão endotelial, lesão de isquemia-reperusão e, sobretudo, pronunciada liberação de citocinas, moléculas de adesão celular e fatores de necrose tecidual [1].

Diversos estudos evidenciaram que a disfunção endotelial durante a CEC deriva principalmente da interação entre os neutrófilos ativados por moléculas inflamatórias e o endotélio. Como resultado direto desta interação, ocorre regulação deficitária do processo de migração transendotelial dos neutrófilos. Assim sendo, durante a CEC, há aumento do número de neutrófilos, como também ativação dos mesmos que, de forma descontrolada, migram da circulação para os tecidos, promovendo diversos eventos regionais e sistêmicos. De forma análoga, estímulos derivados de moléculas de adesão celular promovem a migração e o deslocamento de plaquetas da circulação em direção a diversos tecidos [2,3].

Nas últimas décadas, alguns autores têm avaliado as repercussões bioquímicas e hormonais relacionadas com a CEC. No tocante aos eventos bioquímicos, considerável enfoque tem sido dado à concentração sérica de proteínas totais, sobretudo albumina, uma vez que estas são essenciais na manutenção do equilíbrio coloidosmótico e na regulação da permeabilidade vascular de áreas nobres como a barreira hematoencefálica. Quanto aos aspectos hormonais, os hormônios tireoidianos e sua variabilidade ao longo da CEC têm sido o alvo precípua das mais recentes pesquisas [4,5].

O objetivo do presente estudo é avaliar o impacto da utilização da CEC na cirurgia de revascularização miocárdica,

sob o enfoque das repercussões bioquímicas, hormonais e celulares.

MÉTODOS

Após aprovação pelo comitê de ética da Universidade Federal de São Paulo, em consoante à Declaração de Helsinki, 18 pacientes, 13 (72%) do sexo masculino e cinco (28%) do sexo feminino, foram submetidos à revascularização miocárdica com utilização de CEC (bomba propulsora do tipo rolete), em caráter eletivo. Estes pacientes foram operados pela mesma equipe cirúrgica, utilizando canulação aórtica e atrial direita, hipotermia leve e cardioplegia sanguínea. A média de idade dos pacientes foi de 57,8 anos e a duração média de CEC, 80,3 minutos. A seleção dos pacientes para revascularização miocárdica com CEC baseou-se no número de enxertos e necessidade de revascularização da parede lateral do ventrículo esquerdo.

Os critérios de exclusão foram: presença de endocrinopatias, sinais clínicos e/ou laboratoriais de infecção, doenças inflamatórias sistêmicas, sinais clínicos e/ou laboratoriais de desnutrição, insuficiência coronária aguda e insuficiência renal crônica (creatinina sérica > 2mg/dL). Dosagens bioquímicas (proteínas totais, albumina), hormonais (T3 total – triiodotironina, T3 livre, T4 total – tiroxina, T4 livre, TSH – hormônio tireo-estimulante) e celulares (leucócitos totais, neutrófilos e plaquetas) foram realizadas, por meio da coleta de amostras de sangue venoso periférico, nos seguintes momentos: pré-operatório (24 horas antes do procedimento), logo após saída de CEC, 24 e 48 horas de pós-operatório.

Do ponto de vista estatístico, foi aplicado o Teste de Friedman para verificar possíveis diferenças entre os quatro momentos de observação e, o Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon, para identificar os momentos que se diferenciam entre si, quando tomados par a par. Adotou-se o nível de significância de 5% para aplicação dos referidos

testes. O programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), em sua versão 13.0, foi empregado para obtenção dos resultados.

RESULTADOS

As informações contidas nas Tabelas 1 a 5 resultam da aplicação do teste de Friedman, sendo que os dados são expressos sob a forma de valor médio, desvio-padrão, valores mínimo e máximo, mediana, quartis e nível de significância. É de extrema importância ressaltar que estas tabelas fornecem substratos relativos à comparação concomitante dos quatro momentos de observação considerados nesta pesquisa.

Nos casos em que o Teste de Friedman apontou diferenças significantes entre os quatro tempos estudados, foi aplicado o Teste de Postos Sinalizados de Wilcoxon, objetivando definir quais correlações entre tempos, tomados par a par, eram relevantes para as respectivas

variáveis. Com base nesta etapa final da análise estatística, foi possível efetivamente compreender o comportamento e o curso evolutivo das variáveis bioquímicas, hormonais e celulares desde a fase pré-operatória até 48 horas de pós-operatório. As Figuras 1 a 3 ilustram estas correlações entre tempos, par a par, como também os níveis de significância encontrados.

Houve relevante ascensão da contagem total de leucócitos e neutrófilos nos tempos pós-operatórios, diferentemente da contagem total de plaquetas, a qual apresentou considerável decréscimo nos referidos momentos de observação. A concentração sérica de proteínas totais e de albumina caracterizou-se por níveis decrescentes nos tempos pós-operatórios, com a estabilização dos níveis de proteínas totais ocorrendo de forma mais precoce em relação aos níveis de albumina. Notou-se decréscimo importante dos níveis dos hormônios tireoidianos, particularmente nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

Tabela 1. Comparação concomitante entre os momentos de observação para leucócitos totais, neutrófilos e plaquetas

Bloco de variáveis	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Quartil-25	Mediana	Quartil-75	Significância calculada (P)
Leucócitos totais pré	18	7.369,44	2.629,74	2.090,00	12.450,00	5.980,00	7.180,00	9.190,00	< 0,001
Leucócitos totais intra	18	11.507,22	5.950,92	2.930,00	21.100,00	6.940,00	9.255,00	18.002,50	
Leucócitos totais 24h	18	13.738,33	3.763,50	7.990,00	23.980,00	10.655,00	13.680,00	15.275,00	
Leucócitos totais 48h	18	12.966,67	3.933,52	8.060,00	23.320,00	10.290,00	12.410,00	13.825,00	
Neutrófilos pré	18	7.927,22	13.646,36	690,00	62.000,00	3.920,00	4.670,00	6.520,00	< 0,001
Neutrófilos intra	18	9.342,78	5.258,52	1.140,00	19.620,00	5.240,00	8.225,00	13.897,50	
Neutrófilos 24h	18	11.646,67	3.926,20	6.310,00	23.260,00	8.920,00	11.480,00	12.807,50	
Neutrófilos 48h	18	10.607,11	4.655,99	858,00	20.990,00	8.145,00	9.515,00	12.522,50	
Plaquetas pré	18	244.444,44	76.814,69	130.000,00	385.000,00	177.750,00	247.000,00	307.750,00	< 0,001
Plaquetas intra	18	166.277,78	62.520,40	85.000,00	311.000,00	117.000,00	160.000,00	201.500,00	
Plaquetas 24h	18	160.994,44	59.754,86	73.000,00	305.000,00	122.250,00	142.500,00	209.750,00	
Plaquetas 48h	18	160.994,44	63.178,99	83.000,00	306.000,00	129.250,00	147.500,00	223.500,00	

Tabela 2. Comparação concomitante entre os momentos de observação para proteínas totais e albumina sérica

Bloco de variáveis	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Quartil-25	Mediana	Quartil-75	Significância calculada (P)
Proteínas totais pré	18	6,78	0,88	5,00	7,90	6,03	7,00	7,50	< 0,001
Proteínas totais intra	18	4,70	0,90	2,80	6,20	4,30	4,85	5,33	
Proteínas totais 24h	18	4,85	0,58	3,20	5,70	4,58	5,00	5,13	
Proteínas totais 48h	18	5,11	0,68	3,20	6,40	4,88	5,10	5,40	
Albumina pré	18	4,05	0,56	2,80	4,90	3,73	4,10	4,40	< 0,001
Albumina intra	18	2,72	0,53	1,70	3,60	2,33	2,75	3,20	
Albumina 24h	18	2,86	0,39	2,00	3,50	2,68	2,90	3,03	
Albumina 48h	18	2,94	0,37	1,80	3,50	2,80	3,00	3,13	

Tabela 3. Comparação concomitante entre os momentos de observação para T3 total e T3 livre

Bloco de variáveis	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Quartil-25	Mediana	Quartil-75	Significância calculada (P)
T3 pré	18	134,46	32,31	61,70	190,30	113,33	130,85	161,18	< 0,001
T3 intra	18	103,81	37,18	51,90	187,30	79,68	101,10	122,10	
T3 24h	18	84,77	19,57	56,70	124,30	73,05	79,95	91,78	
T3 48h	18	138,60	191,35	53,80	899,00	78,00	89,60	127,25	
T3 livre pré	18	2,54	0,67	1,40	4,30	2,30	2,60	2,90	< 0,001
T3 livre intra	18	2,14	0,82	0,50	4,10	1,60	2,35	2,60	
T3 livre 24h	18	1,72	0,65	0,60	2,80	1,30	1,75	2,15	
T3 livre 48h	18	1,73	0,76	0,50	3,10	1,10	1,90	2,15	

Tabela 4. Comparação concomitante entre os momentos de observação para T4 total, T4 livre e TSH

Bloco de variáveis	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Quartil-25	Mediana	Quartil-75	Significância calculada (P)
T4 pré	18	9,96	3,23	6,00	20,50	8,08	9,45	10,90	< 0,001
T4 intra	18	8,27	2,20	4,70	13,00	6,58	8,30	10,00	
T4 24h	18	7,80	2,11	4,90	12,10	6,00	7,55	9,40	
T4 48h	18	8,35	2,11	5,00	13,90	7,08	8,25	9,70	
T4 livre pré	18	1,36	0,29	0,90	1,80	1,10	1,30	1,70	< 0,002
T4 livre intra	18	1,44	0,37	1,00	2,30	1,18	1,40	1,53	
T4 livre 24h	18	1,14	0,23	0,80	1,70	0,98	1,10	1,25	
T4 livre 48h	18	1,24	0,23	1,00	1,70	1,08	1,20	1,40	
TSH pré	18	3,04	2,00	0,20	7,90	1,40	2,75	4,55	< 0,157
TSH intra	18	2,85	2,06	0,30	6,90	1,25	2,50	3,83	
TSH 24h	18	1,69	1,90	0,30	8,60	0,68	1,25	1,95	
TSH 48h	18	2,30	1,87	0,10	8,90	1,45	2,00	2,75	

Tabela 5. Comparação concomitante entre os momentos de observação para creatinina sérica

Bloco de variáveis	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Quartil-25	Mediana	Quartil-75	Significância calculada (P)
Creatinina pré	18	1,31	0,55	0,70	2,93	0,95	1,22	1,48	< 0,281
Creatinina intra	18	1,18	0,44	0,59	2,54	0,86	1,18	1,38	
Creatinina 24h	18	1,21	0,35	0,63	1,91	1,04	1,20	1,43	
Creatinina 48h	18	1,26	0,44	0,70	2,42	0,91	1,11	1,49	

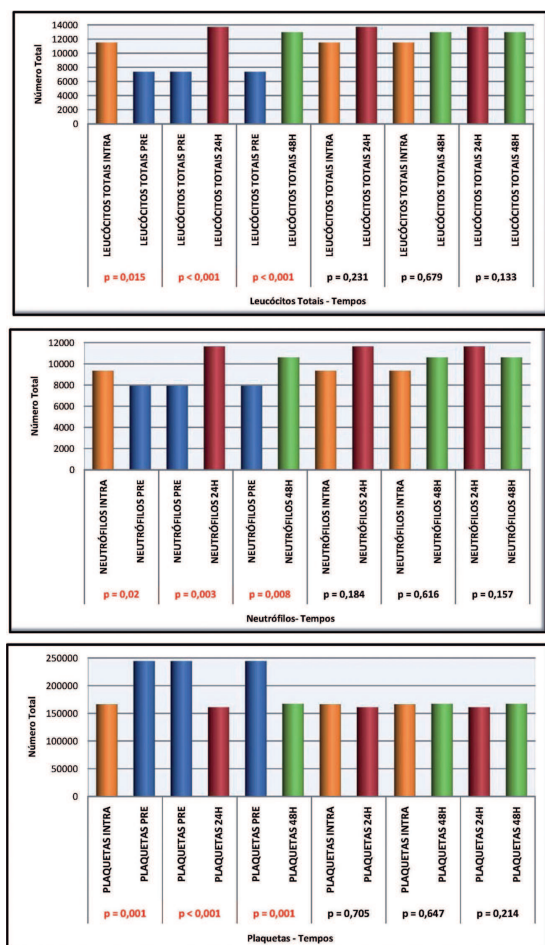


Fig. 1 – Comparação concomitante entre os momentos de observação para leucócitos totais, neutrófilos e plaquetas

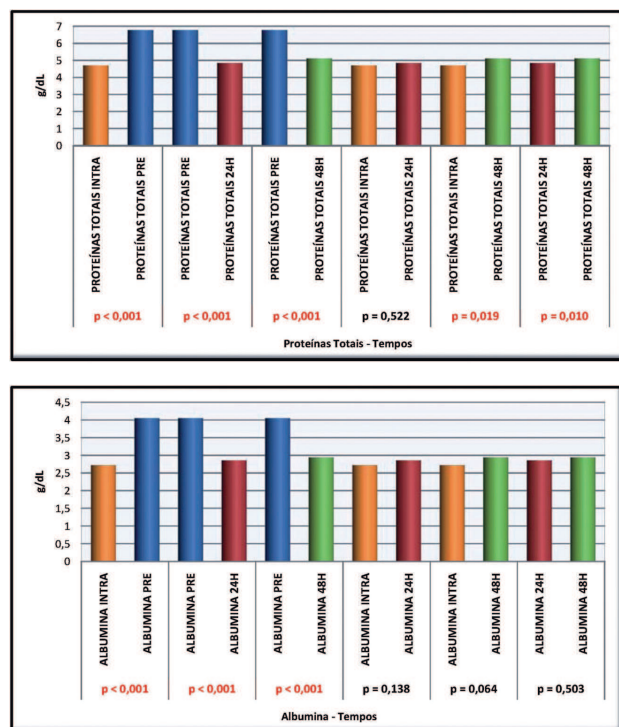


Fig. 2 – Comparação concomitante entre os momentos de observação para proteínas totais e albumina sérica

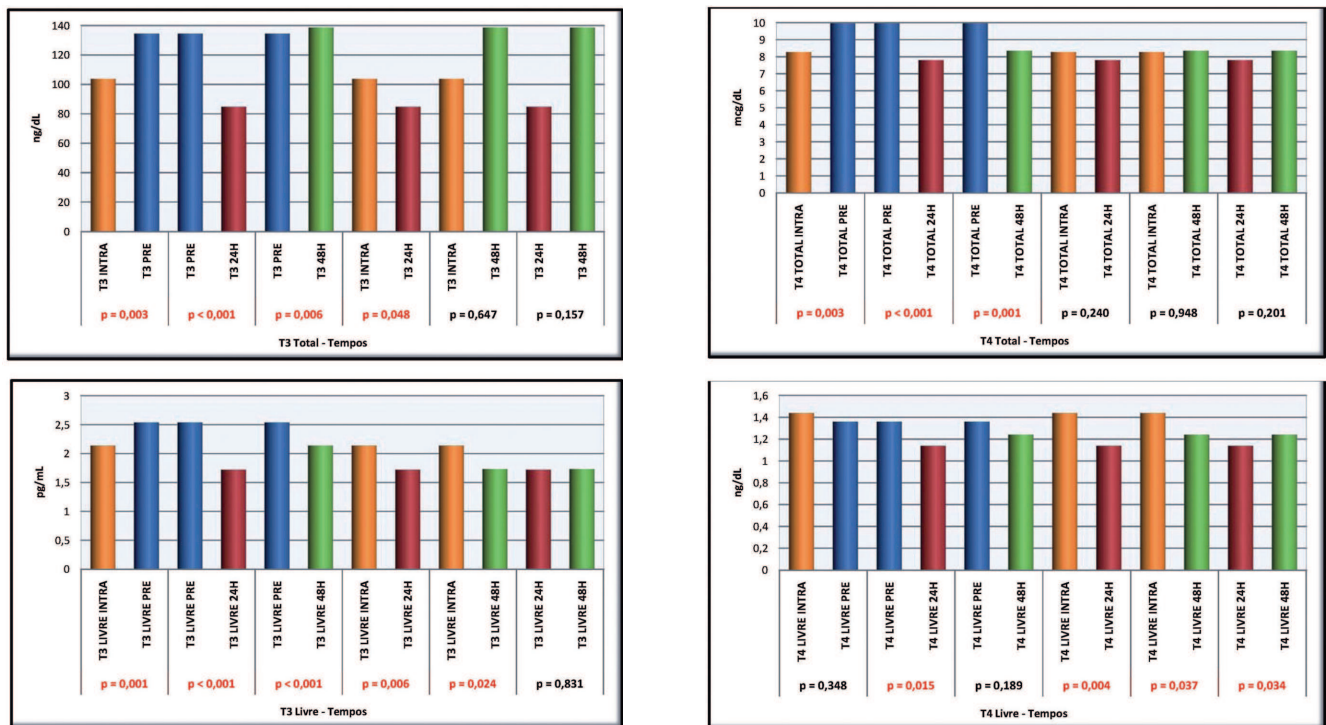


Fig. 3 – Comparação concomitante entre os momentos de observação para T3 total e T3 livre

DISCUSSÃO

Apesar de algumas vantagens técnicas do uso da CEC em cirurgia de revascularização miocárdica, seus efeitos inflamatórios devem ser sistematicamente ponderados para obtenção de um resultado pós-operatório satisfatório.

A reação inflamatória sistêmica inerente à CEC é responsável por uma variedade de alterações orgânicas, dentre elas o desajuste da concentração sérica de proteínas totais e albumina, desequilíbrio dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos e modificações quantitativas e qualitativas quanto aos leucócitos totais, neutrófilos e plaquetas [6,7].

A interação entre neutrófilos e o endotélio depende da ação das integrinas e algumas moléculas de adesão celular, como ICAM-1 [8]. Chen et al. [2], em 2004, demonstraram, por meio de estudo clínico envolvendo pacientes submetidos à cirurgias cardíacas com emprego de CEC, que a liberação de substâncias inflamatórias durante a CEC corrompe a migração transendotelial de leucócitos e plaquetas, com subsequente deslocamento desordenado destas células para os tecidos.

Os resultados de nosso estudo revelaram que houve ativação e elevação significativa do número de leucócitos totais e neutrófilos durante o período de CEC, de tal forma que esta condição foi detectada logo após a saída de CEC, mantendo-se assim até 48 horas de pós-operatório. A análise

comparativa entre o número total de leucócitos e neutrófilos, na etapa pré-operatória, foi significativamente menor em relação aos respectivos valores encontrados logo após saída de CEC, como também com 24 horas e 48 horas no pós-operatório. O número total de plaquetas, por sua vez, caracterizou-se por decréscimo relevante logo após a saída de CEC, como também, nos dois momentos pós-operatórios de observação, quando comparado com o valor total de plaquetas documentado na fase pré-operatória. Nota-se, dessa forma, que a migração transendotelial de plaquetas da circulação para os tecidos ocorreu de forma mais precoce, em relação aos leucócitos totais e neutrófilos.

Dados recentemente obtidos a partir de um estudo experimental desenvolvido por Okamura et al. [9] demonstraram que a lesão de isquemia-reperfusão e os efeitos inflamatórios decorrentes da CEC são determinantes no comprometimento da permeabilidade vascular e viabilidade de barreiras orgânicas, como a barreira hematoencefálica. A consequência imediata desta disfunção é significativa alteração na concentração sérica de proteínas totais e albumina, em relação à respectiva concentração em outros fluidos corpóreos.

Notou-se, em nosso estudo, que a concentração sérica de proteínas totais logo após a saída de CEC e, nos dois momentos pós-operatórios de observação, foi significativamente menor em relação aos níveis encontrados no período pré-operatório. No entanto, a concentração

sérica de proteínas totais documentada com 48 horas de pós-operatório é consideravelmente maior que o respectivo valor identificado logo após a saída de CEC e com 24 horas de pós-operatório. Este último achado permite-nos inferir que o processo de recuperação e estabilização dos níveis séricos de proteínas totais, após cirurgia de revascularização miocárdica com CEC, tende a se iniciar a partir do segundo dia de pós-operatório. No tocante à albumina, sua concentração sérica logo após a saída de CEC e, nos dois momentos pós-operatórios de observação, foi significativamente menor em relação aos níveis encontrados no período pré-operatório. Entretanto, os valores séricos de albumina documentados com 48 horas de pós-operatório não foram relevantes em relação ao período pós-CEC imediato e com 24 horas de pós-operatório, denotando que o processo de recuperação da concentração sérica de albumina não se estabeleceu até o segundo dia de pós-operatório.

Modificações da função renal após cirurgia de revascularização miocárdica com CEC são enfatizadas em algumas pesquisas. A lesão endotelial que se estabelece no território das artérias renais e glomérulos é o cerne desta complicação [10,11]. Nossos resultados demonstraram estabilidade dos níveis séricos de creatinina ao longo dos quatro momentos de observação, não se notando, inclusive, diferenças significantes entre os momentos estudados, quando tomados par a par. Este achado tende a ser influenciado sobremaneira pela duração da CEC e este pode ter sido o fator que, em nosso estudo, não promoveu relevantes modificações na função renal.

Os principais estudos correlacionando os efeitos inflamatórios da CEC com os níveis hormonais tireoidianos revelam que as frações total e livre de T3 (triiodotironina) tendem a decrescer no período pós-CEC, enquanto que as concentrações de TSH (hormônio tireo-estimulante), T4 total (tiroxina total) e T4 livre tendem a permanecer estáveis. Tem-se atribuído a este referido padrão de variação hormonal, o conceito de “síndrome eutireoidiana”. O mecanismo patofisiológico mais relevante na ocorrência deste perfil hormonal tireoidiano é a reduzida conversão da molécula de T4 para seu componente ativo T3 [12-14]. Taylor et al. [15] têm argumentado, desde o fim da década de 70 do século passado, que alguns aspectos inerentes à CEC podem contribuir para as modificações do perfil hormonal tireoidiano, como a hemodiluição, hipotermia e fluxo não pulsátil. Dentre estes, o fator mais apontado na literatura como sendo efetivamente determinante tem sido o fluxo não pulsátil. Ohri et al. [16] têm demonstrado que as alterações dos níveis hormonais tireoidianos são passíveis de detecção no período pós-operatório imediato, uma vez que, nesta fase, há estado de catabolismo ativo associado a altas taxas de consumo de oxigênio [17-20]. Alguns autores têm postulado que o decréscimo de hormônios

tireoidianos no período pós-CEC favorece a ocorrência de disfunção miocárdica global e arritmias, sobretudo, fibrilação atrial [21-25].

Em nosso estudo, houve decréscimo acentuado dos níveis séricos de T3 total e T3 livre, sobretudo até as primeiras 24 horas de pós-operatório. De forma análoga, notou-se padrão semelhante quanto aos níveis séricos de T4 total. No entanto, no tocante à fração livre de T4, os resultados não apresentaram o mesmo padrão, uma vez que houve estabilidade de seus níveis séricos logo após a saída de CEC e somente decréscimo relevante nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

Face aos resultados, o presente estudo forneceu informações que atestam o impacto do emprego da CEC, em cirurgia de revascularização miocárdica, no tocante a alguns parâmetros bioquímicos, hormonais e celulares. Os resultados encontrados permitem-nos sugerir que, em cirurgias de revascularização miocárdica, os efeitos inflamatórios da CEC compreendem ativação de leucócitos, neutrófilos e plaquetas, redução na concentração sérica de proteínas totais e albumina e decréscimo dos níveis séricos de hormônios tireoidianos, sobretudo, nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

REFERÊNCIAS

1. Mota AL, Rodrigues AJ, Évora PRB. Circulação extracorpórea em adultos do século XXI. Ciência, arte ou empirismo? Rev Bras Cir Cardiovasc. 2008;23(1):78-92.
2. Chen YF, Tsai WC, Lin CC, Tsai LY, Lee CS, Huang CH, et al. Effect of leukocyte depletion on endothelial cell activation and transendothelial migration of leukocytes during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 2004;78(2):634-42.
3. Gu YJ, de Vries AJ, Boonstra PW, van Oeveren W. Leukocyte depletion results in improved lung function and reduced inflammatory response after cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;112(2):494-500.
4. Schultz S, Creed J, Schears G, Zaitseva T, Greeley W, Wilson DF, et al. Comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on brain oxygen and metabolism. Ann Thorac Surg. 2004;77(6):2138-43.
5. Eggum R, Ueland T, Mollnes TE, Videm V, Fiane AE, Aukrust P, et al. Perfusion temperature, thyroid hormones and inflammation during pediatric cardiac surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010;10(1):76-80.
6. Murzi B, Iervasi G, Masini S, Moschetti R, Vanini V, Zucchelli G, et al. Thyroid hormones homeostasis in pediatric patients during and after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1995;59(2):481-5.

7. Laursen H, Bødker A, Andersen K, Waaben J, Husum B. Brain oedema and blood-brain barrier permeability in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;20(2):161-6.
8. Francischetti I, Moreno JB, Scholz M, Yoshida WB. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperfusão. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(4):575-84.
9. Okamura T, Ishibashi N, Zurakowski D, Jonas RA. Cardiopulmonary bypass increases permeability of the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(1):187-94.
10. Litmathe J, Kurt M, Feindt P, Gams E, Boeken U. The impact of pre- and postoperative renal dysfunction on outcome of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57(8):460-3.
11. Antunes PE, Prieto D, Ferrão de Oliveira J, Antunes MJ. Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(4):597-604.
12. Chu SH, Huang TS, Hsu RB, Wang SS, Wang CJ. Thyroid hormone changes after cardiovascular surgery and clinical implications. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(4):791-6.
13. Holland FW 2nd, Brown PS Jr, Weintraub BD, Clark RE. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome". *Ann Thorac Surg.* 1991;52(1):46-50.
14. Velissaris T, Tang AT, Wood PJ, Hett DA, Ohri SK. Thyroid function during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(1):148-54.
15. Taylor KM, Bain WH, Maxted KJ, Hutton MM, McNab WY, Caves PK. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. I. Pulsatile system employed and its hematologic effects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;75(4):569-73.
16. Ohri SK, Becket J, Brannan J, Keogh BE, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilization, and intramucosal pH. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(5):1193-9.
17. Cerillo AG, Bevilacqua S, Storti S, Mariani M, Kallushi E, Ripoli A, et al. Free triiodothyronine: a novel predictor of postoperative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(4):487-92.
18. Sabatino L, Cerillo AG, Ripoli A, Pilo A, Glauber M, Iervasi G. Is the low tri-iodothyronine state a crucial factor in determining the outcome of coronary artery bypass patients? Evidence from a clinical pilot study. *J Endocrinol.* 2002;175(3):577-86.
19. Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, Aragam J, Vasan RS. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. *Thyroid.* 2010;20(4):369-73.
20. Cerillo AG, Storti S, Clerico A, Iervasi G. Thyroid function and cardiac surgery: what should we measure, and when? *Ann Thorac Surg.* 2010;89(3):1010-1.
21. Tineli RA, Silva Jr JR, Luciano PM, Rodrigues AJ, Vicente WVA, Évora PRB, et al. Fibrilação atrial e cirurgia cardíaca: uma história sem fim e sempre controversa. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2005;20(3):323-31.
22. Hijazi EM. É hora de adotar a cirurgia de revascularização do miocárdio com o coração batendo? Revisão de literatura. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(3):393-402.
23. Ribeiro NAM, Stolf NAG, Silva Junior AF, Viana VJC, Carvalho EN, Athanázio R, et al. Efeito do azul de metileno na resposta inflamatória e hemodinâmica em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2004;19(1):17-23.
24. Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001;16(4):376-86.
25. Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, Fonseca JHP, Branco JNR, Buffolo E. Uso de corticóide como inibidor da resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1999;14(3):254-68.