

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIRURGIA

DANIELLE MAIA HOLANDA DUMARESQ

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS METABÓLICOS E OXIDATIVO EM CIRURGIA
CARDÍACA PEDIÁTRICA: INFLUÊNCIA DA TÉCNICA ANESTÉSICA**

FORTALEZA

2006

DANIELLE MAIA HOLANDA DUMARESQ

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS METABÓLICOS E OXIDATIVO EM CIRURGIA
CARDÍACA PEDIÁTRICA: INFLUÊNCIA DA TÉCNICA ANESTÉSICA**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos

Co-orientador: Profa. Dra. Sara Lúcia Cavalcante

FORTALEZA

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

D92a Dumaresq, Danielle Maia Holanda
Avaliação dos efeitos metabólico e oxidativo em cirurgia cardíaca pediátrica: influência da técnica anestésica/ Danielle Maia Holanda Dumaresq. – Fortaleza, 2006.
87f. : il.
Orientador: Prof Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos
Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina, 2006
1. Estresse Oxidativo 2 Metabolismo 3. Cardiopatias Congênitas 4. Propofol 5. Anestésicos Inalatórios 6. Anestésicos In Travenosos I. Vasconcelos, Paulo Roberto Leitão de (orient.) II.
Título

CDD 615.739

DANIELLE MAIA HOLANDA DUMARESQ

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS METABÓLICOS E OXIDATIVO EM CIRURGIA
CARDÍACA PEDIÁTRICA: INFLUÊNCIA DA TÉCNICA ANESTÉSICA**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em 20/12/2006, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em cirurgia.

Aprovada em ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos (Orientador)
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. José Mauro Mendes Giffoni
Universidade Federal do Ceará-UFC

Josué Viana de Castro Neto
Universidade de Fortaleza- UNIFOR

A Deus.

Presença inquestionável em todos os momentos.

Ao Gotardo.

Pelo Amor, dedicação e pela certeza de poder contar sempre com sua presença. E pelo exemplo de dedicação à medicina e à busca de suas realizações.

Aos meus filhos.

Gotardo Filho e Maria Clara

Fonte inesgotável de amor e felicidade.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos, um exemplo de dedicação ao estudo e pesquisa. Agradecimentos sinceros pela oportunidade, incentivo, ensinamentos, impecável gentileza, paciência e estimulante confiança.

À professora Doutora Sara Lúcia Cavalcante pelo estímulo e colaboração imprescindíveis à execução deste estudo.

Ao Professor Doutor Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio, por sua disponibilidade e paciência no delineamento do estudo e análise dos resultados. Pela amizade e pelos ensinamentos tão importantes.

Ao Professor Doutor Paulo César de Almeida, pela elaboração da análise estatística detalhada e por sua disponibilidade em elucidar dúvidas.

À Professora Doutora Silvânia Maria Mendes Vasconcelos Patrocínio, pela preciosa contribuição na elaboração dos resultados e dos gráficos.

Aos Professores Doutores Sérgio Botelho Guimarães, Josué de Castro Neto pela e Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio pela participação na Banca de Qualificação e pelas oportunas e generosas sugestões.

Aos Professores do Departamento de Cirurgia, de outros Departamentos, bem como de outros Centros, que participaram do Curso de Pós-Graduação, pelas aulas ministradas.

À Sra. Maria Luciene Vieira de Oliveira, secretária do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia pela dedicação, competência e carinho dispensados a mim durante todo o período do curso.

À Sra. Magda Maria Gomes Fonteneli, secretária do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, pela gentileza em nos atender com presteza e simpatia sempre que solicitada.

Ao Sr. Francisco Evanir Gonçalves de Lima, técnico da Unidade de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, pela fundamental participação na preparação e execução dos testes laboratoriais.

Ao Hospital Infantil Albert Sabin, por ter disponibilizado toda estrutura necessária para realização do estudo.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

“O valor de praticar com rigor, por algum tempo, uma ciência rigorosa, não está propriamente em seus resultados: pois eles sempre serão uma gota ínfima, ante o mar de coisas dignas de saber”

Friedrich Nietzsche

RESUMO

Avaliação dos efeitos metabólico e oxidativo em cirurgia cardíaca pediátrica: influência da técnica anestésica. **DANIELLE MAIA HOLANDA DUMARESQ.** Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (Grau de Mestre em Cirurgia). Dez, 2006. Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

A cirurgia cardíaca pediátrica freqüentemente necessita de circulação extracorpórea (CEC) durante a intervenção cirúrgica. A combinação de estresse cirúrgico e CEC evoca uma resposta inflamatória sistêmica multifatorial, com ativação das cascatas humoral e celular. Somado à isto, a CEC proporciona períodos de isquemia-reperfusão, levando à condições favoráveis para formação de radicais livres e criando uma situação de desequilíbrio que é denominada de estresse oxidativo. As espécies reativas do oxigênio (ERO) formadas durante o período de isquemia-reperfusão, estão intensamente implicadas na patogênese da disfunção miocárdica transitória (*stunning heart*), da necrose miocárdica devido à peroxidação lipídica severa, da disfunção vascular, da morte celular programada (apoptose) e das disritmias pós-isquêmicas. A influência da técnica anestésica sobre a resposta metabólica e oxidativa foi avaliada em um estudo envolvendo 20 crianças portadoras de doenças cardíacas congênitas, distribuídas aleatoriamente em dois grupos: GP, o grupo em que foi utilizado anestesia venosa total com propofol e GS, grupo em que foi utilizado anestesia balanceada com sevoflurano. Foram determinadas as concentrações plasmáticas das Substâncias Reativas do Ácido Tiobarbitúrico (TBARS), glutationa, lactato e piruvato em três tempos: T0 após cateterização da artéria radial, T1, 30 minutos após o início da CEC e T2 ao término do procedimento. Para a avaliação dos marcadores entre os tempos em cada grupo, foi usado o teste de Friedman. A comparação das médias entre os dois grupos foi feita através do teste de Wilcoxon. Realizou-se também a correlação de Pearson, para avaliar os marcadores entre os grupos. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. As concentrações de TBARS, glutationa, lactato e piruvato não se alteraram significativamente nos tempos observados ($p > 0,05$, teste de Friedman). Ao se comparar os valores médios dos marcadores entre os grupos, não se encontrou diferença significativa ($p > 0,05$, teste de Wilcoxon). O quociente obtido da relação lactato e piruvato (L/P) foi maior que 10 nos dois grupos, sem significância estatística quando comparado os dois grupos. Encontrou-se uma correlação de Pearson moderada para o TBARS, durante T1 ($r=0,50$; $p=0,13$) e T2 ($r=0,51$; $p=0,12$). Durante a CEC (T1), encontrou-se uma correlação alta entre os grupos para o lactato ($r=0,68$; $p=0,02$), piruvato ($r=0,75$; $p=0,01$) e relação L/P ($r=0,83$; $p=0,003$). A comparação do uso de duas técnicas anestésicas com mecanismos de ação distintos permite confrontar propriedades protetoras já bem estabelecidas dos anestésicos venosos e inalatórios. As técnicas anestésicas investigadas neste estudo, apresentaram comportamentos semelhantes, não havendo aumento de substratos do estresse metabólico e oxidativo, durante a correção cirúrgica de cardiopatias congênitas em crianças acianóticas.

DESCRITORES: Estresse Oxidativo. Metabolismo. Propofol. Anestésicos Inalatórios. Anestésicos Intravenosos. Cardiopatias Congênitas.

ABSTRACT

Metabolic and oxidative effects evaluation in pediatric cardiac surgery: anesthetic technique influence. **DANIELLE MAIA HOLANDA DUMARESQ.** Post-Graduation Program in Surgery (*Stricto sensu*) of the Surgical Department, Federal University of Ceará (Master's Degree in Surgery). 2006, December. Professor: Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

Pediatric cardiac surgery often requires cardiopulmonary bypass (CPB) during the surgical intervention. CPB and surgical stress combination evokes a multifactorial systemic inflammatory response with activation of the humoral and cellular cascade. In addition, CPB provides ischemia-reperfusion periods, leading to favorable conditions to free radical production and creating an imbalance, known as oxidative stress. Reactive Oxygen Species (ROS) formed during the ischemia-reperfusion period are strongly implicated in the pathogenesis of the transitory myocardial dysfunction (*stunning heart*), myocardial necrosis, programmed cell death (apoptosis), vascular dysfunction and postischemic dysrhythmias. The anesthetic technique influence on the metabolic and oxidative response was evaluated in 20 children with congenital heart disease, randomized in two groups: GP, group which used venous total anesthesia with propofol, and GS, the group which used balanced anesthesia with sevoflurano. Thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS), glutathione, lactate and pyruvate plasmatic concentrations were determined in three times: T0, after radial artery cannulation, T1, 30 minutes after CPB start and T2, at the end of procedure. The markers evaluation in the several times and in each group, the Friedman test was used. The Wilcoxon test was used to compare the medians between the groups. Pearson correlation was done to evaluate the markers between the groups. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. The TBARS, glutathione, lactate and pyruvate concentrations did not change significantly in the observed times ($p > 0.05$, Friedman test). When the marker's median values was compared between the groups, it wasn't significant ($p > 0.05$, Wilcoxon test). The quotient of the relationship between lactate and pyruvate (L/P) was greater than 10 in both groups, with no difference statistically significant. There was a moderate Pearson correlation for TBARS, in T1 ($r = 0.50$; $p = 0.13$) e T2 ($r = 0.51$; $p = 0.12$). During the CPB (T1), there was a high Pearson correlation between the groups for lactate ($r = 0.68$; $p = 0.02$), pyruvate ($r = 0.75$; $p = 0.01$) e L/P rate ($r = 0.83$; $p = 0.003$). The comparison of two anesthetic techniques with distinct action mechanisms, allow confronting inhalator and venous anesthetic protecting properties. The anesthetic techniques investigated in this study were similar, without metabolic and oxidative stress substrates augment, in congenital heart disease surgical correction of acyanotic children.

KEY WORDS: Oxidative stress. Metabolism. Propofol. Inhalation anesthetics. Intravenous anesthetics. Congenital heart disease.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADP	Adenosina difosfatada
AMP	Adenosina monofosfatada
APC	Anestesia condicionante
ATP	Adenosina trifosfatada
cAMP	Adenosina monofosfatada cíclica
Ca ⁺⁺ -ATPase	Cálcio ATPase
C3a	Complemento C3
C5a	Complemento C5
CEC	Circulação extracorpórea
Co-A	Co-enzima A
CO ₂	Dióxido de carbono
Dr.	Doutor
Dra.	Doutora
Ed.	Edição
DP	Desvio padrão
ERO	Espécie reativa de oxigênio
f(s)	Folha(s)
GP	Grupo Propofol
GS	Grupo Sevoflurano
g	Grama
GSH	Glutathiona reduzida (ácido glutâmico-cisteína-glicina)
GSSG	Glutathiona oxidada
h	Hora
HAD	Hormônio anti-diurético
HCl	Ácido clorídrico
HOCl	Ácido hipocloroso
H ⁺	Íon hidrogênio
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-1ra	Antagonista do receptor da interleucina-1
IL-10	Interleucina-10
IL-1ra	Antagonista do receptor da interleucina-1
IP	Isquemia condicionante
kg	quilograma
K ⁺	Potássio
LDH	Desidrogenase láctica
l	Litro
M	Molar
ml	Mililitro
MDA	Dialdeído malônico
μmol	Micromol
μg	Micrograma
μg · kg ⁻¹ · min ⁻¹	Micrograma por quilograma por minuto
mmol	Milimol
MOF	Síndrome da Falência de Múltiplos Órgãos
MPT	Permeabilidade Mitocondrial Transicional

Na ⁺	Sódio
Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	Sódio-Potássio-ATPaseN
NAD ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo (forma oxidada)
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo (forma reduzida)
NADP ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatado (forma oxidada)
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatado (forma reduzida)
N ^o	Número
NO	Óxido nítrico
OH ⁻	Radical hidroxila
OONO ⁻	Peroxinitrito
O ₂	Gás oxigênio
O ₂ ⁻	Superóxido
p.	Página
Pi	Fósforo inorgânico
PMN	Polimorfonucleares
Prof.	Professor
PPS	Síndrome pós-pericardiotomia
RPM	Rotações por minuto
RL	Radicais livres
SARA	Síndrome da angústia respiratória do adulto
SF	Solução fisiológica
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tio-barbitúrico
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
SOD	Superóxido dismutase
T0	Ao início do procedimento
T1	30 minutos após início da circulação extracorpórea
T2	Ao final do procedimento
UFC	Universidade Federal do Ceará
v	Volume
Vit A,C,E	Vitaminas A, C e E

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Dados antropométricos dos pacientes estudados.....	27
TABELA 2 – Distribuição dos pacientes por tipo de cardiopatia congênita.....	28
TABELA 3 – Concentrações plasmáticas de TBARS, em nmol MDA/MI.....	29
TABELA 4 – Concentrações de Glutathione, em $\mu\text{mol/ml}$	31
TABELA 5 – Concentrações sanguíneas de Lactato, em mmol/l.....	33
TABELA 6 – Concentrações sanguíneas de Piruvato, $\mu\text{mol/ml}$	35
TABELA 7 – Quociente da relação entre lactato e piruvato (L/P).....	37
TABELA 8 – Correlação de Pearson entre os grupos GP e GS, para concentração plasmáticas de TBARS.....	39
TABELA 9 – Correlação de Pearson entre os grupos GP e GS, para as concentrações plasmáticas de Glutathione.....	40
TABELA 10 – Correlação de Pearson entre os grupos GP e GS, para as concentrações sanguíneas de Lactato.....	42
TABELA 11 – Correlação de Pearson entre os grupos GP e GS, para o Piruvato.....	43
TABELA 12 – Correlação de Pearson entre os grupos GP e GS, para a relação lactato/ piruvato (L/P).....	45

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 –Representação esquemática dos importantes mecanismos da resposta inflamatória ao trauma cirúrgico e circulação extracorpórea.....	5
FIGURA 2 –Peroxidação lipídica: Reação começando com a abstração do hidrogênio.....	7
FIGURA 3 –Formação de ATP e metabolismo da mitocôndria da célula cardíaca, durante estado normal de suprimento de oxigênio (a); em situação de isquemia (b) e durante a reperfusão (c).....	9
FIGURA 4 –Balanço entre produção espécies reativas de oxigênio (ERO) e defesa antioxidante do organismo.....	10
FIGURA 5 –Permeabilidade mitocondrial transicional (MPT). Edema e fosforilação oxidativa incompletos, rompimento e apoptose.....	11
FIGURA 6 –Componentes do circuito de circulação extracorpórea: 1- Linha venosa 2- Reservatório venoso, 3- Oxigenador, 4- Trocador de calor, 5- Rolete da bomba propulsora, 6- Canulação da linha arterial.....	12
FIGURA 7 –Características da perfusão durante CEC que favorecem o aparecimento de acidose metabólica.....	22
FIGURA 8 –Diagrama esquemático, mostrando a relação dos tempos de coleta das amostras (T0, T1,T2) e os períodos do procedimento cirúrgico.....	28
FIGURA 9 –Gráfico com a distribuição por tipo de cardiopatia congênita entre os grupos.....	29
FIGURA 10 –Concentrações plasmáticas de TBARS no grupo propofol (GP), em nmol MDA/mL, durante os tempos observados.....	29

FIGURA 11 –Concentrações plasmáticas de TBARS no grupo sevoflurano (GS), em nmol MDA/mL, durante os tempos observados.....	30
FIGURA 12 –Comparação das concentrações de TBARS entre os grupos GP e GS, em nmol MDA/mL, durante os tempos observados.....	30
FIGURA 13 –Concentrações plasmáticas de Glutathione no grupo propofol (GP), em $\mu\text{mol/ml}$, durante os tempos observados.....	31
FIGURA 14 –Concentrações plasmáticas de Glutathione no grupo sevoflurano (GS), em $\mu\text{mol/ml}$, durante os tempos observados.....	32
FIGURA 15 –Comparação dos níveis séricos de Glutathione entre os grupos GP e GS, $\mu\text{mol/ml}$, durante os tempos observados.....	32
FIGURA 16 –Concentrações sanguíneas de Lactato no grupo propofol (GP), em mmol/L, durante os tempos observados.....	33
FIGURA 17 –Concentrações sanguíneas de Lactato no grupo sevoflurano (GS), em mmol/L, durante os tempos observados.....	34
FIGURA 18 –Comparação dos níveis séricos de Lactato entre os grupos GP e GS, em mmol/L, durante os tempos observados.....	34
FIGURA 19 –Concentrações sanguíneas de Piruvato no grupo propofol (GP), $\mu\text{mol/ml}$, durante os tempos observados.....	35
FIGURA 20 –Concentrações sanguíneas de Piruvato no grupo sevoflurano (GS), $\mu\text{mol/ml}$, durante os tempos observados.....	36
FIGURA 21 –Comparação das concentrações sanguíneas de Piruvato entre os grupos GP e GS, $\mu\text{mol/ml}$, durante os tempos observados.....	36
FIGURA 22 –Quociente da relação Lactato e Piruvato (L/P) no grupo propofol (GP), durante os tempos observados.....	37

FIGURA 23 –Quociente da relação Lactato e Piruvato (L/P) no grupo sevoflurano (GS), durante os tempos observados.....	38
FIGURA 24 –Comparação dos quocientes da relação Lactato e Piruvato (L/P) entre os grupos GP e GS, durante os tempos observados.....	38
FIGURA 25 –Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T1, para o TBARS.....	39
FIGURA 26 –Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T2, para o TBARS.....	40
FIGURA 27 –Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T1, para a glutaciona.....	41
FIGURA 28 –Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T2, para a glutaciona.....	41
FIGURA 29 –Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T1, para o lactato.....	42
FIGURA 30 –Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T2, para o lactato.....	43
FIGURA 31 –Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T1, para o piruvato.....	44
FIGURA 32 –Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T2, para o piruvato.....	44
FIGURA 33 –Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T1, para a relação lactato/ piruvato (L/P).....	45
FIGURA 34 –Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T2, para a relação lactato/ piruvato (L/P).....	46

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	RELEVÂNCIA DO ESTUDO.	1
1.2	RESPOSTA INFLAMATÓRIA E CEC	2
1.3	ISQUEMIA-REPERFUSÃO,ESTRESSE OXIDATIVO E CEC	4
1.4	ESPÉCIES REATIVAS DO OXIGÊNIO	5
1.5	CORAÇÃO E METABOLISMO OXIDATIVO	6
1.6	MECANISMOS ANTIOXIDANTES.....	8
1.7	METABOLISMO E CEC.....	10
1.8	PECULIARIDADES DO PACIENTE PEDIÁTRICO EM CIRURGIA CARDÍACA.....	14
1.9	MARCADORES DA PERFUSÃO TECIDUAL E DO ESTRESSE OXIDATIVO	16
1.10	INFLUÊNCIA DOS ANESTÉSICOS NA RESPOSTA METABÓLICA E OXIDATIVA AO ESTRESSE	17
2	OBJETIVO	20
3	MÉTODO	21
3.1	SELEÇÃO DE PACIENTES	21
3.2	TÉCNICA ANESTÉSICA.....	21
3.3	COLETA DE AMOSTRAS.....	22
3.3.1	Dosagem da concentração das Substâncias Reagentes do Ácido tiobarbitúrico (TBARS)	23
3.3.2	Dosagem da concentração de glutatona	24
3.3.3	Dosagem da concentração de lactato	26
3.3.4	Dosagem da concentração de piruvato.....	26
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26

4	RESULTADOS	27
4.1	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	27
4.2	DISTRIBUIÇÃO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS	27
4.3	CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE TBARS	28
4.4	CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE GLUTATIONA	31
4.5	CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE LACTATO	33
4.6	CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE PIRUVATO.....	35
4.7	RELAÇÃO LACTATO/PIRUVATO (L/P)	37
4.8	TESTE DE CORRELAÇÃO PARA O TBARS	39
4.9	TESTE DE CORRELAÇÃO PARA A GLUTATIONA.....	40
4.10	TESTE DE CORRELAÇÃO PARA O LACTATO.....	42
4.11	TESTE DE CORRELAÇÃO PARA O PIRUVATO.....	43
4.12	TESTE DE CORRELAÇÃO PARA A RELAÇÃO L/P	45
5	DISCUSSÃO	47
6	CONCLUSÃO	53
7	REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

1.1 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

A cirurgia cardíaca pediátrica é considerada uma das subespecialidades mais complexas dentro da medicina. O conhecimento acumulado nas últimas décadas pelo entendimento da fisiopatologia das diversas cardiopatias congênitas, aliado aos progressos tecnológicos incorporados à prática médica, tem permitido a correção cirúrgica com sucesso de grande parte das anomalias cardíacas, com redução significativa dos índices de morbidade e mortalidade (ATIK, 2004). Contribuem para tal, a melhoria da proteção cardíaca e cerebral, da técnica cirúrgica, do cuidado perioperatório, do material empregado (oxigenadores e circuitos) e das técnicas de circulação extracorpórea (CEC).

No entanto, apesar de todos os avanços alcançados, a morbidade e a mortalidade encontradas em alguns centros, especialmente em relação à cirurgia realizada durante o período neonatal, não são desprezíveis. Além disso, muitas das cardiopatias congênitas consideradas inoperáveis no passado, atualmente são precocemente tratadas cirurgicamente (AZAKIE et al, 2001).

Grande parte desse insucesso reside na grande complexidade e na gama de cardiopatias congênitas com mecanismos fisiopatológicos distintos desse grupo de pacientes; porém, a falha do reconhecimento rápido e adequado da hipoperfusão tecidual, talvez seja o maior fator.

O presente estudo busca verificar a influência da técnica anestésica sobre a ocorrência de repercussões metabólicas do estresse cirúrgico e da resposta inflamatória associada à CEC, bem como sobre as lesões por isquemia-reperfusão em cirurgia cardíaca pediátrica.

1.2 RESPOSTA INFLAMATÓRIA E CEC

A circulação extracorpórea (CEC) é parte integrante, freqüentemente necessária, da cirurgia cardíaca pediátrica, substituindo efetivamente as funções do coração e dos pulmões do paciente por um oxigenador artificial, podendo induzir por si só alterações de natureza hemodinâmica, física e química, o que resulta em potencial dano a vários tecidos nobres. Dentre estas alterações, ressaltam a perfusão dos órgãos com fluxo contínuo não pulsátil, a exposição dos elementos sanguíneos a superfícies não endoteliais do oxigenador e circuitos (MORSE et al, 1998), a hipotermia, a hemodiluição e a inibição do sistema de coagulação. A combinação de estresse cirúrgico e CEC evoca uma resposta inflamatória sistêmica multifatorial, com ativação das cascatas humoral e celular (BRIX-CHRITENSEN, 2001). Em certos casos, esta resposta é exagerada e envolve tanto a hiperativação como a inibição de células imunocompetentes, estimulação do complemento e do sistema de coagulação, assim como um aumento na produção de citocinas e disfunção endotelial (KIRKLIN et al, 1983; McBRIDE et al, 1998; BONÉ, 1996) (Figura 1). Apesar do fato de a CEC ser realizada rotineiramente sem seqüelas significantes, alguns pacientes apresentam disfunção de diversos órgãos após serem submetidos à circulação extracorpórea. Complicações pós-operatórias em 20% dos casos considerados de baixo risco foram encontradas em um estudo com 22.000 pacientes (GROVER, 1999) e Síndrome da Falência de Múltiplos Órgãos, associada à Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) em 11% dos pacientes, uma mortalidade de 41% foi reportada em outro estudo (KOLLEF et al, 1995).

A resposta inflamatória com liberação de citocinas e a ativação dos hormônios de estresse, que ocorrem durante a circulação extracorpórea, aumentam as demandas metabólicas.

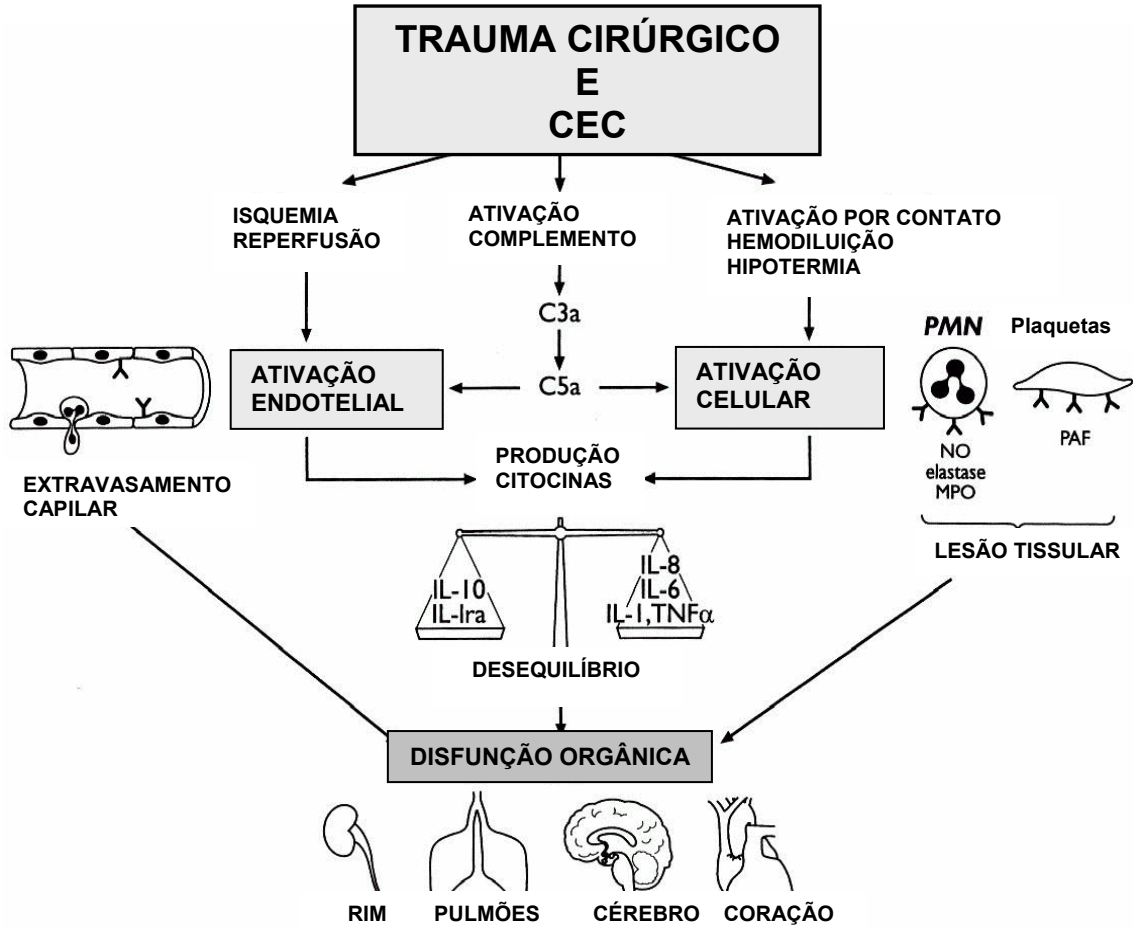


FIGURA 1 - Representação esquemática dos importantes mecanismos da resposta inflamatória ao trauma cirúrgico e circulação extracorpórea.

Fonte: Warltier et al, Anesthesiology, 2002

1.3 ISQUEMIA-REPERFUSÃO, ESTRESSE OXIDATIVO E CEC

Somado à resposta inflamatória, a CEC proporciona períodos de isquemia-reperfusão durante o pinçamento aórtico e posterior remoção do *clamp*, promovendo condições favoráveis à formação de radicais livres e criando uma situação de desequilíbrio que é denominada de estresse oxidativo. O estresse oxidativo pode ocorrer nas seguintes circunstâncias: a) Depleção de antioxidantes por má nutrição (ex.: ingestão inadequada de alfa-tocoferol, ácido ascórbico, aminoácidos precursores de glutathione) e b) Produção excessiva de radicais livres, por exemplo, quando da exposição à elevada concentração de O^2 , a presença de toxinas que metabolizadas produzem radicais livres ou a ativação excessiva de sistemas “naturais” produtores de radicais livres (ex.: ativação inadequada dos fagócitos em doenças inflamatórias crônicas como a artrite reumatóide e a colite ulcerativa) (HALLIWEL & GUTTERIDGE, 1989; HALLIWEL, 1992; GRISHAM, 1993).

As células são capazes de tolerar o estresse oxidativo de média intensidade. Para tal, respondem com aumento da síntese nos sistemas de defesa antioxidante de modo a restaurar o estado de equilíbrio. Entretanto, o estresse oxidativo grave pode produzir alterações no metabolismo celular, de grande importância, que pode culminar com a morte celular (HALLIWEL, 1987; HALLIWEL e GUTTERIDGE, 1989; COCHRANE, 1991).

Durante o período de isquemia e principalmente durante a reperfusão, ocorre formação de uma grande quantidade de radicais livres. Estes radicais são espécies extremamente reativas, que não têm um alvo específico, podendo atacar e lesar vários componentes celulares, como o sarcolema, retículo sarcoplasmático, proteínas e membrana lipídica (ROSS et al, 1999). A reintrodução da molécula de oxigênio no tecido isquêmico cardíaco induz a lesão de reperfusão, onde radicais livres reagem com ácidos gordurosos polinsaturados provenientes da membrana celular e são capazes de iniciar a cadeia de peroxidação lipídica, que é a deterioração dos lipídios oxigênio dependente; onde ocorre formação de peróxidos lipídicos e hidroperóxidos, resultando em diminuição da fluidez da membrana, aumento da sua permeabilidade (CURELLO et al, 1995; LI et al, 1992; VERGELY et al, 1998), lesão da membrana celular e, por fim, sua ruptura (Figura 2). Todos esses eventos contribuem para o prejuízo funcional orgânico durante a CEC (LAFFEY et al, 2002; PARASKEVAIDIS et al, 2004).

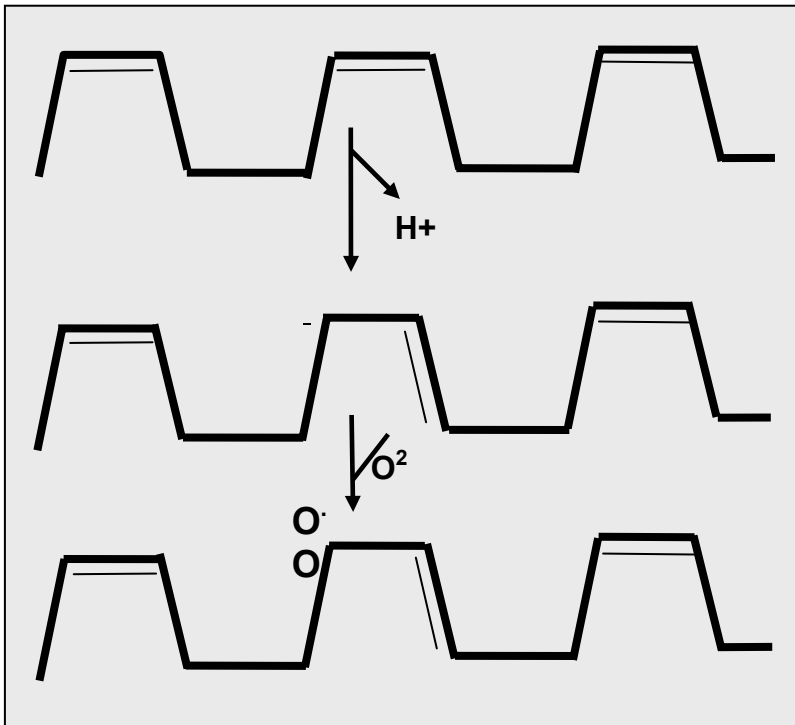


FIGURA 2 - Peroxidação lipídica: Essa reação começa com a abstração do hidrogênio. Subsequentemente, o oxigênio reage para formar um radical lipídico peroxil. Esse último pode propagar a cadeia de reações através do ataque a outros ácidos gordurosos polinsaturados.

1.4 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (ERO)

Elétrons em átomos ocupam regiões de espaço conhecidas como órbitas. Cada órbita pode ter no máximo dois elétrons, girando em direções opostas. Um radical livre pode ser definido como qualquer espécie que contém um ou mais elétrons não pareados, sendo um elétron não pareado aquele que está sozinho em uma órbita. Espécies reativas do oxigênio (ERO) são, portanto, moléculas compostas de oxigênio parcialmente reduzido, altamente instáveis e reativas, podendo causar dano aos componentes celulares. Os principais radicais livres são o superóxido (O_2^-) e o radical hidroxila (OH^\cdot). O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o ácido hipocloroso ($HOCl$) não contêm elétrons não-pareados e, portanto, não se qualificam como radicais. Assim, o termo espécies reativas de oxigênio (ERO) foi introduzido para descrever não somente o O_2^- e o OH^\cdot (radicais), mas também o H_2O_2 e o $HOCl$ (não-radicais) (HALLIWELL, 1991; McCORD, 1993).

As espécies reativas de oxigênio são produzidas por várias enzimas oxidativas em diferentes locais da célula: citosol, mitocôndrias, lisossomos e membrana citoplasmática, após ocorrer a reperfusão dos tecidos com o término da oclusão aórtica (BARTA et al,1991). Acredita-se que esses radicais são produzidos, em sua maioria, por leucócitos polimorfonucleares que são ativados durante o período de isquemia da circulação extracorpórea (KHARAZMI et al,1989; TONZ et al,1995).

O radical hidroxila (OH^\cdot) é o mais reativo destas espécies, combinando-se rapidamente com moléculas-alvo em sua vizinhança próxima. Um resultado bem caracterizado de tal interação é o início da reação em cadeia de radicais livres, levando à peroxidação lipídica que pode resultar em dano às membranas celulares. (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1990).

Quando presentes em determinadas concentrações, superóxido e óxido nítrico podem formar peroxinitrito ($\cdot\text{O}_2 + \text{NO}^\cdot \rightarrow \text{OONO}^\cdot$), que é um radical livre mais reativo e lesivo (BECKMAN et al,1996; SALZMAN et al,1998).

1.5 CORAÇÃO E METABOLISMO OXIDATIVO

O músculo cardíaco é um tecido altamente aeróbico, que utiliza ácidos gordurosos para suprir sua energia (ATP) em 60-80% de sua necessidade (SOLAINI et al, 2005). O metabolismo oxidativo é função da mitocôndria e a energia é fornecida por fosforilação oxidativa no interior da célula cardíaca. Estima-se que 25-30% do volume da célula muscular cardíaca seja ocupada pela mitocôndria. A formação de ATP está intensamente ligada à função contrátil do coração. Aproximadamente 2/3 do ATP produzido são usados com esse fim e o restante é utilizado para manter o balanço iônico, em particular através das funções da Ca^{++} -ATPase e a Na^+/K^+ -ATPase. Durante situações de isquemia, quando ocorre privação de oxigênio, as células cardíacas mantêm os níveis de ATP através da produção glicolítica, após uma diminuição dos ácidos gordurosos (DAS et al, 1990) e o estado de oxidação-redução é alterado. Conseqüentemente ocorre um acúmulo de dinucleotídeo de nicotinamida adenina, na forma reduzida (NADH), e da relação NADH/NAD^+ , aumentando a quantidade de lactato, dos íons Na^+ e Ca^{++} citosólicos, diminuindo o pH (SOLAINI et al,2005).

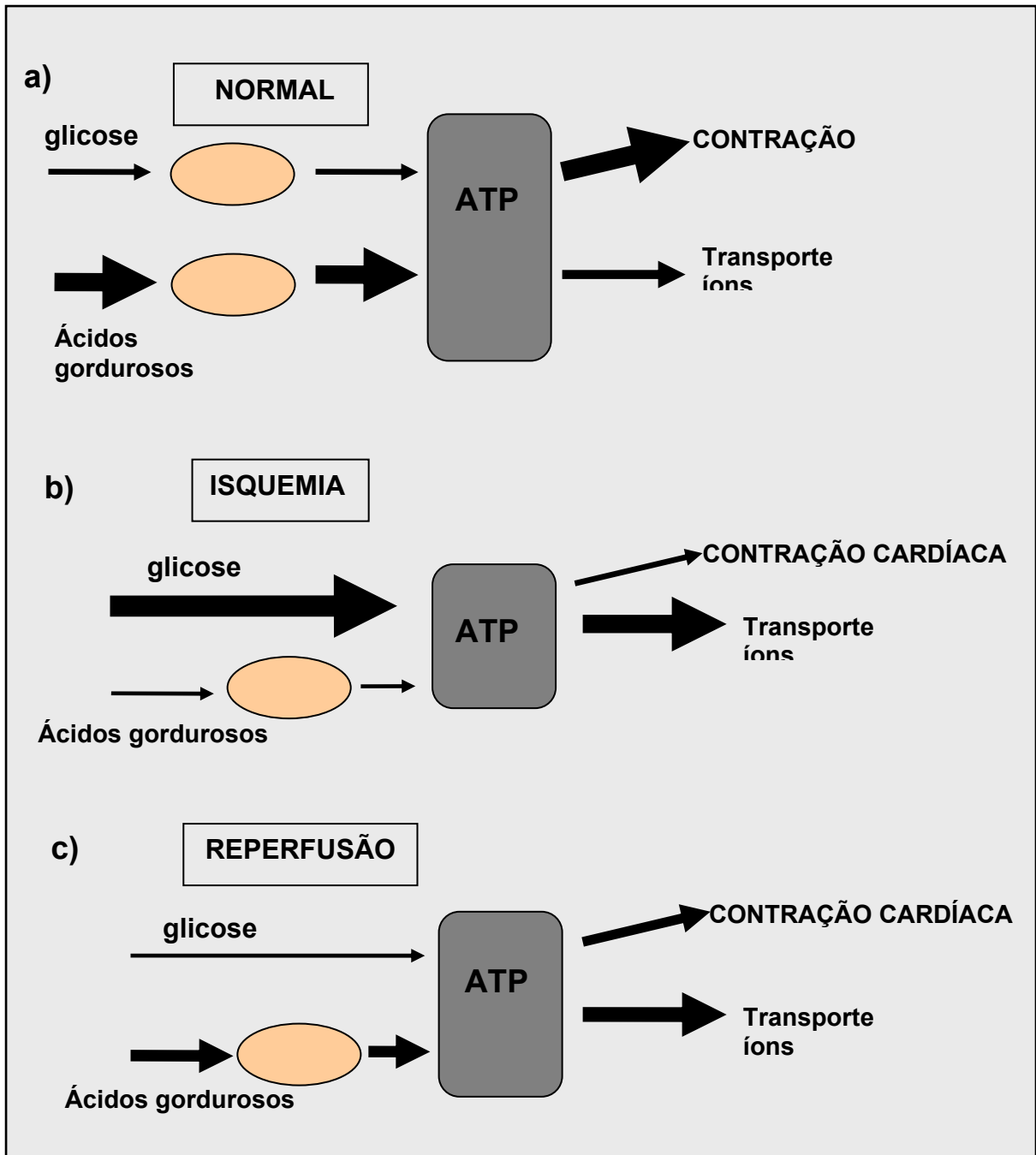


FIGURA 3- Formação de ATP e metabolismo da mitocôndria da célula cardíaca, durante estado normal de suprimento de oxigênio (a); em situação de isquemia (b) e durante a reperfusão (c). As setas indicam a prioridade da fonte utilizada para formação de ATP e a função fisiológico em que o ATP é utilizado.

O cardiomiócito retorna ao metabolismo oxidativo durante a reperfusão, contudo, a energia para manter o transporte iônico ainda é superior a que é necessária para o aparato contrátil, desencadeando durante esta fase disfunções contráteis importantes (Figura 3).

Contudo, se o fluxo sanguíneo se mantém restrito, os produtos da degradação da glicose como lactato e H^+ se acumulam, levando à isquemia e lesão celular. Paradoxalmente, o maior dano ocorre com o retorno da oxigenação e reperfusão, levando os cardiomiócitos a um aumento da contração (hipercontratura) e lesão da membrana, seguida de morte da célula (SCHLÜTER et al, 1996 ; PIPER et al,2004).

As espécies reativas do oxigênio (ERO) formadas durante o período de isquemia-reperfusão, estão intensamente implicadas na patogênese da isquemia miocárdica isquêmica transitória (*stunning heart*), da necrose miocárdica devido à peroxidação lipídica severa, da morte celular programada (apoptose) e das disritmias pós-isquêmicas (KEVIN et al, 2005).

1.6 MECANISMOS ANTIOXIDANTES

Antioxidantes são substâncias capazes de inibir a oxidação. O organismo possui agentes antioxidantes, destacando-se a vitamina E, a albumina, a transferrina e a glutatona. A glutatona está presente no organismo em duas formas, reduzida (GSH) e oxidada (GSSG). Atua direta ou indiretamente em muitos processos biológicos importantes, incluindo a síntese de proteínas, metabolismo e proteção celular (CHANCE et al., 1979; MEISTER e ANDERSON, 1983; FRIDOVICHI, 1986).

GSH (ácido glutâmico-cisteína-glicina), a glutatona reduzida, é o mais abundante antioxidante presente dentro da célula. É formado no fígado a partir dos três aminoácidos glutamato, cisteína e glicina. Por isso, trata-se de um tripeptídeo. A glutatona pode ser derivada da glutamina. É exatamente no fígado que está o mais abundante suprimento de GSH do corpo, do qual é usualmente exportada para a corrente sanguínea e também armazenada nos mais diversos tecidos, como hemácias, intestinos, células imunológicas e pulmão.

O miocárdio possui enzimas antioxidantes, incluindo-se entre elas a glutatona redutase, superóxido dismutase e catalase que são ativadas em proporção ao grau de isquemia miocárdica e da lesão por reperfusão (MEZZETTI et al, 1993).

Durante a CEC os sistemas antioxidantes são ativados, elevando seus níveis endógenos inicialmente, porém tornam-se depletados após a realização da CEC (BALLMER et al, 1994; McCOLL et al,1998), presumivelmente pelo resultado de um

consumo dos radicais livres produzidos. Quando a produção de radicais livres excede a capacidade varredora destes radicais, ocorre a lesão celular (Figura 4). O estresse oxidativo surge quando há uma excessiva taxa de produção de ERO em relação à sua eliminação, levando à morte imediata ou tardia da célula (KROEMER et al, 1998). As ERO podem causar necrose celular pelos seguintes mecanismos:

1- Inibição da atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, resultando em dissipação do gradiente transmembrana de Na^+ e K^+ .

2- Liberação do ácido aracdônico, devido à hidrólise da membrana fosfolipídica, pela presença de radicais livres, induzindo alterações celulares que levam à apoptose ou morte celular.

3- Elevação dos oxidantes e dos níveis de cálcio citosólicos, desencadeando uma perda seletiva da permeabilidade iônica na mitocôndria e levando à permeabilidade mitocondrial de transição (MPT) (Figura 5).

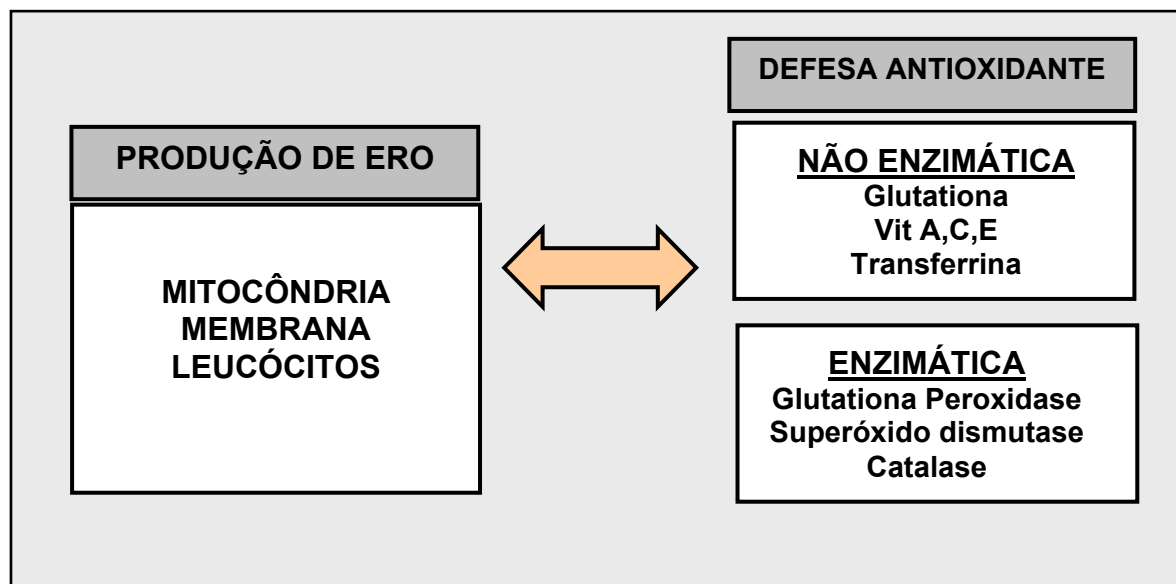


FIGURA 4 - Balanço entre produção espécies reativas de oxigênio (ERO) e defesa antioxidante do organismo.

Existe uma correlação inversa entre capacidade antioxidante e peroxidação lipídica, que por sua vez é diretamente relacionada com lesão celular miocárdica (Mc COLL et al, 1998). A agressão à célula miocárdica pode causar no pós-operatório disfunção isquêmica, disfunção miocárdica, depressão da função contrátil, arritmias

de reperfusão e necrose, de grande importância no período pós-operatório (HAMMER et al,2001; McCORD,1985; HAMMOND et al,1985; HEARSE et al,1992; BOLLI,1990).

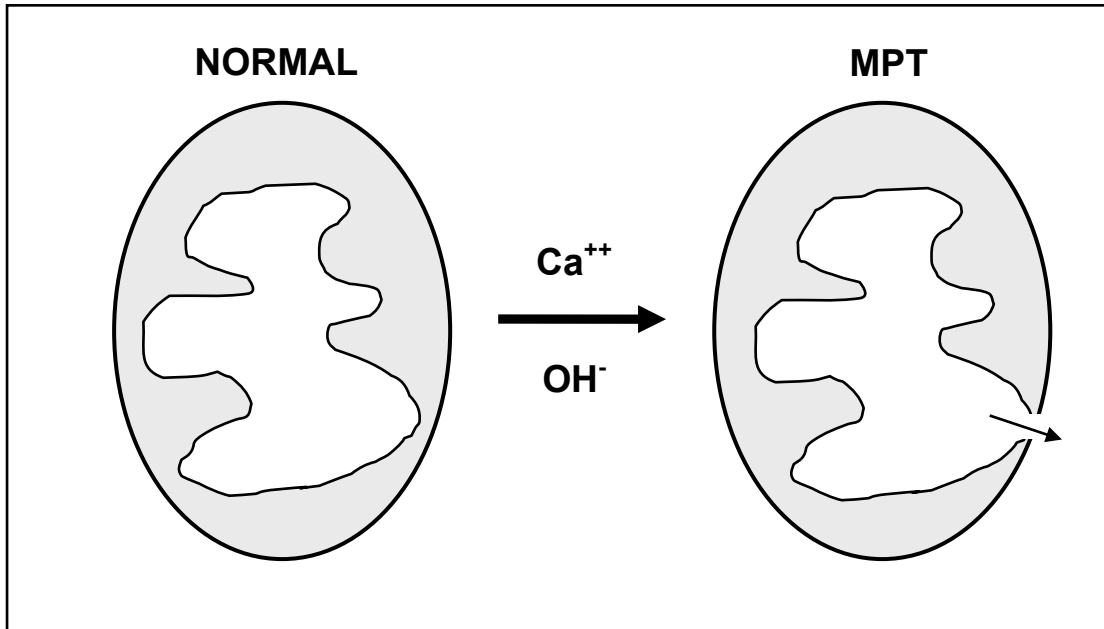


FIGURA 5 - Permeabilidade mitocondrial transicional (MPT). Edema e fosforilação oxidativa incompletos, rompimento e apoptose.

1.7 METABOLISMO E CEC

Durante circulação extracorpórea, o débito cardíaco é mantido por uma bomba propulsora de sangue, que produz um fluxo arterial contínuo ou linear, não pulsátil, sem ondas de pressão, que em diversos pontos do circuito se torna turbilionario (Figura 6). O desenvolvimento de hipotensão arterial, manifestada após o início da CEC, decorre de fluxo arterial baixo, inferior ao débito cardíaco e do esvaziamento atrial, determinado pela retirada de sangue através da linha venosa, o que suscita respostas hormonais importantes como a estimulação do sistema nervoso autônomo (SNA) e liberação de vasopressina (hormônio antidiurético), baixa viscosidade do sangue produzida pela hemodiluição e distribuição alterada do fluxo nos diversos órgãos. A hipotensão arterial estimula a liberação de catecolaminas endógenas que desencadeiam vasoconstrição, hipoperfundindo alguns leitos

vasculares e favorecendo o desenvolvimento de hipóxia e acidose metabólica (LITWAK et al, 1982; SETHIA et al,1986) (Figura 7).

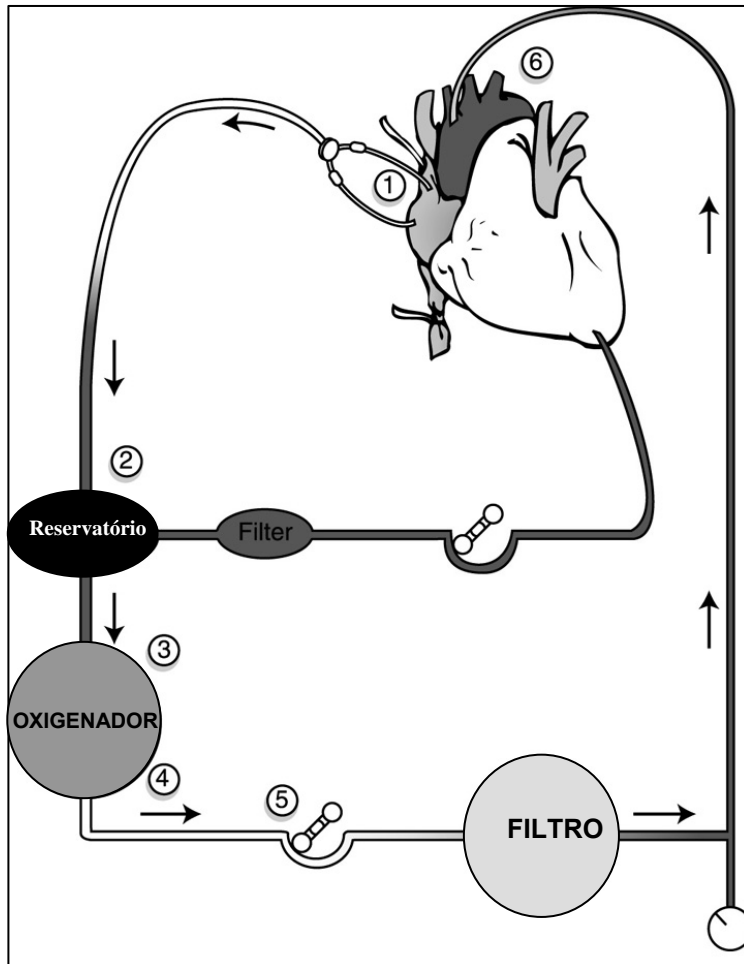


FIGURA 6 - Componentes do circuito de circulação extracorpórea: 1- Linha venosa, 2- Reservatório venoso, 3- Oxigenador, 4- Trocador de calor, 5- Roleta da bomba propulsora, 6- Canulação da linha arterial.

O fluxo sanguíneo é significativamente alterado pela CEC, nos diversos sistemas orgânicos, tanto durante a fase normotérmica quanto hipotérmica, bem como nos fluxos altos ou baixos de perfusão (LAZENBY et al, 1992). Um desequilíbrio entre oferta e consumo pode ocorrer regionalmente, porém o fluxo sanguíneo regional é difícil de monitorar durante a circulação extracorpórea. Isto se deve à alterações do débito cardíaco, do tônus vasomotor de vários órgãos e a patência da microcirculação. Além disso, os requerimentos metabólicos regionais podem estar aumentados devido ao esfriamento e aquecimento não homogêneos e

como resultado da falha na oferta de O₂ aos tecidos. A resposta inflamatória com liberação de citocinas e a ativação dos hormônios de estresse que ocorrem durante a circulação extracorpórea, também aumentam as demandas metabólicas (ANAND et al, 1990; 1992).

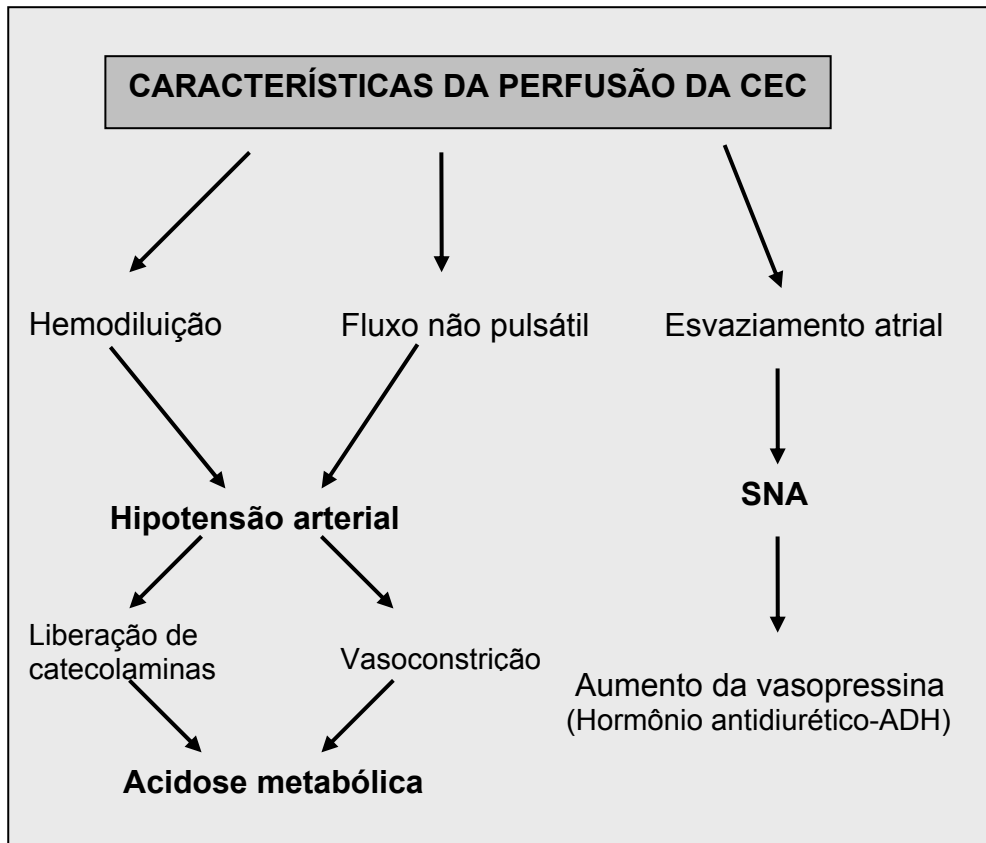
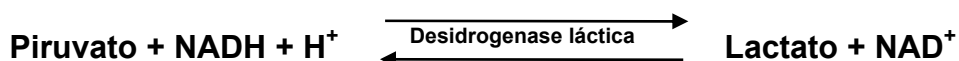
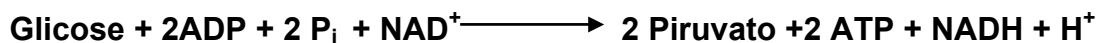


FIGURA 7 - Características da perfusão durante CEC que favorecem o aparecimento de acidose metabólica.

O piruvato representa um ponto importante no catabolismo dos carboidratos. Nos tecidos sob condições aeróbicas, o piruvato é produto final da glicólise, e o NADH formado é reoxidado a NAD⁺ pelo oxigênio. Entretanto, sob condições anaeróbicas, o NADH gerado pela glicólise não pode ser reoxidado, e, através de uma reação mediada pela desidrogenase láctica, o piruvato pode ser convertido em lactato:



Em condições hipóxicas ou de hipoperfusão, chamado glicólise anaeróbica, leva à formação de lactato nos tecidos:



Em todas as reações onde ocorre a conversão de glicose ao seu produto final, são realizadas reações de oxidação, requerendo um acompanhamento de reações de redução, em que o NAD é convertido a NADH.

O valor normal do lactato sérico é de 1 mmol/L, estendendo-se até 2 mmol/L em pacientes críticos. A elevação desses índices pode ocorrer com ou sem acidose metabólica concomitante, e a distinção é muito importante. A hiperlactacemia é considerada de grau leve a moderado (2 a 5 mmol/L) quando não há acidose metabólica, enquanto que na acidose láctica há elevação acentuada e persistente do lactato sérico (habitualmente > 5 mmol/L) associado à acidose metabólica.

Desde que Cournand e colaboradores reportaram que o acúmulo de lactato está relacionado ao metabolismo em situações de choque, e Broder e Weil o relacionaram com o choque em humanos, o lactato vem sendo utilizado como um marcador útil dos estados de hipoperfusão e hipóxia. Os órgãos que mais frequentemente produzem lactato em resposta à má perfusão ou devido à queda da extração de oxigênio são cérebro, intestinos, fígado, rins e músculos esqueléticos (HAISJACKL et al,1998; SICSIC et al;1998). Hiperlactatemia pode ser resultado de hipoperfusão tecidual, menor liberação de oxigênio, redução na extração de oxigênio ou diminuição do *clearance* hepático do lactato (LAZENBY et al,1992; MIZOCK,1992).

Hiperlactatemia com ou sem acidose láctica relacionada à cirurgia, utilizando circulação extracorpórea, é freqüentemente observada (PARK et al,1983), refletindo uma diminuição da oferta de oxigênio (O'BRIEN et al, 1997) e caracterizando uma acidose láctica Tipo A. No entanto, alguns estudos mostram ocorrência de hiperlactacemia com acidose Tipo B (RAPER et al,1997) por uma diminuição do *clearance* do lactato, provavelmente por uma disfunção hepática leve (MUSTAFÁ et al, 2003). Koh e colaboradores (1999), em um estudo comparativo entre pacientes submetidos à revascularização miocárdica com e sem CEC, demonstraram concentrações marcadamente elevadas de lactato quando se utilizou a circulação

extracorpórea, corroborando com a contribuição da CEC na hiperlactacemia. Inoue (2001) observou aumento do lactato sérico após a instituição da circulação extracorpórea, como também uma taxa de extração de oxigênio reduzida, relacionando-se de forma diretamente proporcional ao tempo de duração da CEC.

Todas as células são capazes de gerar lactato e liberá-lo na circulação, como também todas elas são capazes de extrair lactato do sangue para usá-lo no metabolismo, exceto as células das hemácias, da retina e da medula, que são essencialmente glicolíticas.

Hiperlactatemia e acidose láctica surgem também por uma disfunção da piruvato desidrogenase na sepse (LEVY et al,2000; VARY et al,1986), por aumento da degradação protéica causada pela conversão de aminoácidos em piruvato ou por glicólise aeróbica acelerada durante o uso de catecolaminas. Nessas circunstâncias não hipóxicas, a elevação do lactato se dá com uma relação lactato/piruvato normal (HOTCHKISS et al;1992), ou seja < 10 , enquanto que durante condições de metabolismo anaeróbio, o piruvato (produto final da glicólise) é convertido em lactato pela transferência de dois átomos de hidrogênio da coenzima ADP, tornando a relação lactato/piruvato >10 , indicando hipóxia tecidual (ATIK, 2004; SICSIC et al,1998).

1.8 PECULIARIDADES DO PACIENTE PEDIÁTRICO EM CIRURGIA CARDÍACA

Muitas diferenças entre crianças e adultos afetam a resposta à circulação extracorpórea, e devem ser consideradas nas estratégias durante a cirurgia cardíaca (JAGGERS et al, 2000). Assim, a criança apresenta menor volemia, maior consumo de oxigênio, maior reatividade vascular pulmonar, presença de *shunts* intra e extracardíacos, sistemas orgânicos imaturos, alterações na termorregulação e baixa tolerância à embolia.

Os mecanismos adaptativos da criança e principalmente do neonato apresentam peculiaridades em relação à adequação da perfusão tecidual, que devem ser avaliados. Primeiramente, o consumo de O_2 na criança em repouso é maior que nos adultos (LEWIS et al, 1943). Além disso, a resposta metabólica ao

stress na criança é conhecidamente mais exuberante que no adulto (BENZING et al, 1983).

O grupo de pacientes pediátrico é especialmente susceptível a complicações no pós-operatório, decorrentes de alterações durante a circulação extracorpórea e exigem atenção especial, por uma série de motivos:

1) as operações são geralmente complexas e prolongadas, necessitando por vezes de hipotermia profunda e parada circulatória total;

2) os efeitos da hemodiluição são mais pronunciados;

3) as reduções do hematócrito e da pressão oncótica limitam a oferta de O₂ e a diminuição na resistência vascular sistêmica pode comprometer a perfusão tecidual;

4) Ocorre maior exposição do sangue circulante à superfície não endotelial do circuito extracorpóreo, ocorrendo exacerbação da resposta inflamatória sistêmica, com liberação de citocinas e ERO, os quais podem lesar diretamente os tecidos ou alterar a microcirculação.

Pelas razões citadas, a resposta à CEC é mais pronunciada no paciente pediátrico em relação ao adulto (El HABBAL et al, 1995).

Observa-se clinicamente algum grau de redução da função pulmonar e cardiovascular, associado à infecção no período pós-operatório em mais de 50% das crianças submetidas à cirurgia cardíaca com CEC (SEGHAYE et al, 1993). Além disso, 3-7% das crianças desenvolvem disfunção renal pós-operatória (PICCA et al, 1995), e são especialmente susceptíveis a complicações neurológicas secundárias à circulação extracorpórea, dentre elas as crises convulsivas, coreoatetose, acidente vascular cerebral e retardo de desenvolvimento psicomotor e intelectual, tendo sido verificado uma incidência de morbidade neurológica em torno de 30% em um estudo (PUA et al, 1998). Outros órgãos como sistema digestivo também sofre os efeitos da hipoperfusão (HALM, 1996), podendo a hipoperfusão mesentérica secundária à síndrome de baixo débito cardíaco resultar em maior permeabilidade intestinal, com translocação bacteriana e passagem de endotoxinas para a circulação sistêmica. A síndrome pós-pericardiotomia (PPS), síndrome pós extravasamento capilar ou síndrome da falência de múltiplos órgãos (MOF), em crianças, são atribuídas à CEC com uma morbidade de 30% (TARNOK et al, 2001).

A redução da capacidade antioxidante, como consequência do estresse oxidativo em cirurgia cardiopediátrica já foi bem estabelecida na literatura (PYLES et al, 1995; EVELO et al, 2001).

1.9 MARCADORES DA PERFUSÃO TECIDUAL E DO ESTRESSE OXIDATIVO

A definição de marcadores confiáveis de monitorização da perfusão tecidual em cirurgia cardíaca pediátrica tem sido objeto constante de estudo, não apenas para prever morbidade e mortalidade, mas também para manter um tratamento custo-efetivo.

Anand e colaboradores (1990) detectaram aumento das concentrações de epinefrina, norepinefrina, cortisol, glucagon e beta-endorfina, durante e 24 horas após cirurgia cardíaca pediátrica, em todos os pacientes de seu estudo. Alterações metabólicas intraoperatórias caracterizadas como hiperglicemia e acidemia láctica também foram encontradas, persistindo no pós-operatório, sugerindo que a resposta hormonal e metabólica relacionada a esses procedimentos cirúrgicos é associada a uma alta taxa de mortalidade.

A quantificação do estresse oxidativo encontra dificuldades para ser traduzida através de métodos e marcadores que possuam amplo uso clínico. As espécies reativas do oxigênio (ERO) têm meias-vidas muito curtas, fazendo-se necessário utilizar testes que se baseiam em detecção de produtos da peroxidação lipídica (LUNEC, 1989). O malondialdeído (MDA) é um composto intermediário da lipoperoxidação, sendo considerado um dos mais utilizados para avaliar e quantificar o estresse oxidativo (CHIRICO, 1994). O MDA reage com o ácido tiobarbitúrico (TBA), em uma reação de pouca especificidade, sendo por isso o teste mais apropriadamente denominado de Substâncias reagentes do ácido tiobarbitúrico (TBARS).

O lactato arterial sérico é provavelmente o melhor preditor bioquímico de eventos adversos em crianças submetidas à cirurgia cardíaca (CHEUNG et al, 2005). Hiperlactacemia durante período da CEC em crianças com cardiopatias congênitas foi descrita, assim como seu valor como indicador precoce de morbimortalidade (MUNOZ et al, 2000; DUKE et al, 1997). Níveis significativamente aumentados de lactato, excedendo 4.0 mmol.l^{-1} em medida realizada imediatamente

após a CEC foram encontrados em um estudo envolvendo 112 crianças, estabelecendo o lactato como um preditor precoce de morbidade e mortalidade (SHIME et al, 2001). Sua elevação foi proposta como marcador potencial de má evolução no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica (MUNOZ et al, 2000; SIEGEL et al,1996; SHEMIE et al, 1996; CHEIFTZ et al, 1997; HARTHERILLET al, 1997).

1.10 INFLUÊNCIA DOS ANESTÉSICOS NA RESPOSTA METABÓLICA E OXIDATIVA AO ESTRESSE

Existe uma busca científica, no sentido de prover técnicas e drogas anestésicas que desempenhem um papel protetor durante o procedimento cirúrgico, já que o anesthesiologista pode desempenhar um papel atuante diante das manifestações da resposta ao trauma e ao estresse durante o procedimento cirúrgico.

Os efeitos dos anestésicos sobre os mecanismos adaptativos do estresse cirúrgico, como a resposta imune e neurohormonal, há muito vêm sendo discutidos (GAYLORD et al,1916).

Diversos estudos têm demonstrado que anestésicos podem modificar a resposta metabólica. Por exemplo, o uso de opióides em doses elevadas, como um meio de prevenir o estresse metabólico em cirurgias de grande porte como a cardíaca, tem sido empregado na tentativa de evitar elevações nos níveis de catecolaminas, cortisol e lactato (GRUBER et al, 2001). Anestesia utilizando sufentanil atenua a resposta metabólica e reduz a incidência de sepse, coagulação intravascular disseminada e óbito quando comparado com anestesia com a associação de halotano-morfina (ANAND et al, 1992).

Especialmente no que diz respeito à cirurgia cardíaca, outros fatores devem ser levados em consideração quando se faz opção por um anestésico. Como algum grau de lesão miocárdica ocorre durante o período de isquemia cardíaca e alguns estudos têm sugerido que o miocárdio do paciente pediátrico é mais sensível à hipóxia e à parada cardíaca cardioplégica do que o paciente adulto (TAGGART et al, 1996), o uso de anestésico inalatório como o halotano, que pode deprimir a contratilidade miocárdica e reduzir o índice cardíaco deve ser repensado (RIVENES et al, 2001). Por outro lado, anestésicos inalatórios demonstraram promover

melhores parâmetros clínicos e bioquímicos após cirurgia coronariana (BELHOMME et al, 1999; PENTA DE PEPO et al, 1999).

Anestésicos inalatórios exercem efeitos cardioprotetores durante a isquemia e reperfusão miocárdica, independente de suas ações hemodinâmicas (SAHLMAN et al, 1995; COETZEE et al, 1991,1993). A recuperação da função contrátil pós-isquêmica, com manutenção dos níveis de ATP, após a reperfusão foi observada com o uso de anestésicos voláteis (KANAYA et al, 1995). Nas últimas duas décadas, aumentaram as evidências experimentais reportando que os anestésicos inalatórios apresentam propriedades cardioprotetoras, as quais não podem ser explicadas somente pelos seus efeitos benéficos sobre o balanço de oxigênio do miocárdio (BELHOMME et al, 1999). Na verdade, estes agentes também parecem ter um efeito cardioprotetor direto (De HERT et al, 2002). Esta ação protetora pode ser observada quando os anestésicos voláteis são administrados antes da isquemia miocárdica (pré-condicionamento) ou durante a fase de reperfusão (pós-condicionamento). Recentemente ficou demonstrado que esta resposta cardioprotetora é mais efetiva quando o anestésico volátil é utilizado durante todo o procedimento cirúrgico (De HERT et al, 2005).

Em adultos submetidos à cirurgia coronariana com CEC, o sevoflurano apresentou efeito cardioprotetor, com menores concentrações de Troponina I em relação ao propofol (De HERT et al, 2004). Em cirurgia cardíaca pediátrica, sevoflurano e propofol não mostraram diferenças no que se refere à cardioproteção (MALAGON et al, 2005).

O propofol (2,6-disopropylphenol) tem sido usado extensamente como um agente anestésico intravenoso com alto índice terapêutico, para induzir e manter a anestesia geral (BRYSON et al,1995). Sua estrutura química contém um grupo fenólico hidroxil, semelhante aos antioxidantes como alfa tocoferol e butilhidroxitolueno, podendo doar um átomo de hidrogênio para neutralizar as espécies de radicais livres, formando um radical propofol-fenoxil relativamente estável (AARTS et al,1995). Propofol exerce efeito protetor em termos de citotoxicidade e apoptose celular (SONG et al,2004). Seu efeito antioxidante , foi demonstrado *in vitro* (HANS et al,1996; DE LA CRUZ et al,1998) e *in vivo* (GREEN et al,1994; MURPHY et al,1992). KOKITA et al (1996;1998) utilizando tecido cardíaco de rato, mostrou que o propofol atenuou alterações determinadas pelo peróxido de hidrogênio.

Estudos experimentais utilizando outros tecidos como hemácias (ANSLEY et al 1998), plaquetas (DE LA CRUZ et al,1998), tecido microsomal hepático (MUSACCHIO et al,1991; ERICKSSON et al,1992) e tecido cerebral (MUSACCHIO et al,1991), evidenciaram o efeito antioxidante do propofol. Mais recentemente, efeito similar foi confirmado em estudos clínicos no homem (KAHRAMAM et al,1997; STRATFORD et al,1999; ALDEMIR et al,2001; ALLAOUCHICHE et al,2001). Em cirurgia cardíaca, ANSLEY et al (1999) , afirmam que o propofol aumenta a capacidade antioxidante da hemácia durante a circulação extracorpórea e SAYIN (2002), descreveu a atenuação da peroxidação lipídica no músculo cardíaco utilizando doses clínicas durante a revascularização miocárdica.

Embora anestésicos inalatórios voláteis, a exemplo do sevoflurano e anestésicos venosos como propofol, tenham estruturas químicas substancialmente diferentes, ambos têm mostrado agir como antioxidantes (SMITH et al,1980; MURPHY et al,1996; KAHRAMAN et al, 1997).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais:

Verificar a influência da técnica anestésica na resposta metabólica e no estresse oxidativo em cirurgia cardíaca pediátrica, utilizando circulação extracorpórea.

2.2 Objetivos específicos:

Avaliar comparativamente o efeito do anestésico venoso propofol com o anestésico inalatório sevoflurano sobre a peroxidação lipídica, através de marcadores do estresse oxidativo.

Avaliar comparativamente o efeito do anestésico venoso propofol com o anestésico inalatório sevoflurano sobre o metabolismo do oxigênio e a perfusão tecidual através do lactato sérico e da relação lactato/piruvato.

3 MÉTODO

3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Em um estudo randomizado, prospectivo, controlado e comparativo foram estudados 20 pacientes pediátricos, portadores de cardiopatias congênitas acianóticas, programados eletivamente para cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, com idade entre 1 dia e 14 anos.

Após aprovação do estudo pelo Conselho de Ética do Hospital, as crianças encaminhadas eletivamente para cirurgia foram randomizadas e alocadas através de sorteio, em dois grupos: Grupo P, onde foi realizado anestesia venosa total utilizando propofol e Grupo S, onde se utilizou a técnica de anestesia balanceada com sevoflurano.

3.2 TÉCNICA ANESTÉSICA

Todos os pacientes receberam como medicação pré-anestésica midazolam 0,5 mg/kg por via oral, 30 a 45 min antes do procedimento. A monitorização constou de cardioscopia, oximetria de pulso, capnografia, pressão arterial média invasiva, medida através de cateterização da artéria radial, temperaturas nasofaríngea e retal e débito urinário.

A indução anestésica foi feita com midazolam 0,3 mg/kg, sufentanil 1 µg/kg e vecurônio 0,15 mg/kg. Após prodecer a intubação oro-traqueal, a manutenção da anestesia foi realizada no GRUPO P através de infusão contínua de propofol 250 µg/kg/min até o início da circulação extracorpórea seguido de propofol 200 µg/kg/min durante a realização da CEC e propofol 150µg/kg/min após o retorno da função cardiocirculatória. Associado ao propofol foram administrados sufentanil 0,25 µg/kg/hora e doses intermitentes de vecurônio para manter o relaxamento muscular adequado. No GRUPO S, a anestesia foi mantida com sevoflurano 1-4%, associado à mesma dose de sufentanil em infusão contínua e doses subsequentes de vecurônio.

A reposição volêmica foi feita com solução salina, baseada nas necessidades basais, jejum pré-operatório e perdas insensíveis. A adição de glicose era realizada somente baseada em exames de glicemia.

Um oxigenador de membrana capilar foi utilizado na circulação extracorpórea, com solução *priming* sanguínea e cristalóide, programada para manter hematócrito entre 29 e 30%, mantendo-se constantes as concentrações dos eletrólitos da solução de cardioplegia, utilizada para realizar a parada cardíaca em assistolia.

3.2 COLETA DE AMOSTRAS

Amostras foram coletadas através do cateter da artéria radial, utilizando seringas descartáveis de 10 ml ou diretamente do circuito de extracorpórea, obedecendo aos seguintes tempos :T0 após cateterização da artéria radial, T1 30 min após o início da CEC e T2 ao término do procedimento, como pode ser visto em um diagrama esquemático (Figura 8).

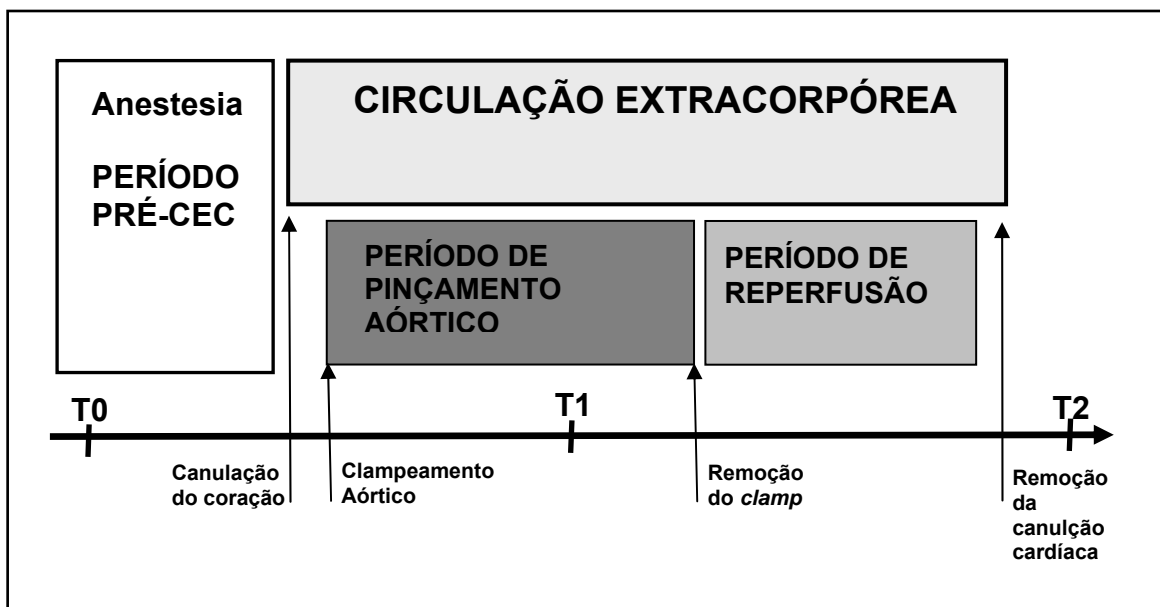


FIGURA 8- Diagrama esquemático, mostrando a relação dos tempos de coleta das amostras (T0, T1, T2) e os períodos do procedimento cirúrgico.

3.3.1 Dosagem da concentração das Substâncias Reagentes do Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

A avaliação da peroxidação lipídica foi realizada através da reação com ácido tiobarbitúrico.

O teste com o ácido tiobarbitúrico ("TBA") foi introduzido por Kohn e Liversedge em 1944 e ainda é um dos métodos mais utilizados para medida da peroxidação lipídica.

A técnica tem por objetivo quantificar o dialdeído malônico (MDA) formado na peroxidação lipídica. Esse composto, quando extraído da solução por um solvente orgânico (n-butanol), tem sua concentração determinada e expressa como substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Esta técnica é de fácil execução, baixo custo e pode ser empregada para determinação das "TBARS" em diferentes materiais biológicos, especialmente em tecidos (UCHIYAMA e MIHUARA, 1978; OKHAWA, 1979).

Com esse fim, 5 ml de sangue foram colhidos e submetidos a processo de centrifugação, sendo o plasma imediatamente congelado em nitrogênio líquido a -70°C .

Posteriormente, a amostra foi levada à temperatura ambiente, retiraram-se 100 μL de plasma e adicionou-se 4 ml de KCl gelado a 1,15%, de forma que a amostra ficasse homogênea, resultando em uma solução ácida concentrada. Retrou-se uma alíquota de 0,5 ml da amostra e acrescentou-se 1ml da solução aquosa de TBA a 0,6% e 3ml da solução de ácido fosfórico (H_3PO_4) a 1%. A mistura foi colocada em banho fervente pois o MDA é capaz de reagir, sob aquecimento em meio ácido, com o ácido tiobarbitúrico ("TBA") originando composto de cor rosa. Adicionou-se então, 4 ml de n-butanol. Após isso, a mistura foi agitada por 2 minutos e então centrifugada por 10 min a 3000 rpm.

A absorbância da fase sobrenadante foi medida em espectrofotômetro Beckman (520 nm a 535 nm), mensurando-se a concentração plasmática das Substâncias Reagentes do Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) em unidade de nmol MDA/mL plasma.

3.3.2 Dosagem da concentração de Glutathiona

A determinação da concentração de glutathiona utiliza o método de Sedlack e Lindsay (1968). Este método baseia-se na reação do 2-ácido nitrobenzóico com o tiol livre, originando um dissulfeto misto mais ácido 2-nitro-5-tiobenzóico. A medida do produto de formação da reação é feita em espectrofotômetro de Beckman, por leitura da absorvância a 412 nm.

Utiliza-se como reagentes:

Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA)

Ácido tricloracético a 50% (ATC,50%)

Tampão TRIS 0,4 M, pH 8,9

2-ácido nitrobenzóico (DTNB) 0,5 M

Metanol

Glutathiona (GSH, 1mg/ml)

Após a amostra ser submetida a processo de centrifugação, o plasma imediatamente congelado em nitrogênio líquido a -70°C . Posteriormente, com o plasma tendo sido levado à temperatura ambiente, retiraram-se 100 μL e realizou-se a homogeneização em 5 ml de EDTA 0,02M. Retiraram-se 4 ml do homogenato e mistura-se com 3,2 ml de água destilada e 0,8ml de ácido tricloracético a 50%. O tubo é agitado e centrifugado a 3000 rpm por 15 minutos. Retiraram-se 2 ml do sobrenadante e acrescenta-se 4ml de TRIS 0,4 M (pH 8,9) e 0,1 ml de DTNB 0,01M. Agita-se a mistura para homogeneização e em seguida lêem-se as absorvâncias no espectrofotômetro à 412 nm. A concentração final de glutathiona, em $\mu\text{mol/ml}$, é obtida comparando-se o valor da absorvância com uma tabela padrão.

3.3.3 Dosagem da concentração de lactato

Para dosagem da concentração de lactato, utilizou-se uma solução tampão, contendo:

-40 ml de TRIS 0,2 M

-5 ml de hidróxido de hidrazina 100%

-25 ml de EDTA

Completa-se a mistura com água destilada, para atingir um volume de 100 ml e ajusta-se o pH da solução para 9,5, com ácido clorídrico 5 M. Em cada 10 ml da solução tampão foi adicionado 1ml de NAD^+ a 1%.

Sabendo-se que determinação de substratos metabólicos é baseado no princípio de uma reação enzimática específica em que a participação do substrato é completada com a redução de $\text{NAD}^+/\text{NADP}^+$ ou oxidação de NADH/NADPH . Os nucleotídeos purina (NAD^+ , NADP^+) absorvem luz a 260 nm, e, no estado reduzido (NADH , NADPH), têm uma absorção adicional de no máximo 340nm. Portanto, através de medida de densidade óptica a 340 nm, a conversão enzimática do substrato pode ser acompanhada, diretamente, em uma cubeta no espectrofotômetro. Independentemente se NAD^+ aceita H^+ ou se NADH doa H^+ , a densidade óptica aumenta ou diminui em 6,22 unidades com a produção ou consumo de 01 μmol de NADH/NADPH .

Sabendo-se que em uma reação enzimática específica, um μmol de substrato reage com um μmol de $\text{NAD}^+/\text{NADP}^+$ (ou NADH/NADPH), a mudança na densidade óptica refletirá, rigorosamente, a quantidade de substrato consumida pela reação. Sendo as condições do ensaio ótimas, a conversão do substrato é praticamente completa e a diferença da densidade óptica pode ser usada para calcular a concentração do substrato no sangue, multiplicando-se por um fator de diluição apropriado (BERGMEYER, 1963).

3.3.4 Dosagem da concentração de piruvato.

Após coleta de sangue heparinizado ter sido realizada da linha arterial, 2 ml de sangue foram colocados em um tubo de ensaio, com capacidade para 10 ml, contendo 5 ml de ácido perclórico a 5% e imerso em gelo no interior de um recipiente de isopor. A imersão neste ácido provoca inativação e precipitação rápida das proteínas para que possam ser removidas por centrifugação a 2000 rpm por 10 minutos. Após a centrifugação desprezou-se o precipitado e colocou-se o sobrenadante (extrato ácido) em tubos de ensaio de vidro de 10 ml, previamente pesados. Os tubos foram novamente pesados. Obteve-se desta maneira um volume ácido. A seguir, duas gotas de um indicador de pH universal foram adicionadas ao volume ácido juntamente com uma solução de hidróxido de potássio a 20% até que

o pH ficasse entre 7,0 e 8,0. Os tubos foram então repesados e centrifugados a 2000 rpm durante 10 minutos. Novamente se transferiu para outro tubo de ensaio o sobrenadante, agora extrato neutro, que foi utilizado para análise dos metabólitos por método espectrofotométrico. A dosagem do piruvato feita logo após a neutralização e as concentrações expressas em $\mu\text{mol/ml}$.

3.3.5 Quociente da relação lactato-piruvato (L/P)

Após ter sido determinado o valor das concentrações do lactato e do piruvato, foi obtido o quociente da relação, dividindo-se o lactato pelo piruvato.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados deste estudo foram expressos como média \pm DP (Desvio padrão), acompanhando-se pelo número de observações (n). Para os dados antropométricos foi utilizado o teste “t” de *student*. Para a avaliação das médias das concentrações dos marcadores entre os tempos observados em cada grupo, usou-se o teste de Friedman. A comparação das médias entre os dois grupos foi feita através do teste de Wilcoxon. Realizou-se também a correlação de Pearson, para os marcadores entre os grupos. Foram considerados estatisticamente significantes, os resultados que apresentaram probabilidade de ocorrência da hipótese de nulidade menor que 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes

Os grupos mostraram-se homogêneos quando comparados os dados antropométricos (idade, peso e sexo) como mostra a tabela 1.

TABELA 1 - Dados antropométricos dos pacientes estudados

Dados	GRUPO P	GRUPO S
Idade (anos)	5,0 ± 3,12	5,1 ± 3,47
Peso (kg)	17,3 ± 10,1	17,3 ± 9,49
Sexo (M/F)	4/6	7/3

teste *t* de Student :Média ± DP. ($p > 0,05$)

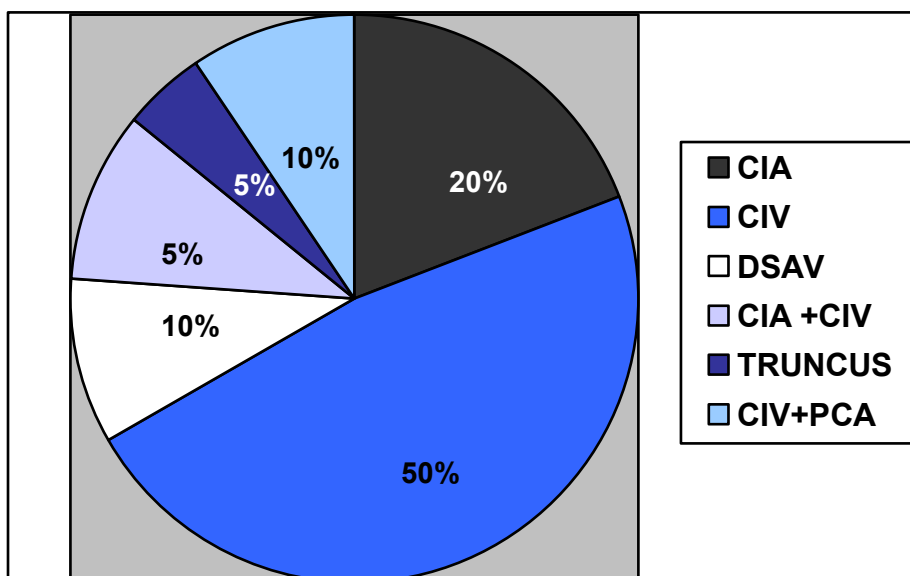
4.2 Distribuição das cardiopatias congênitas

Metade dos pacientes estudados (10) eram portadores de comunicação interventricular (CIV). Outras cardiopatias congênitas incluíram, comunicação interatrial (CIA) em 20% dos casos(4), defeito do septo atrioventricular (DSAV) em 10% dos casos (2), Truncus em 5% dos casos (1) e em 15% dos casos (3) pacientes houve associação de cardiopatias, como CIA e CIV com persistência do canal arterial (PCA). A distribuição das cardiopatias entre os grupos pode ser apreciada na Tabela 2 e no gráfico da Figura 9.

TABELA 2 – Distribuição dos pacientes por tipo de cardiopatia congênita

	CIV	CIA	CIA+CIV	DSAV	CIV+PCA	TRUNCUS	n
GP	6	2		1	1		10
GS	4	2	1	1	1	1	10
TOTAL	10	4	1	2	2	1	

CIV= Comunicação interventricular; CIA= Comunicação interatrial; DSAV= Defeito do septo atrioventricular; PCA=Persistência do canal arterial.

**FIGURA 9** – Gráfico com a distribuição por tipo de cardiopatia congênita entre os grupos.

4.3 Concentrações plasmáticas de TBARS

As concentrações plasmáticas de TBARS elevaram-se de valores iniciais de $1,76 \pm 1,37$, em T0, para $2,67 \pm 2,94$, no GP e de $2,77 \pm 1,44$ para $5,35 \pm 6,27$, no GS, durante a CEC em T1. Ao final do procedimento, em T2, observou-se redução da concentração de TBARS no GP para $2,16 \pm 1,31$ e no GS para $2,77 \pm 2,172$ (Tabela 3, Figura 8, Figura 10). Os valores médios de TBARS, em nmol MDA/mL, não se alteraram de modo estatisticamente significativa, em nenhum dos grupos, durante os tempos observados ($p > 0,05$; teste de Friedman).

TABELA 3 – Concentrações plasmáticas de TBARS, em nmol MDA/mL

Marcador	Tempo	n	GP	GS
TBARS	T0	10	1,76 ± 1,37	2,77 ± 1,44
	T1	10	2,67 ± 2,94	5,35 ± 6,27
	T2	10	2,16 ± 1,31	2,77 ± 2,172

Teste: Friedman e Wilcoxon. Valores expressos em média ± DP, nos dois grupos durante os tempos observados.

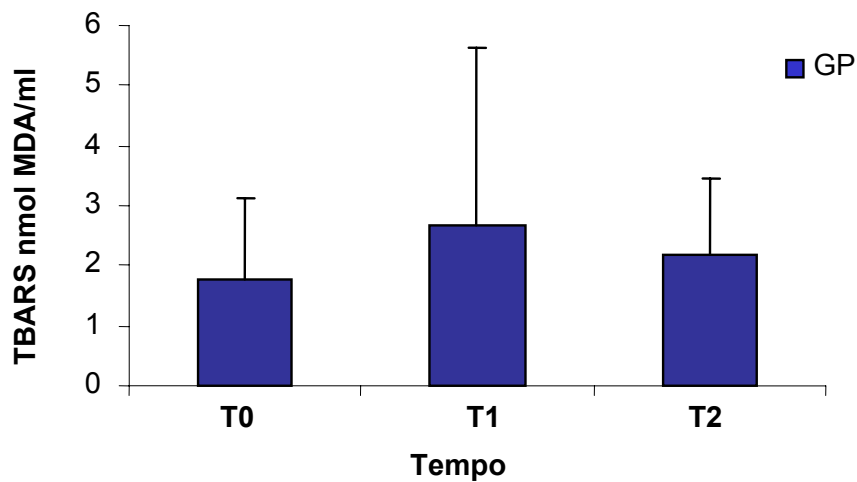


FIGURA 10 – Concentrações plasmáticas de TBARS no grupo propofol (GP), em nmol MDA/mL, durante os tempos observados ($p=0,273$), teste de Friedman.

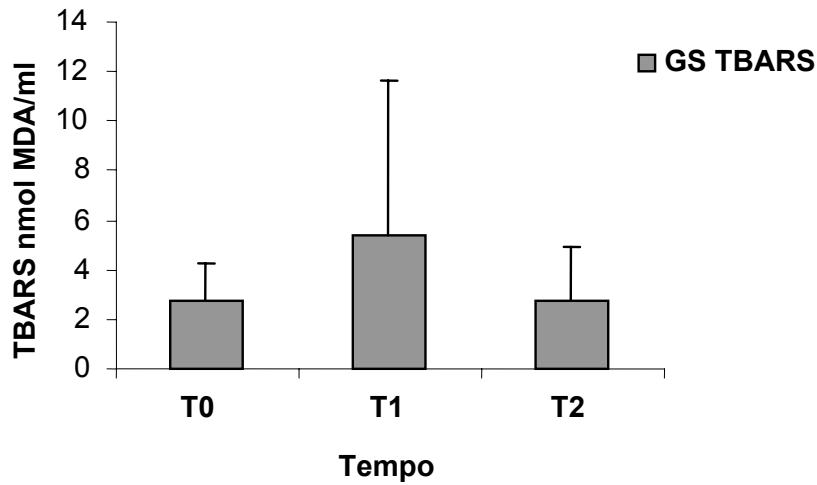


FIGURA 11 – concentrações plasmáticas de TBARS no grupo sevoflurano (GS), em nmol MDA/mL, durante os tempos observados ($p=0,670$), teste de Friedman.

Quando o teste de Wilcoxon foi utilizado comparativamente entre os tempos para os dois grupos, também não se observou diferença estatisticamente significativa. (Tabela 3, Figura 12).

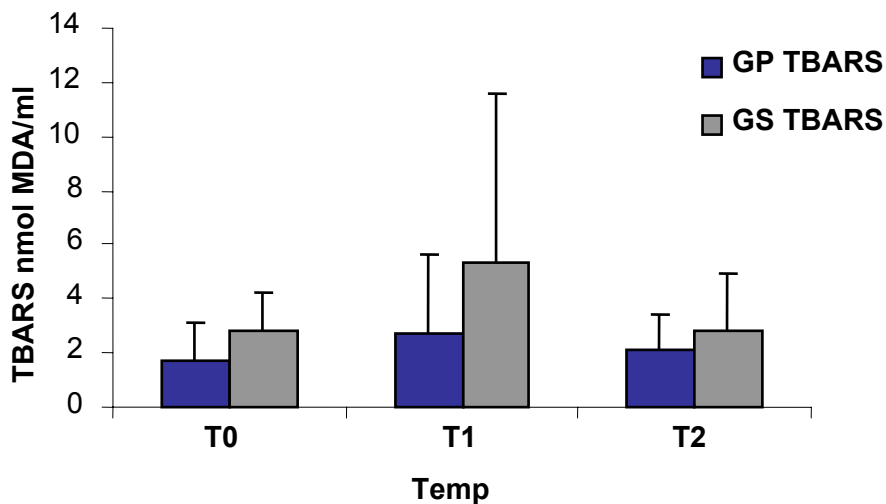


FIGURA 12 – Comparação das concentrações de TBARS entre os grupos GP e GS, em nmol MDA/mL, durante os tempos observados, T0($p=0,7$); T1($p=0,24$); T2($p=0,38$), teste de Wilcoxon.

4.4 Concentrações plasmáticas de glutaciona

Em relação à glutaciona, seus valores médios, em $\mu\text{mol/ml}$, aumentaram de $166,76 \pm 71,94$, em T0, para $184,94 \pm 98,73$, em T1 e $210,23 \pm 100,64$, em T2 no GP e diminuíram de concentrações plasmáticas de $219,75 \pm 129,86$, encontradas inicialmente, para $189,75 \pm 123,66$, em T1 e por fim para $183,24 \pm 107,56$, em T2, no GS. No entanto, esse achado não se mostrou estatisticamente significativo (teste de Friedman, $p > 0,05$). Os valores encontram-se expressos na tabela 4 e demonstrados nas figuras 13 e 14.

TABELA 4 – Concentrações de Glutaciona, em $\mu\text{mol/ml}$.

Marcador	Tempo	n	GP	GS
Glutaciona	T0	10	$166,76 \pm 71,94$	$219,75 \pm 129,86$
	T1	10	$184,94 \pm 98,73$	$189,75 \pm 123,66$
	T2	10	$210,23 \pm 100,64$	$183,24 \pm 107,56$

Teste: Friedman e Wilcoxon. Valores expressos em média \pm DP, nos dois grupos durante os tempos observados.

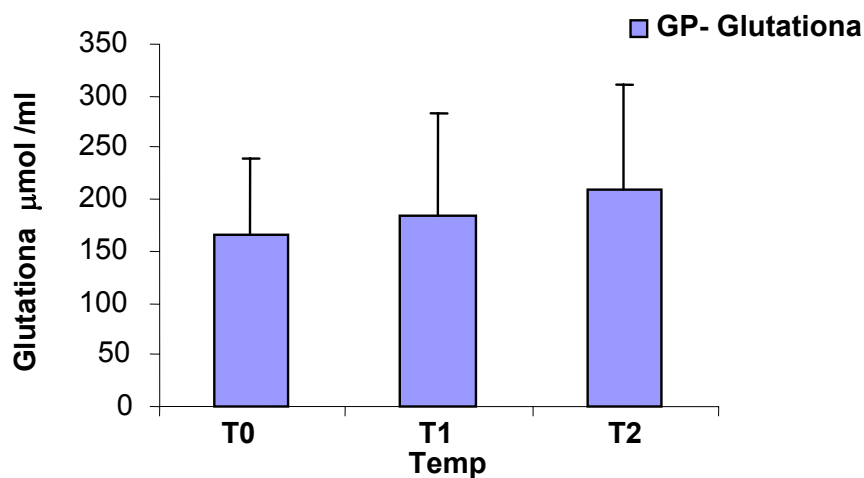


FIGURA 13 – Concentrações plasmáticas de Glutaciona no grupo propofol (GP), em $\mu\text{mol/ml}$, durante os tempos observados ($p=0,6$), teste de Friedman.

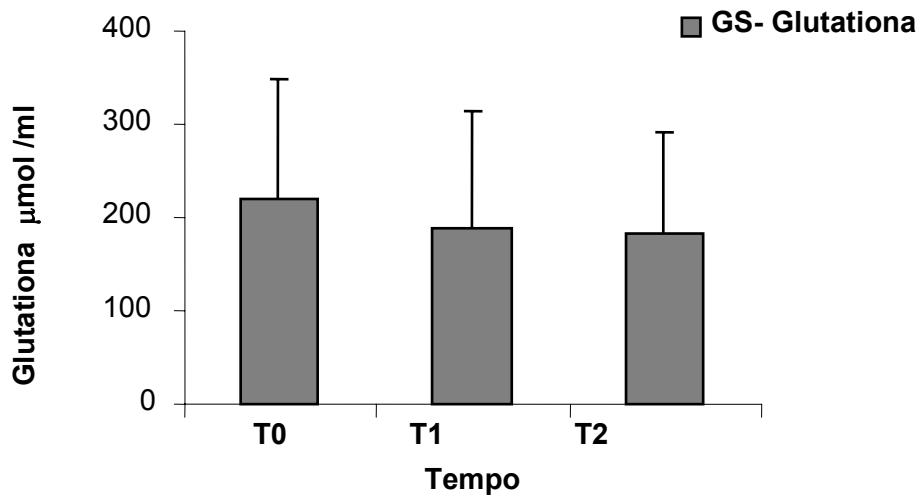


FIGURA 14 – Concentrações plasmáticas de Glutathione no grupo sevoflurano (GS), em $\mu\text{mol/ml}$, durante os tempos observados ($p=0,6$), teste de Friedman.

Novamente, ao se comparar os valores médios das concentrações de glutathione, em $\mu\text{mol/ml}$, entre o GP e o GS, não se obteve diferença estatística significativa (Tabela 4, Figura 15).

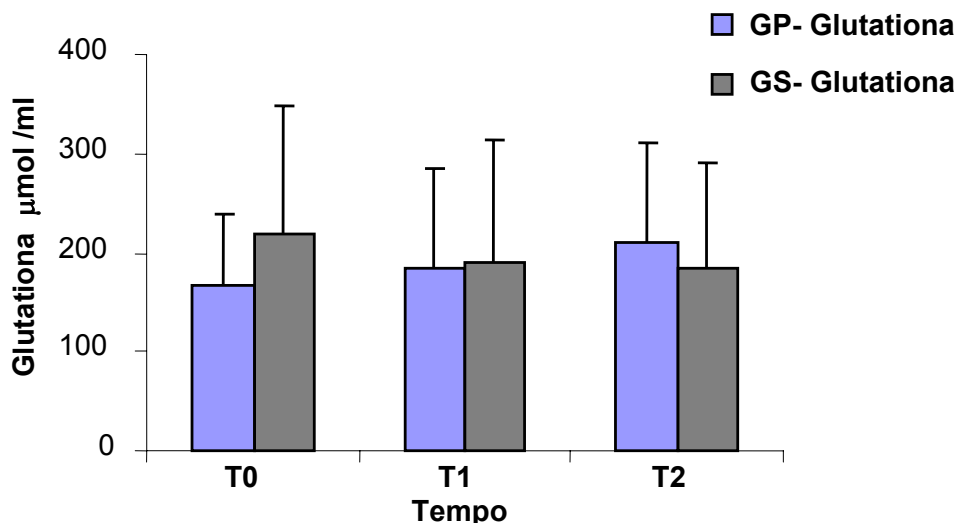


FIGURA 15 – Comparação dos níveis séricos de Glutathione entre os grupos GP e GS, $\mu\text{mol/ml}$, durante os tempos observados, T0 ($p=0,1$); T1 ($p=0,87$); T2 ($p=0,64$), teste de Wilcoxon.

4.4 Concentrações sanguíneas de Lactato

Os valores observados da concentração sanguínea do lactato, em mmol/l, entre os tempos (T0, T1 e T2), não sofreram alteração significativa ($p > 0,05$). No GP, os valores verificados foram $3,36 \pm 2,79$ em T0, $3,49 \pm 2,60$ em T1 e $3,71 \pm 2,32$ em T2, enquanto que o GS mostrou valores de $3,92 \pm 2,92$; $4,51 \pm 3,90$ e $4,46 \pm 2,77$ em T0, T1 e T2, respectivamente, como pode ser observado na tabela 5 e nas figuras 16 e 17.

TABELA 5 – Concentrações sanguíneas de Lactato, em mmol/l

Marcador	Tempo	n	GP	GS
Lactato	T0	10	$3,36 \pm 2,79$	$3,92 \pm 2,92$
	T1	10	$3,49 \pm 2,60$	$4,51 \pm 3,90$
	T2	10	$3,71 \pm 2,32$	$4,46 \pm 2,77$

Teste: Friedman e Wilcoxon. Valores expressos em média \pm DP, nos dois grupos durante os três tempos observados.

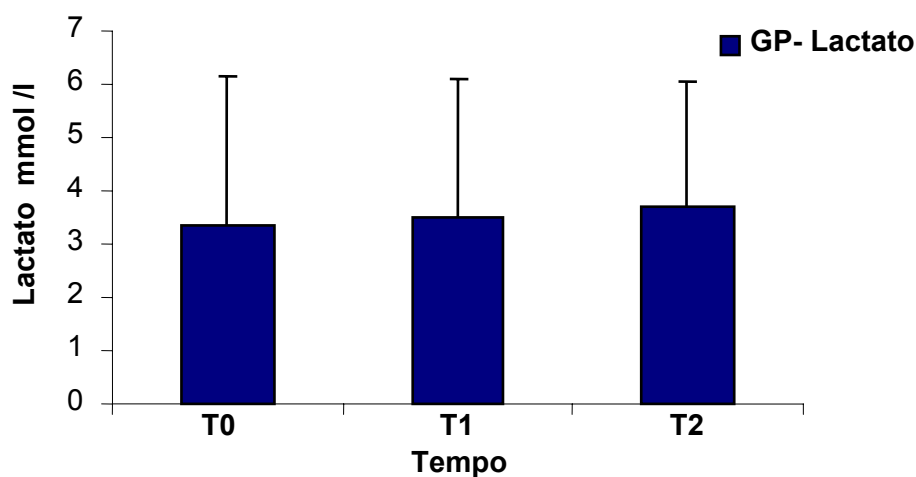


FIGURA 16 – Concentrações sanguíneas de Lactato no grupo propofol (GP), em mmol/L, durante os tempos observados ($p = 0,27$), teste de Friedman.

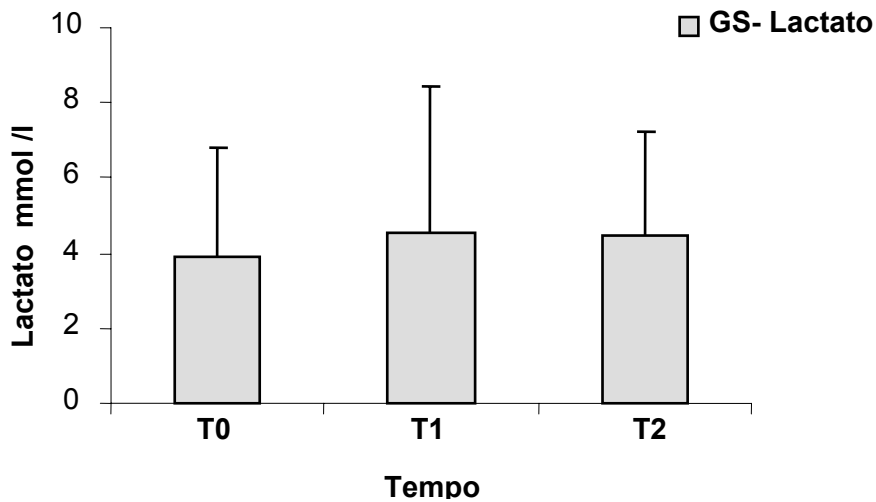


FIGURA 17 - Concentrações sanguíneas de Lactato no grupo sevoflurano (GS), em mmol/l, durante os tempos observados ($p=0,67$), teste de Friedman.

Os valores médios da concentração de lactato sérico foram maiores no GS em relação ao GP, porém sem significância estatística (Figura 18).

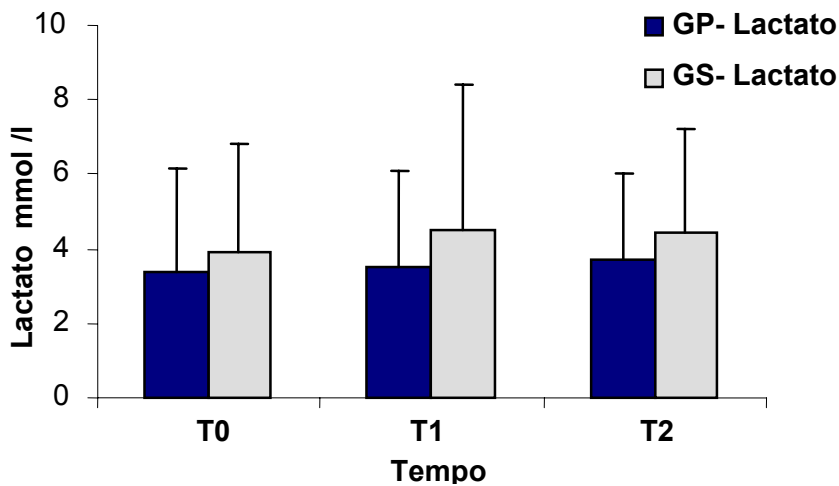


FIGURA 18 – Comparação dos níveis séricos de Lactato entre os grupos GP e GS, em mmol/l, durante os tempos observados, T0($p=0,72$); T1($p=0,64$); T2($p=0,33$), teste de Wilcoxon.

4.5 Concentrações sanguíneas de piruvato

A concentração plasmática de piruvato, em $\mu\text{mol/ml}$, não se alterou de maneira significativa durante os tempos observados. Verificação semelhante foi feita para os valores médios da concentração de piruvato entre os tempos, e ao se comparar as concentrações dos dois grupos.

TABELA 6 - Concentrações sanguíneas de Piruvato, $\mu\text{mol/ml}$.

Marcador	Tempo	n	GP	GS
Piruvato	T0	10	0,21 \pm 0,26	0,21 \pm 0,22
	T1	10	0,20 \pm 0,22	0,22 \pm 0,20
	T2	10	0,16 \pm 0,17	0,24 \pm 0,23

Teste: Friedman e Wilcoxon. Valores expressos em média \pm DP, nos dois grupos durante os três tempos observados.

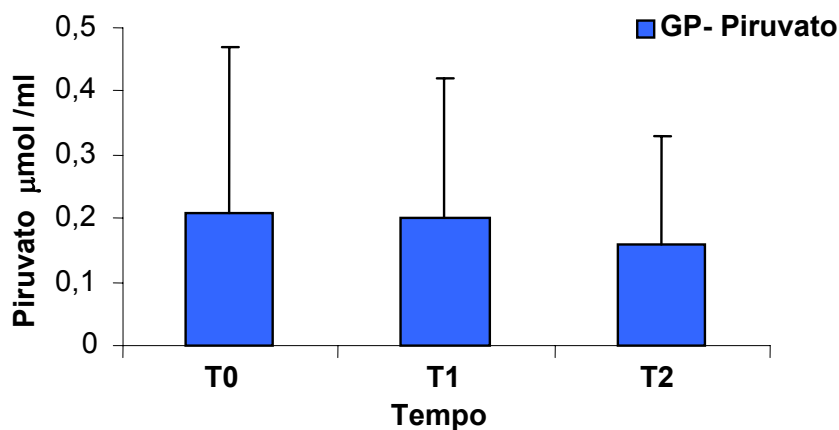


FIGURA 19 - Concentrações sanguíneas de Piruvato no grupo propofol (GP), $\mu\text{mol/ml}$, durante os tempos observados ($p=0,62$), teste de Friedman.

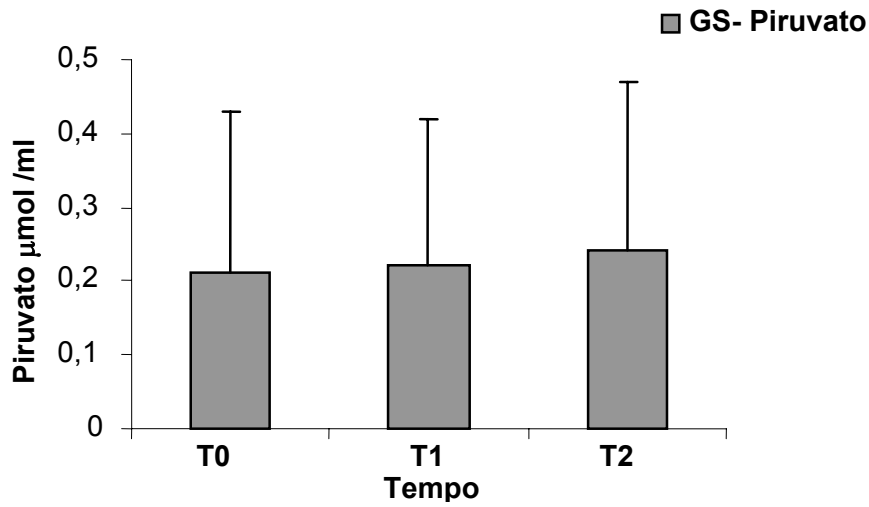


FIGURA 20 - Concentrações sanguíneas de Piruvato no grupo sevoflurano (GS), $\mu\text{mol/ml}$, durante os tempos observados ($p=0,8$), teste de Friedman.

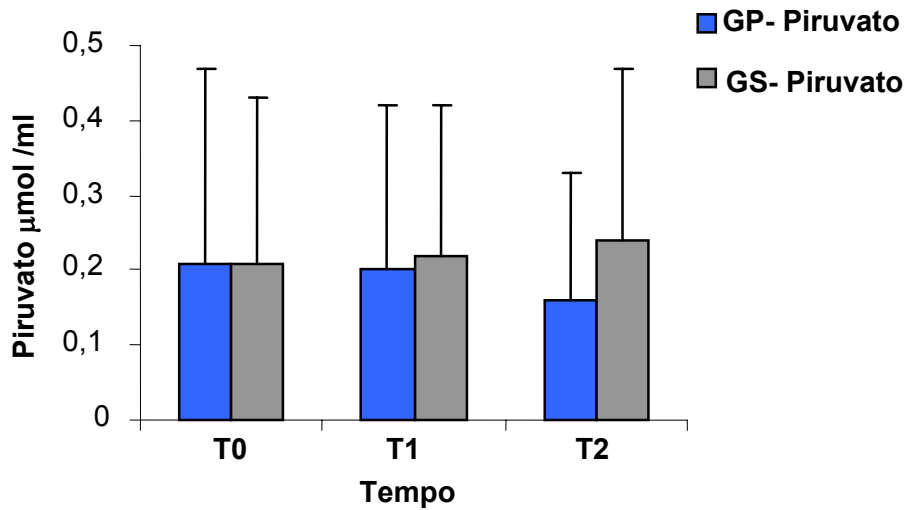


FIGURA 21– Comparação das concentrações sanguíneas de Piruvato entre os grupos GP e GS, em $\mu\text{mol/ml}$, durante os tempos observados, T0($p=0,67$); T1($p=0,88$); T2($p=0,14$), teste de Wilcoxon.

4.6 Relação Lactato/Piruvato (L/P)

A média do quociente obtido da relação lactato e piruvato (L/P) foi maior que 10 nos dois grupos (Tabela 5). Não se encontrou diferença significativa, avaliada pelo teste de Friedman, nos valores observados desta relação durante os tempos em cada grupo (Figuras 22 e 23). A comparação do quociente entre os grupos estudados, também não foi estatisticamente significativa (Figura 24).

TABELA 7 - Quociente da relação entre lactato e piruvato (L/P)

Marcador	Tempo	n	GP	GS
Relação L/P	T0	10	34,29 ± 33,27	74,02 ± 147,97
	T1	10	31,31 ± 27,32	43,17 ± 73,91
	T2	10	59,22 ± 82,56	42,69 ± 43,49

Teste:

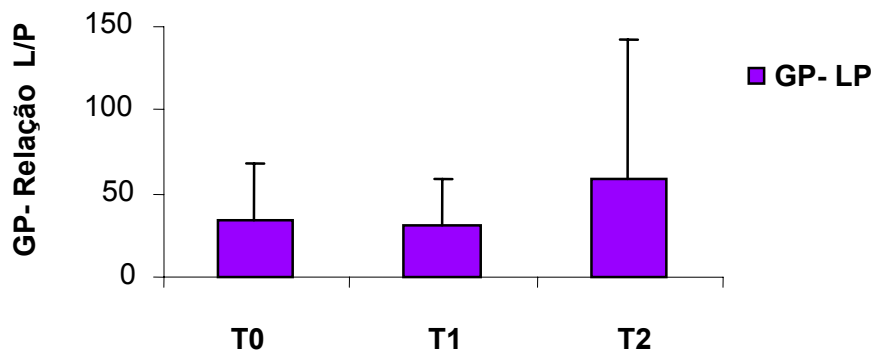


FIGURA 22 – Quociente da relação Lactato e Piruvato (L/P) no grupo propofol (GP), durante os tempos observados ($p=0,45$), teste de Friedman.

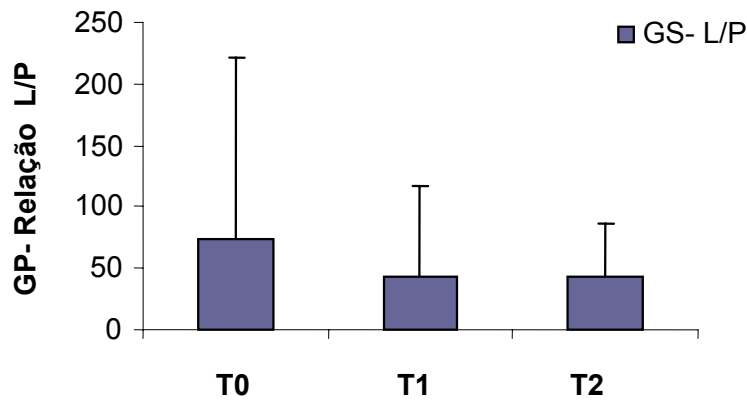


FIGURA 23 – Quociente da relação Lactato e Piruvato (L/P) no grupo sevoflurano (GS), durante os tempos observados ($p=0,72$), teste de Friedman.

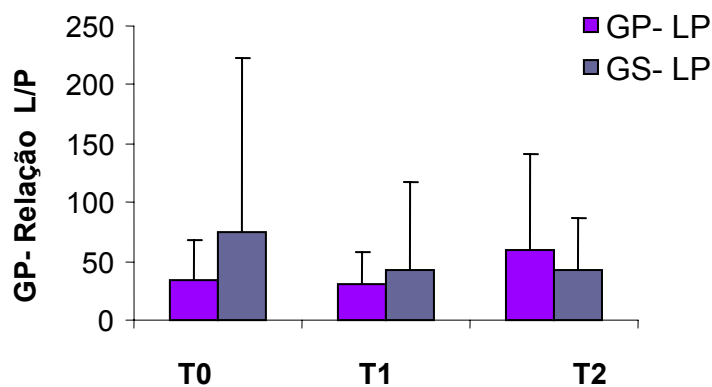


FIGURA 24 – Comparação dos quocientes da relação Lactato e Piruvato (L/P) entre os grupos GP e GS, durante os tempos observados T0 ($p=0,41$), T1 ($p=0,64$) e T2($p=0,58$), teste de Wilcoxon.

4.7 Teste de correlação para o TBARS

Quando comparado o comportamento dos dois grupos GP e GS durante o procedimento cirúrgico, por meio da correlação de Pearson, evidenciou-se uma correlação positiva moderada, para o marcador de estresse oxidativo TBARS

(Tabela 7), durante e após a circulação extracorpórea, no tempos de T1($r=0,5$) e ao final do procedimento em T2 ($r=0,51$). A correlação em T1 pode ser observada no diagrama de dispersão da Figura 25 e a correlação em T2 na Figura 26.

TABELA 8 - Correlação de Pearson entre os grupos GP e GS, para concentrações plasmáticas de TBARS.

Marcador	Correlação	Tempo	r	p
TBARS	GP x GS	T1	0,50	0,13
	GP x GS	T2	0,51	0,12

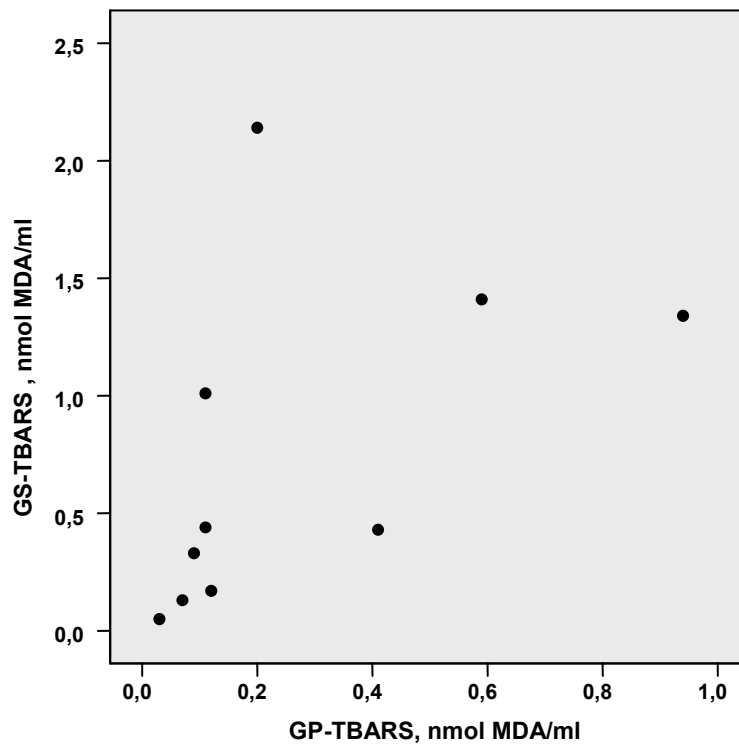


FIGURA 25 – Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T1, para o TBARS.

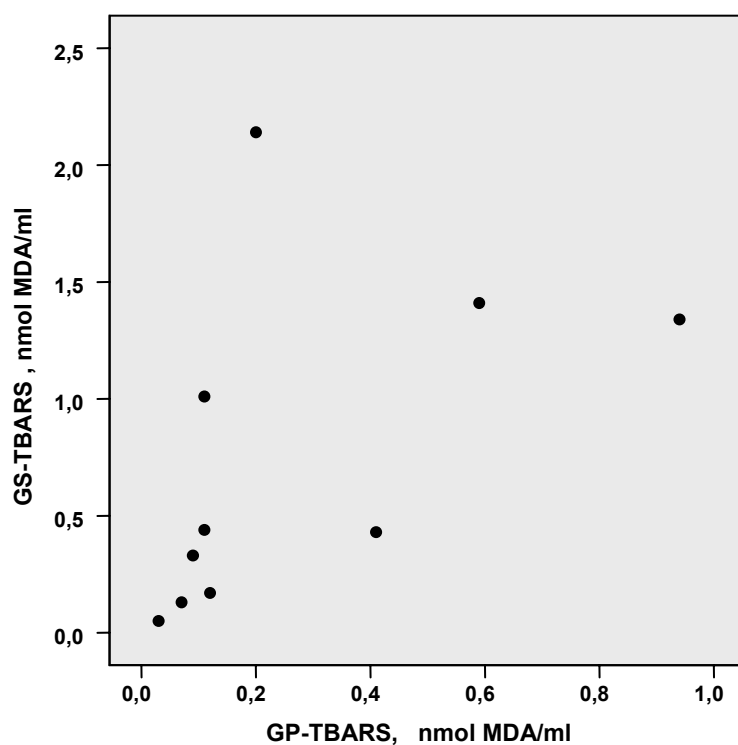


FIGURA 26 – Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T2, para o TBARS.

4.8 Teste de correlação para a glutathiona

Ao se realizar o teste de correlação de Pearson, para as concentrações plasmáticas de glutathiona, observamos uma baixa correlação, porém negativa em T1 ($r=-0,1$). No tempo observado T2, a correlação encontrada também foi baixa ($r=0,1$). Este achado pode ser visualizado na Figuras 24 e 25.

TABELA 9 - Correlação de Pearson entre os grupos GP e GS, para as concentrações plasmáticas de Glutathiona.

Marcador	Correlação	Tempo	r	p
Glutathiona	GP x GS	T1	-0,1	0,77
	GP x GS	T2	0,1	0,76

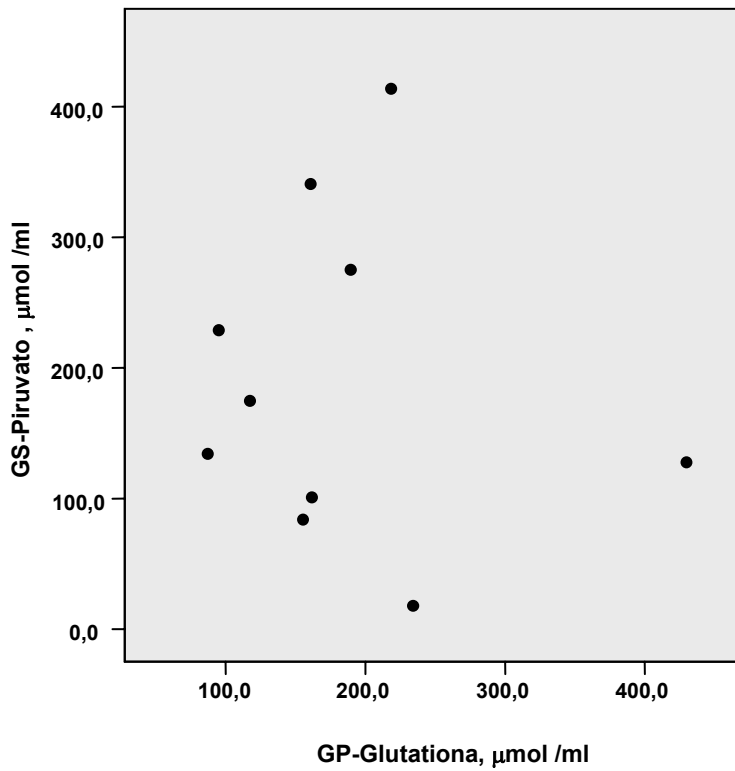


FIGURA 27 – Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T1, para a glutaciona.

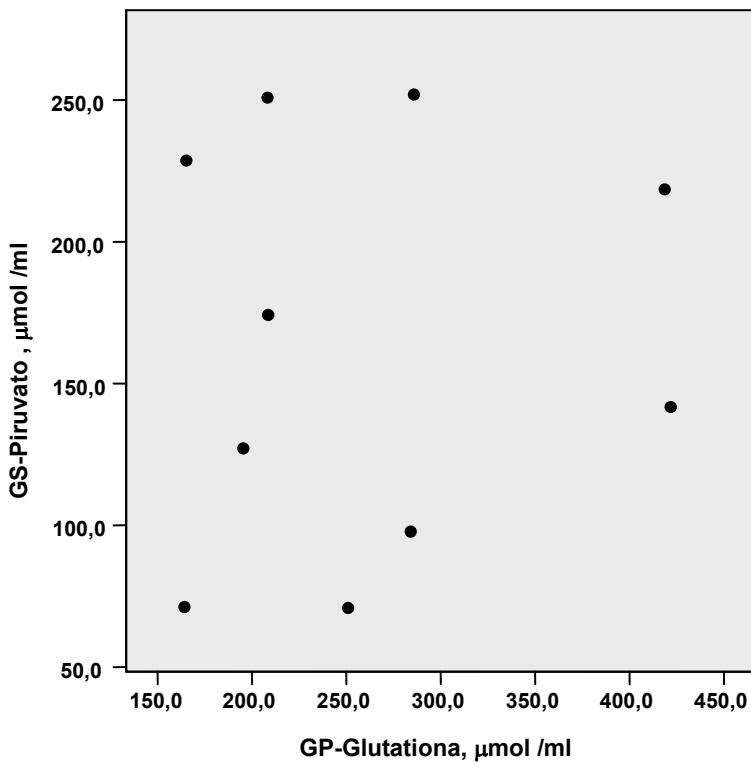


FIGURA 28 – Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T2, para a glutaciona.

4.9 Teste de correlação para o lactato

A correlação encontrada nos grupos em relação ao lactato (Tabela 8) foi alta no tempo T1, de forma significativa ($r= 0,68$; $p=0,02$) e alta em T2 ($r=0,61$; $p=0,07$). O diagrama de dispersão demonstra esta correlação na Figuras 26 e 27.

TABELA 8 - Correlação de Pearson entre os grupos GP e GS, para as concentrações sanguíneas de Lactato.

Marcador	Correlação	Tempo	r	p
Lactato	GP x GS	T1	0,68	0,02 *
	GP x GS	T2	0,61	0,07

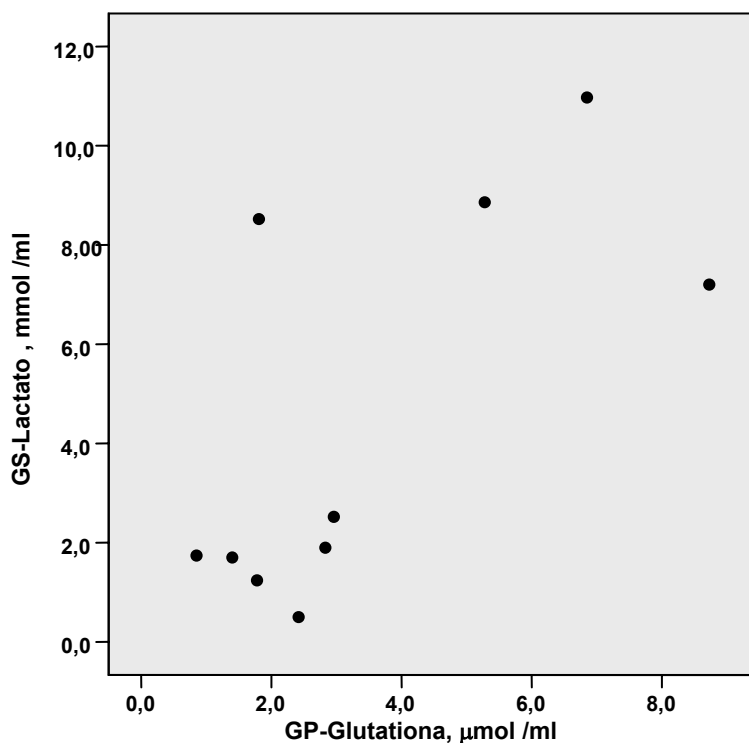


FIGURA 29 – Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T1, para o lactato.

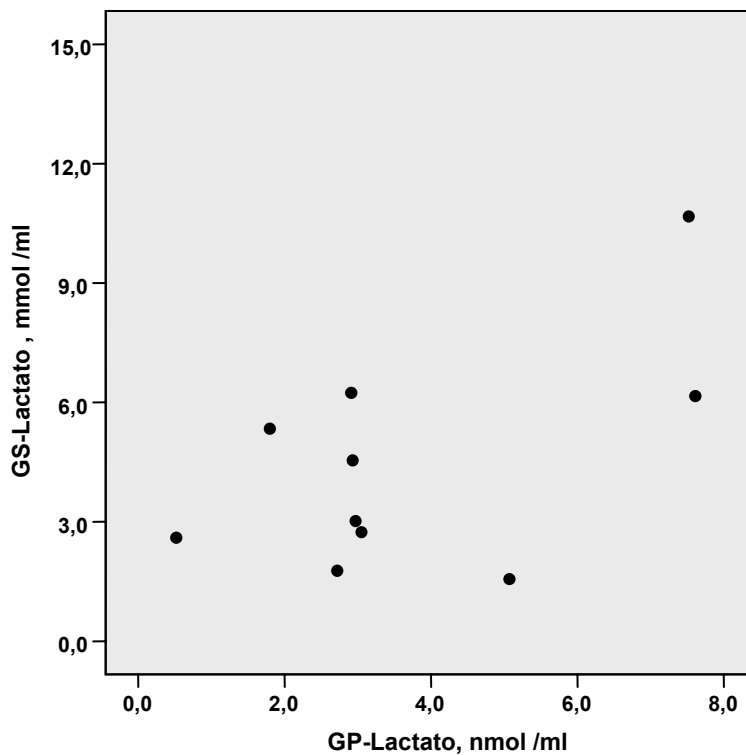


FIGURA 30 – Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T2, para o lactato.

4.10 Teste de correlação para o piruvato

O piruvato (Tabela 9) mostrou uma correlação muito alta, nos tempos observados, T1 ($r=0,75$) e T2 ($r=0,81$), sendo este achado considerado extremamente significativo, $p=0,01$ em T1 e $p=0,004$ em T2. Isto pode ser apreciado na Figura 28 e 29.

TABELA 9 - Correlação de Pearson entre os grupos GP e GS, para o Piruvato.

Marcador	Correlação	Tempo	r	p
Piruvato	GP x GS	T1	0,75	0,01*
	GP x GS	T2	0,81	0,004**

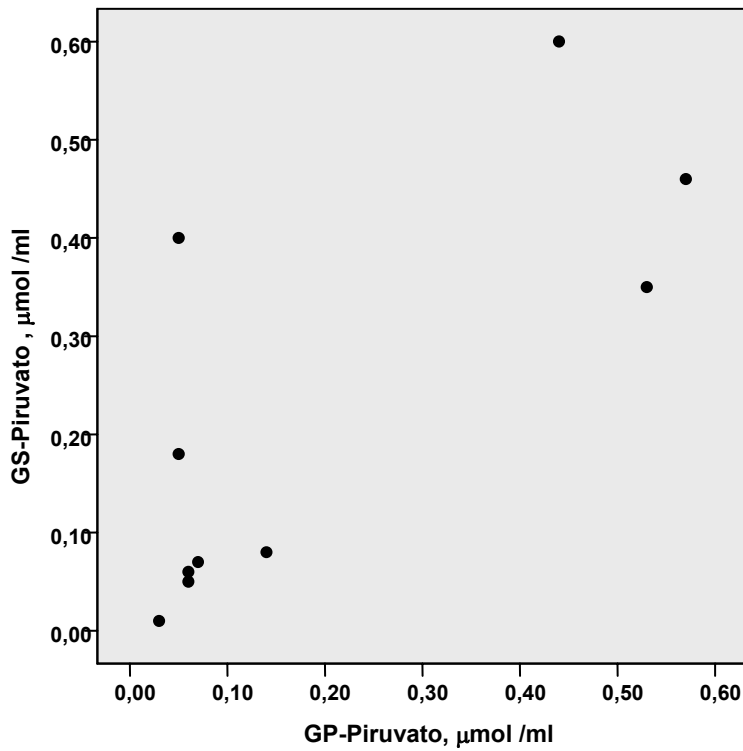


FIGURA 31 – Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T1, para o piruvato.

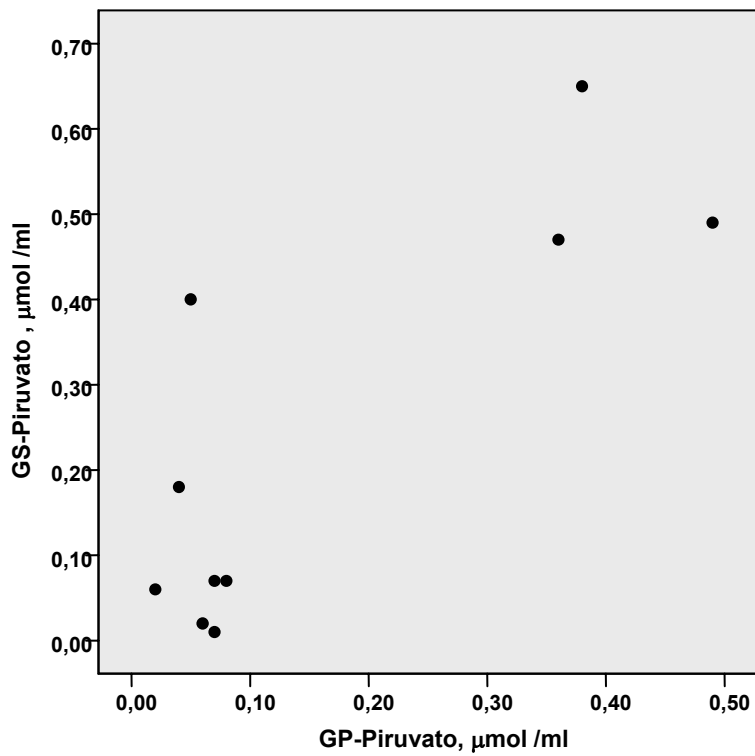


FIGURA 32 – Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T2, para o piruvato.

4.11 Teste de correlação para a relação lactato/ piruvato (L/P)

Ao realizar teste de correlação para o índice da relação entre o lactato e piruvato (L/P), foi evidenciada uma correlação alta, estatisticamente significativa, no tempo T1 ($r=0,83$; $p=0,003$). A correlação ao final do procedimento em T2, foi baixa ($r=0,28$; $p=0,43$).

TABELA 9 - Correlação de Pearson entre os grupos GP e GS, para a relação lactato/ piruvato (L/P).

Marcador	Correlação	Tempo	r	p
Relação L/P	GP x GS	T1	0,83	0,003*
	GP x GS	T2	0,28	0,43

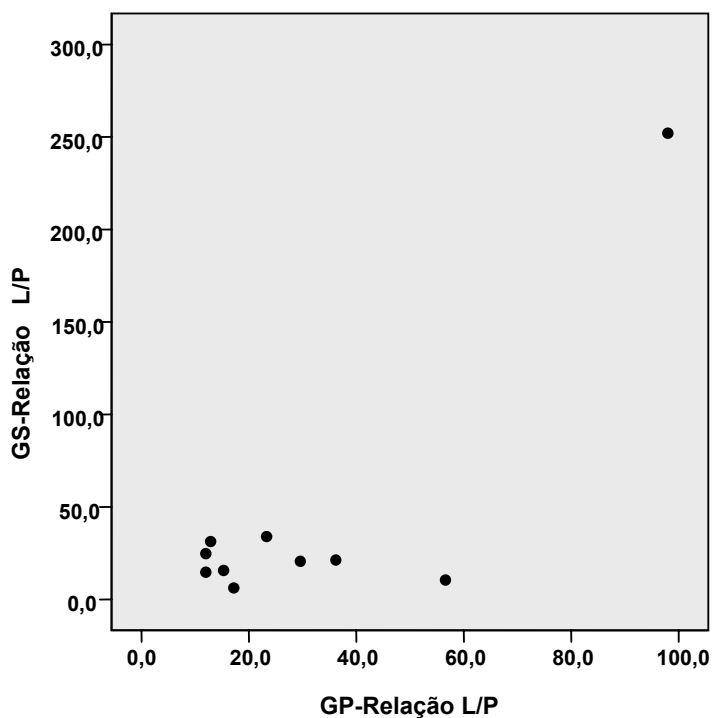


FIGURA 33 – Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T1, para a relação lactato/ piruvato (L/P).

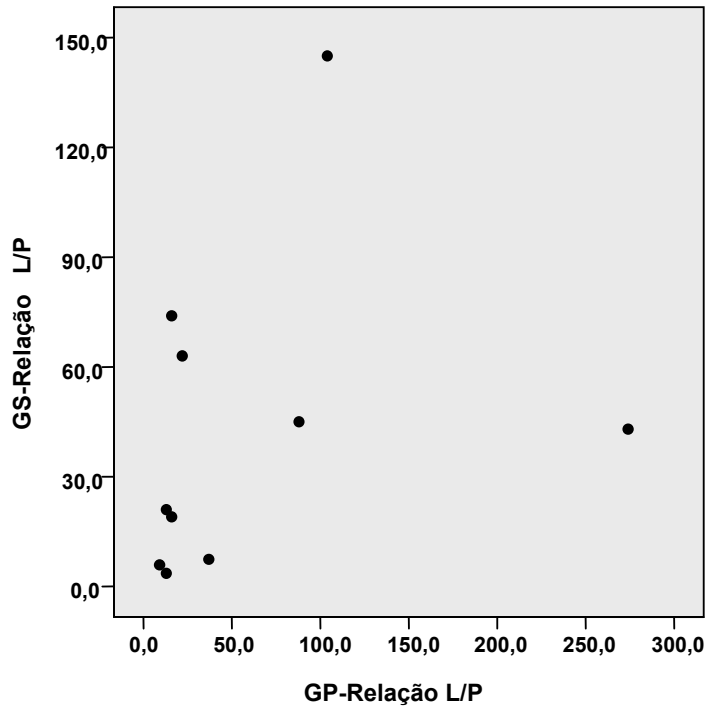


FIGURA 34 – Diagrama de dispersão, mostrando a correlação entre o GP e GS, no tempo observado T2, para a relação lactato/ piruvato (L/P).

5 DISCUSSÃO

A seleção dos pacientes do estudo em cardiopatias congênitas acianóticas, torna o grupo homogêneo no que se refere à fisiopatologia, evitando-se a interferência do estado hipóxico crônico das cardiopatias cianóticas nas concentrações dos marcadores observados, pois é de conhecimento que um fenômeno similar à lesão por reperfusão ocorre com o início da CEC em crianças portadoras de cardiopatias cianóticas, devido à re-oxigenação abrupta, depletando os estoques de antioxidantes endógenos (ALLEN, 1997).

A prevalência da comunicação interventricular (CIV), em metade dos casos estudados, vai de encontro com a literatura, por ser esta a cardiopatia mais comumente encontrada.

Sevoflurano e propofol são dois anestésicos comumente utilizados na prática da anestesia pediátrica e vêm tomando o lugar de técnicas que utilizam opióides em altas doses nos protocolos de anestesia para cirurgia cardíaca, buscando reduzir o tempo de intubação traqueal e a permanência em Unidade de Terapia Intensiva no pós-operatório (CHENG et al, 1996; CRAY et al, 2001).

A comparação do uso de duas técnicas anestésicas com mecanismos de ação distintos, como anestesia venosa total, utilizando propofol em infusão contínua, e a clássica anestesia balanceada com sevoflurano, ambas associadas à dose igual de opióide (sufentanil), proporciona a possibilidade de confrontar efeitos não anestésicos destas drogas, como por exemplo, durante as repercussões desencadeadas pela CEC em cirurgia para correção de cardiopatias congênitas.

Existe um consenso na literatura, que o anestésico venoso propofol e anestésicos inalatórios potentes como o sevoflurano possuem capacidade protetora contra as lesões determinadas por isquemia-reperfusão (ROSS et al,1999). No entanto os dois anestésicos têm mecanismos diferentes sobre o miocárdio isquêmico. O primeiro diminui a disfunção miocárdica pós-isquêmica, a área isquêmica e a degeneração histológica. Além disso, este anestésico venoso suprime a atividade neutrofílica, reduz os radicais livres e o influxo de cálcio (SAYIN et al, 2002), inibindo a permeabilidade mitocondrial transicional, uma alteração no poro da mitocôndria, que pode levar à apoptose e necrose (SZTARK et al,1995). Propofol tem estrutura semelhante à antioxidantes que possuem o grupo fenol, como a vitamina E, tendo sido sua propriedade varredora de radicais livres já bem

demonstrada (KAHRAMAN et al, 1997). Sua ação protetora, em situações de estresse oxidativo, através de modelos experimentais também foi reportada (YOUNG et al, 1997; NAVAPURKAR et al, 1998).

Inicialmente os mecanismos propostos para o efeito cardioprotetor dos anestésicos inalatórios consistiam em preservação da produção de ATP, redução do influxo de cálcio e inibição dos radicais livres (ROSS et al, 1999). De forma mais recente, a elucidação de mecanismos independentes de sua ação de vasodilatação coronariana (KAWAHITO et al, 2000) para os anestésicos como o sevoflurano, confirmou estudos anteriores com inalatórios, onde se mostrava que os inalatórios agem através da preservação de componentes intracelulares, como os canais de potássio dependentes do ATP (K_{ATP}) (AUCHAMPACH et al, 1992; SPEECHLY-DICK et al, 1995), os receptores da adenosina A1 (YAO et al, 1994) e a proteína cinase C (YANG et al, 1997). Como consequência destes eventos intracelulares, sevoflurano melhora a função contrátil pós-isquêmica, por mimetizar a isquemia pré-condicionante (IP) (NOVALIJA et al, 1999; KEVIN et al, 2003; ROUQUETTE et al, 1998). A IP é um fenômeno cardioprotetor, observado pela exposição do miocárdio a breves períodos de isquemia, induzindo maior tolerância a uma isquemia subsequente. Assim, a isquemia pré-condicionante utilizando um anestésico é denominada anestesia pré-condicionante (APC), e tem um papel aparentemente paradoxal, já que pequena quantidade de espécies reativas do oxigênio (ERO) precisa ser formada, agindo estas, como um segundo mensageiro, para desencadear a APC. Somado a isso, o sevoflurano possui propriedade varredora de radicais livres, diminui a ativação de neutrófilos (HU et al, 2003) e a adesão neutrofílica pós-isquêmica (HEINDL et al, 1999), além de alterar o metabolismo mitocondrial durante episódios de isquemia, levando a um menor aumento do NADH, com melhora da função metabólica e cardíaca, durante a reperfusão (RIESS et al, 1002).

Diversos estudos comparativos entre anestésicos inalatórios e venosos, objetivando verificar o efeito protetor dos anestésicos e buscando definir as vantagens de cada uma das técnicas anestésicas utilizadas, se encontram descritos na literatura, com resultados diversos e por vezes conflitantes.

Anestésicos halogenados, como o sevoflurano, mostraram maior proteção cardíaca contra isquemia miocárdica em um estudo comparativo com anestésicos venosos (COPE et al, 1997). A diminuição da área isquêmica infartada, com o uso

do sevoflurano, também foi demonstrada em estudos experimentais (TOLLER et al, 1999; HEINDL et al, 1998). Belhomme et al. (1999) reportaram que o breve pré-tratamento com anestésico inalatório, diminuiu a liberação de enzimas cardíacas em pacientes submetidos à circulação extracorpórea. Em estudos subseqüentes (DE HERT et al. 2002; 2005; WARLTIER et al, 2002), melhores resultados em cirurgia cardíaca foram obtidos com anestésicos voláteis em relação ao propofol, principalmente quando o anestésico inalatório foi utilizado durante todo o procedimento. Em crianças submetidas à cirurgia cardíaca, (MALAGON et al, 2005) não observaram diferença significativa em relação à cardioproteção, quando comparado sevoflurano e propofol.

No presente estudo, não foi observado aumento do marcador de estresse oxidativo utilizado, TBARS, durante o decorrer do procedimento e com a instituição da circulação extracorpórea, que é um modelo de isquemia-reperfusão. Em nenhum dos dois grupos, a concentração plasmática de malondialdeído, mensurada através das Substâncias Reagentes do Ácido Tiobarbitúrico, elevou-se significativamente. Apesar da concentração plasmática de TBARS no grupo de pacientes que recebeu propofol como anestésico, ter sido menor que a concentração do grupo sevoflurano, esta diferença não foi significativa. Esse dado contribui para se acreditar que nas condições em que transcorreram as correções cirúrgicas, com os tempos utilizados de circulação extracorpórea e com as duas técnicas anestésicas realizadas, não houve condição favorável ao desenvolvimento de estresse oxidativo, mensurado através do MDA.

Investigação de efeitos antioxidantes destes anestésicos em cirurgia para correção de malformações cardíacas congênitas é muito relevante e deve ser considerado, devido à grande quantidade de complicações no pós-operatório, relacionadas a lesões por isquemia-reperfusão (CHRISTEN et al, 2005). De especial importância, são a ocorrência de disfunção contrátil transitória pós-isquêmica (*stunning heart*) e as arritmias de reperfusão (KEVIN et al, 2005).

Diferentemente dos anestésicos inalatórios, o propofol apresenta poucas evidências de proteção no que se refere à disfunção contrátil (COETZEE et al, 1993; ROSS et al, 1999). A dificuldade de se estudar os efeitos dos anestésicos *in vivo*, principalmente em ensaios clínicos, passa pela ausência de comparação com um grupo controle não anestesiado, em contraste com estudos que utilizam modelos de fibra cardíaca isolados, que não requerem anestesia basal. Em estudo recente

realizado por Ko (KO et al,), o propofol protegeu a função ventricular após isquemia global, em modelo de fibra cardíaca isolada.

A glutatona é um antioxidante com ação protetora contra a peroxidação lipídica, diminuindo a concentração intracelular de NADH (RIESS et al, 1002). Suas concentrações plasmáticas apresentaram comportamentos opostos nos dois grupos. O GP mostrou um aumento da concentração média durante o transcorrer das cirurgias. Seus valores médios, em $\mu\text{mol/ml}$, aumentaram de $166,76 \pm 71,94$, em T0, para $184,94 \pm 98,73$, em T1 e $210,23 \pm 100,64$, em T2 , o que representa um aumento de 20%. Ao contrário do GS, onde se evidenciou uma diminuição de $219,75 \pm 129,86$, encontrada inicialmente, para $183,24 \pm 107,56$, em T2 (16%). Embora esta diferença não tenha sido considerada significativa, do ponto de vista estatístico, esse achado pode estimular estudos futuros com uma amostra maior de pacientes, juntamente com a associação de um seguimento da morbidade e mortalidade pós-operatória.

Em modelo experimental animal, a concentração de enzimas antioxidantes circulantes, como a Glutaciona Peroxidase (GPX), aumentou significativamente durante exposição ao propofol e o mesmo não aconteceu quando foi usado sevoflurano (ALLAOUCHICHE et al, 2001). Em outros estudos a atividade antioxidante do propofol foi ressaltada. Em tecido cardíaco animal, propofol atenuou a peroxidação lipídica induzida por isquemia-reperfusão (XIA et al, 2003; 2004; KOKITA et al, 1998). Propofol, quando administrado em doses acima de $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, atenuou significativamente as concentrações de malondialdeído (MDA), em cirurgia cardíaca (SAYIN et al, 2002).

Alterações de natureza imunológica e humoral estão implicadas na resposta pro - inflamatória desencadeada pela CEC em cirurgia cardíaca (JANSEN et al, 1992; BUTLER et al, 1992 ; STEINBERG et al, 1993 ; KALFIN et al, 1993). Esta resposta pro - inflamatória por sua vez é conseqüência do estresse cirúrgico-anestésico (BRIX-CHRISTENSEN et al, 1998) e da utilização de CEC, estando em grande parte associado à ocorrência de isquemia-reperfusão.

A possibilidade dos anestésicos possuírem efeitos sobre o sistema imunológico, vem sendo discutida desde 1916 (GAYLORD). Apesar do exato mecanismo envolvido não estar claro, os anestésicos podem mudar o sistema de defesa do organismo, por indiretamente modificar a resposta neurohormonal. Quando comparado em um estudo, anestesia inalatória com sevoflurano e anestesia

venosa com propofol, nenhuma técnica foi capaz de modificar a resposta inflamatória à isquemia-reperfusão durante a CEC (EL AZAB et al, 2002).

A perfusão tecidual encontra-se sob risco durante a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Alterações do fluxo na microcirculação, conduzem a uma diminuição da disponibilidade de oxigênio, prejudicando o metabolismo oxidativo e induzindo a produção de lactato no lugar do piruvato (LUCHETTE et al, 1998).

Muitas evidências sugerem que episódios de hipoperfusão e alteração na oxigenação tecidual, durante a CEC, são relativamente comuns, apesar de bem tolerados (TAKALA et al, 1996).

Quando descrita pela primeira vez, a medida sérica do lactato por Gaglio em 1886, necessitava de 100 a 200 ml de sangue e o processo levava vários dias para ser completado, impossibilitando seu uso para decisões terapêuticas que precisavam ser imediatas. Em 1964, BRODER e WEIL foram os primeiros a usar o método de espectrofotometria para mensurá-lo, diminuindo substancialmente o tempo necessário. Atualmente, o lactato arterial sanguíneo é amplamente utilizado como marcador de instabilidade hemodinâmica e como monitorização do metabolismo do oxigênio tecidual, e sua mensuração é feita de maneira rápida, fácil e relativamente não invasiva, precisando de quantidades mínimas de sangue e demorando menos que dois minutos, quando processado em analisadores de gases. Uma concentração sanguínea de lactato maior que 3 mmol/L, durante a circulação extracorpórea, tem uma ótima sensibilidade (82%) e especificidade (80%) para mortalidade (MUNOZ et al, 2000).

A hiperlactacemia, pode inclusive, na presença de estabilidade hemodinâmica, indicar um estado oculto de hipoperfusão (CROW et al, 2000; BLOW et al, 1999).

Como durante a CEC, o débito cardíaco é mantido pelo fluxo da bomba propulsora, mudanças nas pressões de monitorização, podem não refletir a perfusão tecidual e o balanço entre oferta e consumo de oxigênio, tornando extremamente útil o seguimento com marcadores do metabolismo, a exemplo do lactato.

O período da CEC corresponde aos valores de lactato encontrados mais elevados (MUNOZ et al, 2000; DUKE et al, 1997), podendo sofrer influência de alteração do fluxo sanguíneo entre os órgãos, da concentração de glicose, do uso de catecolaminas e de soluções de Ringer lactato. O uso de solução salina isenta de glicose e ringer lactato, para manutenção da volemia durante o procedimento,

contribui para a validade da concentração de lactato como monitorização da perfusão.

No atual estudo, a concentração sanguínea do lactato não aumentou significativamente ao longo da cirurgia, em relação aos valores iniciais, observando-se durante a CEC (T1), uma média da concentração sanguínea menor que 4 mmol/L ($3,49 \pm 2,60$), no grupo GP e maior que 4 mmol/L no GS ($4,51 \pm 3,90$).

Este fato tem importância clínica levando-se em consideração que um valor de lactato sérico maior que 4.2 mmol/L, tem um valor preditivo positivo de 100% e um valor preditivo negativo de 97% para óbito no pós-operatório (SIEGEL et al, 1996). A concentração sanguínea de lactato inicialmente elevada após cirurgia cardíaca tem valor preditivo sobre as complicações pós-operatórias e o desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos (SHIME et al, 2001).

Ao se realizar a correlação de Pearson para os diversos marcadores, encontrou-se uma forte correlação entre os grupos para as concentrações de lactato piruvato e da relação lactato-piruvato (L/P), indicando que os dois grupos apresentaram comportamentos semelhantes, no que se refere à produção destes marcadores em resposta ao estresse metabólico.

Os fatores que influenciam a incidência, a severidade e a recuperação da resposta metabólica e oxidativa que surge em decorrência da cirurgia cardíaca e da CEC, na verdade são vários outros além da técnica anestésica. A extensão do trauma cirúrgico, a perda sanguínea ou a transfusão, a hipotermia e instabilidade hemodinâmica perioperatória, além do tempo e de alterações relacionadas à extracorpórea estão envolvidos em um desfecho positivo ou não, em menor ou maior grau (KEVIN ET AL, 2005). No entanto, cada vez mais está bem estabelecido que os anestésicos possuem efeitos protetores e imunomoduladores, o que torna necessário o estudo destas propriedades, principalmente em razão do uso da CEC, visando um potencial terapêutico futuro. Este benefício não está limitado ao paciente submetido à cirurgia cardíaca, já que pacientes com sistema cardiovascular comprometido experimentam episódios de isquemia-reperfusão durante cirurgia não cardíaca.

Ambas as técnicas anestésicas investigadas neste estudo, foram administradas seguramente, não havendo aumento de substratos do estresse metabólico e oxidativo, durante a correção cirúrgica de cardiopatias congênitas em crianças acianóticas.

6 CONCLUSÃO

6.1 A técnica anestésica venosa total, utilizando propofol, não diferiu da técnica de anestesia balanceada, utilizando sevoflurano, no que diz respeito à peroxidação lipídica e estresse oxidativo, à luz das concentrações plasmáticas de TBARS e Glutathione, durante correção cirúrgica de cardiopatias congênitas.

6.2 Não houve elevação significativa durante o ato cirúrgico nas concentrações sanguíneas de lactato e piruvato intra ou entre os grupos estudados, sugerindo metabolismo glicêmico semelhante sob o uso de um ou outro tipo de procedimento anestésico.

REFERÊNCIAS

AARTS, L.; VAN DER HEE, R.; DEKKER, I.; DE JONG, J.; LANGEMEIJER, H.; BAST, A. The widely used anesthetic agent propofol can replace alpha-tocoferol as na antioxidant. **FEBS Lett.**, v. 357, n. 1, p. 83-85, 1995.

ALDEMIR, O.; CELEBI, H.; CEVIK, C.; DUZGUN, E. The effects of propofol on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. **Acta Anesthesiol. Scand.**, v. 45, n. 10, p. 1221-1225, 2001.

ALLAOUCHICHE, B.; DEBON, R.; GOUDABLE, J.; CHASSARD, D.; DUFL, F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. **Anesth. Analg.**, v. 93, p. 981-985, 2001.

ALLEN, B. S.; RAHMAN, S.; ILBAWI, M. N.; KRONON, M.; BOLLING, K. S.; HALLDORSSON, A. O.; FEINBERG, H. L. Detrimental effects of cardiopulmonary bypass in cyanotic infants: preventing the reoxygenation injury. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 64, n. 5, p. 1381-1387, 1997.

ANAND, K. J.; HANSEN, D. D.; HICKEY, P. R. Hormona-metabolic stress response in neonates undergoing cardiac surgery. **Anesthesiology**, v. 73, n. 4, p. 661-770, 1990.

ANAND, K. J.; HICKEY, P. R. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. **N. Engl. J. Med.**, v. 326, p. 1-9, 1992.

ANSLEY, D. M.; LEE, J. U.; GODIN, V. D. Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. **Can. J. Anaesth.**, v. 45, p. 233-239, 1998.

ANSLEY, D. M.; SUN, J.; VISSER, W. A. High dose propofol enhances red cell antioxidant capacity during CPB in humans. **Can. J. Anaesth.**, v. 46, p. 641-648, 1999.

ATIK, F. A. Monitorização hemodinâmica em cirurgia cardíaca pediátrica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 82, n. 2, p. 199-208, 2004.

AUCHAMPACH, J.A.; GROVER, G.J.; GROSS, G.J.: Blockade of ischaemic preconditioning in dogs by the novel ATP dependent potassium channel antagonist sodium 5-hydroxydecanoate. **Cardiovasc. Res.**, v. 26, p. 54-62, 1992.

AZAKIE, T.; MERKLINGER, S. L.; MCCRINDLE, B.; VAN ARSDELL, G. S.; LEE, K. J.; BENSON, L. N.; COLES, J. G.; WILLIAMS, W. G. Evolving strategies and improving outcomes of the modified norwood procedure: a 10-year single-institution experience. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 72, n. 4, p. 1349-1353, 2001.

BALLMER, P. E.; REINHART, W. H.; JORDAN, P.; BUHLER, E.; MOSER, U. K.; GEY, K. F. Depletion of plasma vitamin C but not of vitamin E in response to cardiac operations. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 108, p. 311-320, 1994.

BARTA, E.; PECHAN, I.; CORNAK, V.; LUKNAROVA, O.; RENDEKOVA, V.; VERCHOVODKO, P. Protective effect of alpha-tocopherol and L-ascorbic acid against the ischemic-reperfusion injury in patients during open-heart surgery. **Bratisl Lek Listy.**, v. 92, n. 3-4, p.174–183, 1991.

BECKMAN, J. S.; KOPPENOL, W. H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: The good, the bad, and ugly. **Am. J. Physiol.**, v. 271, p. 1424-1437, 1996.

BELHOMME, D.; PEYNET, J.; LOUZY, M.; LAUNAY, J. M.; KITAKAZE, M.; MENASCHÉ, P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. **Circulation**, v. 100, n. 19 suppl., p. II1340-1344, 1999.

BELHOMME, D.; PEYNET, J.; LOUZY, M.; LAUNAY, J. M.; KITAKAZE, M.; BUTLER, J. ; CHONG, G. L. ; BAIGRIE, R. J. ; PILLAI, R.; WESTABY, S.; ROCKER, G. M. Cytokine response to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 53, n. 5, p. 833-838, 1992.

BENZING, G.; FRANCIS, P. D.; KAPLAN, S. Glucose and insulin changes in infants and children undergoing hypothermic open-heart surgery. **Am. J. Cardiol.**, v. 52, p. 133-136, 1983.

BLOW, O.; MAGLIORE, L.; CLARIDGE, J.A; BUTLER, K.; YOUNG, J.S.The golden hour and the silver day:detection and correction of occult hipoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. **J. Trauma.**, v. 47, p.964-969,1999.

BOLLI, R. Mechanism of myocardial “stunning.” **Circulation**, v. 82, p. 723-738, 1990.

BONE, C. R. Towards a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. **Crit. Care Med.**, v. 24, p.163–172,1996.

BRIX-CHRISTENSEN, V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. **Acta Anesthesiol. Scand.**, v. 45, p. 671-679, 2001.

BRIX-CHRISTENSEN, V. ; TONNESEN, E. ; SORENSEN, I. J. ; BILFINGER, T. V.; SANCHEZ, R. G.; STEFANO, G. B. Effect of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 42, n. 1, p. 63-70, 1998.

BRODER, G.; WEIL, M. H. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. **Science**, v. 1342, p. 1457-1459, 1964.

BRYSON, H. M.; FULTON, B. R.; FAULDS, D. Propofol: an update of its use in anaesthesia and conscious sedation. **Drugs**, v. 50, p. 513-559, 1995.

CHANCE, B.; SIES, H.; BOVERS, A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. **Physiol. Rev.**, v. 59, n. 3, p. 527-605, 1979.

CHARPIE, J. R.; DEKEON, M. K.; GOLDBERG, C. S.; MOSCA, R. S.; BOVE, E. L.; KULIK, T. J. Serial blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital heart disease: an early indicator of morbidity and mortality. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 120, p. 73-80, 2000.

CHEIFETZ, I. M.; KERN, F. H.; SCHULMAN, S. R.; GREELEY, W. J.; UNGERLEIDER, R. M.; MELIONES, J. N. Serum lactates correlate with mortality after operations for complex congenital heart disease. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 64, p. 735-738, 1997.

CHENG, D. C. H.; KARSKI, J.; PENISTON, C.; ASOKUMAR, B.; RAVEENDRAN, G.; CARROLL, J.; NIERENBERG, H.; ROGER, S.; MICKLE, D.; TONG, J.; ZELOVITSKY, J.; DAVID, T.; SANDLER, A. Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: A prospective randomized controlled trial. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 112, p. 755-764, 1996.

CHENG, D. C. H.; KARSKI, J.; PENISTON, C.; RAVEENDRAN, G.; ASOKUMAR, B.; CARROLL, J.; DAVID, T.; SANDLER, A. Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use: A prospective randomized controlled trial. **Anesthesiology**, v. 85, p. 1300-1310, 1996.

CHEUNG, P. Y.; CHUI, N.; JOFFE, A. R. Postoperative lactate concentrations predict the outcome of infants aged 6 weeks or less after intracardiac surgery: a cohort follow-up to 18 months. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 130, p. 837-843, 2005.

CHIRICO, S. High performance liquid chromatography-based thiobarbituric acid tests. **Methods in enzymology**, v.233, p. 314-318, 1994.

CHRISTEN, S.; FINCKH, B.; LYKKESFELDT, J.; GESSLER, P.; FRESE-SCHAPER, M.; NIELSEN, P.; SCHMID, E. R.; SCHMITT, B. Oxidative stress precedes peak systemic inflammatory response in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. **Free Rad. Biol. Med.**, v. 38, n. 10, p. 1323-1332, 2005.

COETZEE, A.; BRITS, W.; GENADE, S.; LOCHNER, A. Halothane does have protective properties in the isolated ischemic rat heart. **Anesth. Analg.**, v. 73, p. 711-719, 1991.

COETZEE, A.; SKEIN, W.; GENADE, S.; LOCHNER, A. Enflurane and isoflurane reduce reperfusion dysfunction in the isolated rat heart. **Anesth. Analg.** 1993; 76: 602-8.

COPE, D.K.; IMPASTATO, W.K.; COHEN, M.V.; DOWNEY, J.M. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. **Anesthesiology**, v. 86, p. 699-709, 1997.

COURNAND, A.; RILEY, R. L.; BRADLEY, S. E. Studies of circulation in clinical shock. **Surgery**, v. 13, p. 964-995, 1943.

CRAY, S.H.; HOLTBY, H.M.; KARTHA, V.M. Early tracheal extubation after paediatric cardiac surgery: the use of propofol to supplement low-dose opioid anaesthesia. **Paediatr. Anaesth.**, v. 11, p. 465-471, 2001.

CROW, A.C.; YOUNG, J.S.; KAHLER, D.M.; CLARIDGE, J.A.; CHRZANOWSKI, D.S.; POMPHREY, M. Ocult hipoperfusion is associated with increased morbidity in patients undergoing early femur fracture fixation. **J Trauma.**, v. 48, p.260-267, 2000.

CURELLO, S.; CECONI, C.; DE GLUILI, F.; PANZALI, A. F.; MILANESI, B.; CALARCO, M.; PARDINI, A.; MARZOLLO, P.; ALFIERI, O.; MESSINEO, F.; FERRARI, R. Oxidative stress during reperfusion of human hearts: Potential sources of oxygen free radicals. **Cardiovasc Res.**, v. 29, n. 1, p. 118 -125,1995.

DAS, A.M.; HARRIS, D.A.Regulation of the mitochondrial ATP syntethase in intact rat cardiomyocytes.**Biochem.J.**, v. 266, p.355-361,1990.

DE HERT, S. G.; VAN DER LINDEN, P. D.; CROMHEECKE, S.; MEEUS, R.; NELIS, A.; VAN REETH, V.; TEN BROECKE, P. W.; DE BLIER, I. G.; STOCKMAN, B. A. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. **Anesthesiology**, v. 101, n. 2, p. 299-310, 2004.

DE HERT, S. G. ; TEN BROECKE, P. W. ; MERTENS, E. ; VAN SOMMEREN, E. W.; DE BLIER, I. G.; STOCKMAN, B. A.; RODRIGUS, I. E. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. **Anesthesiology**, v. 97, n. 1, p. 42-49, 2002.

DE HERT, S. G.; TURANI, F.; MATHUR, S.; STOWE, D. F. Cardioprotection with volatile anesthetic: mechanism and clinical implications. **Anesth. Analg.**, v. 100, p. 1584-1593, 2005.

DE LA CRUZ, J. P.; SEDENO, G.; CARMONA, J. A.; SANCHEZ DE LA CUESTA, F. The in vivo effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. **Anesth. Analg.**, v. 87, p. 1141-1146, 1998.

DE LA CRUZ, J.; ZANCA, A.; CARMONA, J. A.; DE LA CUESTA, F. S. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. **Anesth. Analg.**, v. 89, n. 4, p.1050-1055, 1999.

DUKE, T.; BUTT, W.; SOUTH, M.; KARL, T. R. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 114, p. 1042-1052, 1997.

EL AZAB, S. R.; ROSSEEL, P. M. J.; DE LANGE, J. J.; VAN WIJK, E. M.; VAN STRIK, R.; CHEFFER, G.J. Effect of VIMA with sevoflurane versus TIVA with propofol or midazolam-sufentanil on the cytokine response during CABG surgery. **Eur. Acad. Anaesthesiol.**, v. 19, n.4, p. 276-282, 2002.

EL HABBAL, M. H.; CARTER, H.; SMITH, L. J.; ELIOTT, M.; STROBEL, S. Neutrophil activation in paediatric extracorporeal circuits: effect of circulation and temperature variation. **Cardiovasc. Res.**, v. 29, p. 102-107, 1995.

ERIKSSON, O.; POLLESELLO, P.; SARIS, N. E. Inhibition of lipid peroxidation in isolated rat liver mitochondria by the general anesthetic propofol. **Biochem. Pharmacol.**, v. 44, n. 2, p. 391-393, 1992.

EVELO, C. T. A.; COORT, S. L. M.; JANSEN, N. J. G.; VAZQUEZ-JIMENEZ, J. F.; SEGHAYE, M-C. High oxygen treatment during preparation of children for open-heart surgery leads to a decrease in total antioxidant capacity. **Crit Care**, v. 5, suppl. B, p.15, 2001.

FRIDOVICHI, I. Superoxide dismutases. **Methods Enzymol.**, v. 58, p. 61-97, 1986.

GAYLORD, H. R.; SIMPSON, B. T. Effect of certain anaesthetics and loss of blood upon growth of transplanted mouse cancer. **J. Cancer Res.**, v. 1, p. 379, 1916.

GREEN, T. R.; BENNET, S. R.; NELSON, V. M. Specificity and properties of propofol as na antioxidant free radical scavenger. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 129, p. 163-169, 1994.

GRISHAM, M. B. Role of reactive oxygen metabolites in inflammatory bowel disease. **Curr. Opin. Gastroenterol.**, v. 9, p. 971-980, 1993.

GRUBER, E. M.; LAUSSEN, P. C.; CASTA, A.; ANDREW, Z.; ZURAKOWSKI, D.; REID, R.; ODEGARD, K. C.; CHAKRAVORTI, S.; DAVIS, P. J.; MCGOWAN Jr., F. X.; HICKEY, P. R.; HANSEN, D. D. Stress Response in infants undergoing cardiac surgery: a randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusion, and fentanyl-midazolam infusion. **Anesth. Analg.**, v. 92, n. 4, p. 882-890, 2001.

HAIJACKL, M.; BIRNBAUM, J.; REDLIN, M.; SCHMUTZLER, M.; WALDENBERGER, F.; LOCHS, H.; KONERTZ, W.; KOX, W. Splanchnic oxygen transport and lactate metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass in humans. **Anesth. Analg.**, v. 86, n. 1, p. 22-27, 1998.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. C.; CROSS, C. E. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? **J. Lab. Clin. Med.**, v. 119, n. 6, p. 598-620, 1992.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. 2. ed. Oxford: Clarenton Press, 1989.

HALM, M. A. Acute gastrointestinal complications after cardiac surgery. **Am. J. Crit. Care**, v. 5, p.109-118, 1996.

HAMMER, S.; LOEFF, M.; REICHENSPURNER, H.; DAEBRITZ, S.; TIETE, A.; KOZLIK-FELDMANN, R.; REICHART, B.; NETZ, H. Effect of cardiopulmonary

bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. **Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 49, n. 6, p. 349-354, 2001.

HAMMOND, B.; HESS, M. L. The oxygen free radical system: potential mediator of myocardial injury. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 6, p. 215-220, 1985.

HANS, P.; DEBY-DUPONT, G. Effect of propofol on in vitro lipid peroxidation induced by different free radical generating system: a comparison with vitamin e. **Eur. J. Neurosurg. Anesthesiol.**, v. 8, p. 154-158, 1996.

HATHERILL, M.; SAJJANHAR, T.; TIBBY, S. M.; CHAMPIION, M. P.; ANDERSON, D.; MARSH, M. J.; MURDOCH, I. A. Serum lactate as a predictor of mortality after pediatric cardiac surgery. **Arch. Dis. Child**, v. 77, p. 235-238, 1997.

HEARSE, D. J.; BOLLI, R. Reperfusion induced injury: Manifestations, mechanisms, and clinical relevance. **Cardiovasc. Res.**, v. 26, p. 101-108, 1992.

HEINDL B, BECKER BF, ZAHLER S, CONZEN PF. Volatile anaesthetics reduce adhesion of blood platelets under low-flow conditions in the coronary system of isolated guinea pig hearts. **Acta Anaesthesiol Scand** 1998; 42: 995–1003

HEINDL, B.; REICHLER, F. M.; ZAHLER, S.; CONZEN, P. F.; BECKER, B. F. Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischaemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. **Anesthesiology**, v. 91, p. 521-530, 1999.

HU, G.; VASILIAUSKAS, T.; SALEM, M.R.; RHONE, D. P.; CRYSTAL, G. J. Neutrophils Pretreated with Volatile Anesthetics Lose Ability to Cause Cardiac Dysfunction. **Anesthesiology**, v. 98, n 3, p. 712-718, 2003.

INOUE, S.; KURO, M.; FURUYA, H. What factors are associated with hyperlactatemia after cardiac surgery characterized by well-maintained oxygen delivery and a normal postoperative course? A retrospective study. **Eur. Acad. Anaesthesiol.**, v. 18, n. 9, p. 576-584, 2001.

JANSEN, N. J. G.; VAN OEVEREN, W.; GU, Y. J.; VAN VLIET, M. H.; EIJSMAN, L.; WILDEVUUR, C. R. Endotoxine release and tumour necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 54, n. 4, p. 744-748, 1992.

KAHRAMAN, S.; DEMIRYUREK, A. Propofol is a peroxynitrite scavenger. **Anesth. Analg.**, v. 84, p. 1127-1129, 1997.

KAHRAMAN, S.; KILINÇ, K.; DAL, D.; ERDEM, K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury. **Br. J. Anaesth.**, v. 78, p. 279-281, 1997.

KALFIN, R. E. ; ENGELMAN, R. M.; ROUSOU, J. A.; FLACK, J. E.; DEATON, D. W.; KREUTZER, D. L.; DAS, D. K. Induction of interleukine-8 expression during cardiopulmonary bypass. **Circulation**, v. 88, n. 5 pt. 2, p. II401-406, 1993.

KANAYA, N.; KOBAYASHI, I.; NAKAYAMA, M.; FUJITA, S.; NAMIKI, A. ATP sparing effect of isoflurane during ischaemia and reperfusion of the canine heart. **Br. J. Anaesth.**, 1995; 74:563-8.

KAWAHITO, K.; KOBAYASHI, E.; OHMORI, M.; HARADA, K.; KITO, Y.; FUJIMURA, A.; FUSE, K. Enhanced responsiveness of circulatory neutrophils after cardiopulmonary bypass: increased aggregability and superoxide producing capacity. **Artif. Organs**, v. 24, n. 1, p. 37-42, 2000.

KEVIN, L.G.; NOVALIJA, E.; RIESS, M.L.; CAMARA, A.K.; RHODES, S.S.; STOWE, D.F. Sevoflurane exposure generates superoxide but leads to decreased superoxide during ischemia and reperfusion in isolated hearts. **Anesth. Analg.**, v. 96, n. 4, p. 949-955, 2003.

KEVIN, L. G.; NOVALIJA, E.; STOWE, D. F. Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: The Relevance to anesthesia practice. **Anesth. Analg.**, v. 101, n. 5, p. 1275-1287, 2005.

KHARAZMI, A.; ANDERSEN, L. W.; BAEK, L.; VALERIUS, N. H.; LAUB, M.; RASMUSSEN, J. P. Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 98, p. 381-385, 1989.

KIRKLIN, J. K.; WESTABY, S.; BLACKSTONE, E.H. Complement and the damaging effect of cardiopulmonary bypass. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 86, p.845-857, 1983.

KOH, T. W.; CARR-WHITE, G. S.; DE SOUZA, A. C.; FERDINAND, F. D.; HOOPER, J.; KEMP, M.; GIBSON, D. G.; PEPPER, J. R. Intraoperative cardiac troponin T release and lactate metabolism during coronary artery surgery: comparison of

beating heart with conventional coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. **Heart**, v. 81, p. 495-500, 1999.

KOKITA, N.; HARA, A. Propofol attenuates Hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. **Anesthesiology**, v. 84, p.117-127, 1996.

KOKITA, N.; HARA, A.; ABIKO, Y.; ARAKAWA, J.; HASHIZUME, H, H.; NAMIKI, A. Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts. **Anesth. Analg.**, v. 86, p. 252, 1998.

LAFHEY, J. G.; BOYLAN, J. F.; CHENG, D. C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. **Anesthesiology**, v. 97, p. 215 - 252, 2002.

LEVY, B.; SADOUNE, L.; GELOT, A. M.; BOLLAERT, P.; NABET, P.; LARCAN, A. Evaluation of lactate/pyruvate and arterial ketones body ratios in the course of catecholamine-treated septic shock. **Crit. Care Med.**, v. 28, p. 114-119, 2000.

LEWIS, R. C.; DURAL, A. M.; ILIFF, A. Standards for basal metabolism in normal infants. **J. Pediatr.**, v. 23, p. 1-18, 1943.

LI, X.Y.; McCAY, P.; ZUGHAI, M.; JEROUDI, M.; TRIANA, J. F.; BOLLI, R. Demonstration of free radical generation in the "stunned" myocardium in the conscious dog and identification of major differences between conscious and open-chest dog. **J. Clin. Invest.**, v. 92, p. 1025 -1041,1992.

LITWAK, R. S.; GIANNELLI, J. J. Open intracardiac operations employing extracorporeal circulation. In: LITWAK, R. S.; JURADO, R. A. **Care of the cardiac surgical patient**, Norwalk: Appleton-Century-Crofts, 1982.

LUCHETTE, F.A.; FRIEND L.A.; BROWN, C.C.,UPPUTURI, R.K; JAMES, J.H.Skeletal muscle Na⁺,K⁺-ATPase activity as a cause of increased lactate production after hemorrhagic shock. **The Journal of Trauma:Injury , infection and critical care**, v.44, p796-803, 1998.

LUNEC, J. Oxygen radicals: their measurement in vitro. **Anal Proc.**,v. 26, p. 130-131, 1989.

MALAGON, I.; HOGENBIRK, K.; VAN PELT, J.; HAZEKAMP, M. G.; BOVILL, J. G. Effect of three different anaesthetic agents on the postoperative production of cardiac troponin T in paediatric cardiac surgery. **Br. J. Anaesth.**, v. 94, p. 805–809, 2005.

MATHUR S, FARHANGKHGOEE P, KARMAZYN M. Cardioprotective effects of propofol and sevoflurane in ischemic and reperfused rat hearts. Role of K_{ATP} channels and interaction with the sodium-hydrogen exchange inhibitor HOE 642 (cariporide). **Anesthesiology** 1999; 91: 1349–60.

MCBRIDE, W. T.; MCBRIDE, S. J. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. **Curr. Opin. Anesth.**, v.11, p. 15–22, 1998.

McCOLL, A. J.; KEEBLE, T.; HADJINIKOLAOU, L.; COHEN, A.; AITKENHEAD, H.; GLENNVILLE, B.; RICHMOND, W. Plasma antioxidants: Evidence for a protective role against reactive oxygen species following cardiac surgery. **Ann. Clin. Biochem.**, v. 35, p. 616–623, 1998.

McCORD, J. M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. **N. Engl. J. Med.**, v. 312, p.159–163, 1985.

MEISTER, A.; ANDERSON, M. E. Glutathione. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 2, p. 711, 1983.

MEZZETTI, A.; LaPENNA, D.; PIERDOMENICO, S. D.; DI GIAMMARCO, G.; BOSCO, G.; DI ILIO, C.; SANTARELLI, P.; CALAFIORE, A. M.; CUCCURULLO, F. Myocardial antioxidant defenses during cardiopulmonary bypass. **J. Cardiovasc. Surg.**, v. 8, p.167-171, 1993.

MORSE, D.; ADAMS, D.; MAGANANI, B. Platelets and neutrophil activation during cardiac surgical procedures: Impact of cardiopulmonary bypass. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 65, p. 691- 695, 1998.

MUNOZ, R.; LAUSSEN, P. C.; PALÁCIO, G.; ZIENCO, L.; PIERCEY, G.; WESSEL, D. L. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v.119, n. 1, p. 155-162, 2000.

MURPHY, P. G.; DAVIES, M. J.; COLUMB, M. O.; STRATFORD, N. Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of the erythrocyte. **Br. J. Anaesth.**, v. 76, p. 536–543, 1996.

MURPHY, P. G.; MYERS, D. S.; DAVIES, M. J.; WEBSTER, N. R.; JONES, J. G. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). **Br. J. Anaesth.**, v. 68, p. 613-618, 1992.

MUSACCHIO, E.; RIZZOLI, V.; BIANCHI, M.; BINDOLI, A.; GALZIGNA, L. Antioxidant action of propofol on liver microsomes mitochondria and brain synoptosomes in rat. **Pharmacol. Toxicol.**, v. 69, p. 75-77, 1991.

MUSTAFA, I.; ROTH, H.; HANAFIAH, A.; HAKIM, T.; ANWAR, M.; SIREGAR, E.; LEVERVE, X. M. Effect of cardiopulmonary bypass on lactate metabolism. **Intensive Care Med.**, v. 29, n. 8, p. 1279-1285, 2003.

NAVAPURKAR, V.; SKEPPER, J.; JONES, J.; MENON, D. Propofol preserves the viability of isolated rat hepatocyte suspensions under an oxidant stress. **Anesth. Analg.**, v. 87, p. 1152-1157, 1998.

NOVALIJA, E.; FUJITA, S.; KAMPINE, J. P.; STOWE, D. F. Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary blood flow and nitric oxide release in isolated heart. **Anesthesiology**, v. 91, p. 701-712, 1999.

O'BRIEN, D. J.; ALEXANDER, J. A. Postoperative management of the adult cardiac surgery patient. In: CIVETTA, J. M.; TAYLOR, R. W.; KIRBY, R. R. (Eds.). **Critical care**. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1997. p. 1147-1175.

OGUCHI, T.; KASHIMOTO, S.; YAMAGUCHI, T.; NAKAMURA, T.; KUMAZAWA, T. Comparative effects of halothane, enflurane, isoflurane, and sevoflurane on function and metabolism in the ischaemic working rat heart. **Br. J. Anaesth.**, v. 74, p. 569-75, 1995.

Opie, L. H. (1991) *The Heart: Physiology and Metabolism*, Raven Press, NY

PARASKEVAIDIS, I. A.; ILIODROMITIS, E. K.; VLAHAKOS, D.; TSIAPRAS, D. P.; NIKOLAIDIS, A.; MARATHIAS, A.; MICHALIS, A.; KREMASTINOS, D. Deferoxamine infusion during coronary artery bypass grafting ameliorates lipid peroxidation and protects the myocardium against reperfusion injury: immediate and long-term significance. **Eur. Heart J.**, v. 26, p. 263 - 270, 2005.

PARK, R.; ARIEFF, A. I. Lactic acidosis: current concepts. **Clin. Endocrinol. Metab.**, v.12, p. 339-358, 1983.

PENTA DE PEPPA, A.; POLISCA, P.; TOMAI, F. Recovery of left of enflurane. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 68, p. 112–118, 1999.

PICCA, S.; PRINCIPATO, F.; MAZZERA, E.; CORONA, R.; FERRIGNO, L.; MARCELLETTI, C.; RIZZONI, G. Risks of acute renal failure after cardiopulmonary bypass surgery in children: a retrospective 10-year case-control study. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 10, n. 5, p. 630-636, 1995.

PIPER, H. M.; ABDALLAH, Y.; SCHAEFER, C. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. **Cardiovasc. Res.**, v. 61, p. 365–371, 2004.

PUA, H. L.; BISSONNETTE, B. Cerebral physiology in paediatric cardiopulmonary bypass. **Can. J. Anaesth.**, v. 45, p. 960-978, 1998.

PYLES, L. A.; FORTNEY, J. E.; KUDLAK, J. J.; GUSTAFSON, A.; EINZIG, S. Plasma antioxidant depletion after cardiopulmonary bypass in operations for congenital heart disease. **Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 110, p. 165-171, 1995.

RAPER, R. F.; CAMERON, G.; WALKER, D.; BOWEY, C. J. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. **Crit. Care Med.**, v. 25, p. 45-51, 1997.

RIESS, M. L.; CAMARA, A. K.; CHEN, Q.; NOVALIJA, E.; RHODES, S. S.; STOWE, D. F. Altered NADH and improved function by anesthetic and ischemic preconditioning in guinea pig intact hearts. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v.283, p.53–60, 2002.

RIVENES, S.M.; LEWIN, M.B.; STAYER, S. A.; BENT, S.T.; SCHOENIG, H.M.; MCKENZIE, R. D.; DEAN, E.; FRASER, C. D.; ANDROPOULOS, D. B. Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl–midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. **Anesthesiology**, v. 94, p. 223-229, 2001.

ROSS, S.; FOEX, P. Protective effects of anaesthetics in reversible and irreversible ischaemia–reperfusion injury. **Br. J. Anaesth.**, v. 82, p. 622–632, 1999.

ROUQUETTE, M. ; PAGE, S. ; BRYANT, R. ; BENBOUBETRA, M.; STEVENS, C. R.; BLAKE, D. R.; WHISH, W. D.; HARRISON, R.; TOSH, D. Xanthine oxidoreductase is asymmetrically localised on the outer surface of human endothelial and epithelial cells in culture. **FEBS Lett.**, v. 426, n. 3, p. 397-401, 1998.

SAHLMAN, L.; WAAGSTEIN, L.; HALJAMAE, H.; RICKSTEN, S.E. Protective effects of halothane but not isoflurane against global ischaemic injury in the isolated working rat heart. **Acta. Anaesthesiol. Scand.**, v.39, p. 312-316, 1995.

SALZMAN, A. L. Endotoxic notrosopenia. **Intensive Care Med.**, v. 24, n. 12, p.1239-1241,1998.

SAYIN, M.; ÖZATAMER, O.; TASÖZ, R.; KILLINÇ, K.; ÜNAL, N. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. **Br. J. Anaesth.**, v. 89, p. 242-246, 2002.

SEGHAYE, M. C.; DUCHATEAU, J.; GRABITZ, R. G.; FAYMONCILLE, M. L.; MESSMER, B. J.; BURO-RATHSMANN, K. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 106, p. 978-987, 1993.

SCHLÜTER, K. D.; JAKOB, G.; RUIZ-MEANA, M.; GARCÍA-DORADO, D.; PIPER, H. M. Protection of reoxygenated cardiomyocytes against osmotic fragility by NO donors. **Am. J. Physiol.**, v. 271, p. 428-434, 1996.

SETHIA, B.; WHEATLEY, D. J. Adequacy of perfusion: general review. In: TAYLOR, K. M. **Cardiopulmonary bypass, principles and management**. Baltimore: William & Wilkins, 1986.

SHIME, N.; KAGEYAMA, K.; ASHIDA, H.; UEDA, M.; KITAMURA, Y.; TANAKA, Y. Perioperative assessment of blood lactate levels in pediatric heart surgery. **Masui**, v. 50, n. 7, p.752-757, 2001.

SICSIC, J. C.; DURANTEAU, J.; CORBINEAU, H.; ANTOUN, S.; MENESTRET, P.; SITBON, P.; LEGUERRIER, A.; LOGEAIS, Y.; ECOFFEY, C. Gastric mucosal oxygen delivery decreases during cardiopulmonary bypass despite constant systemic oxygen delivery. **Anesth. Analg.**, v. 86, n. 3, p. 455-460, 1998.

SIEGEL, L. B.; DALTON, H. J.; HERTZOG, J. H.; HOPKINS, R. A.; HANNAN, R. L.; HAUSER, G. Initial postoperative serum lactate levels predict survival in children after open heart surgery. **Intensive Care Med.**, v. 22, p.1418-1423, 1996.

SMITH, D.; REHNCRONA, S.; SIESJÖ, B. Inhibitory effects of different barbiturates on lipid peroxidation in brain tissue in vitro: Comparison with the effects of promethazine and chlorpromazine. **Anesthesiology**, v. 53, p. 186-194, 1980.

SOLAINI, G.; HARRIS, D. Biochemical dysfunction in heart mitochondria exposed to ischaemia and reperfusion. **Biochem. J.**, v. 390, p. 377-394, 2005.

SONG, H. K.; JEONG, D. C. The effect of propofol on cytotoxicity and apoptosis of lipopolysaccharide-Treated mononuclear cells and lymphocytes. **Anesth. Analg.**, v. 98, p. 1724-1728, 2004.

SPEECHLY-DICK, M.E.; GROVER, G.J.; YELLON, D.M.: Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP-dependent K⁺ channel? Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial in vitro model. **Circ. Res.**, v.77, p.1030–105, 1995.

STEINBERG, J. B.; KAPELANSKI, D. P.; OLSON, J. D.; WEILER, J. M. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 106, p. 1008-1016, 1993.

SZTARK, F, ICHAS, F, OUHABI, R. ; DABADIE, P.; MAZAT, J. P. Effects of the anaesthetic propofol on the calcium-induced permeability transition of rat heart mitochondria: direct pore inhibition and shift of the gating potential. **FEBS Lett.**, v. 368, p. 101-104, 1995.

TAGGART, D. P.; HADJINIKOLAS, L.; WONG, K. I. Vulnerability of paediatric myocardium to cardiac surgery. **Heart** , v. 76, p. 214–217, 1996.

TAKALA, J. UUSARO, A.; PARVIAINEN, I.; KUOKONEN, E. Lactate metabolism and regional Exchange alter cardiac surgery. **New Horiz**, v. 4, n. 4, p. 483-492, 1996.

TARNOK, A.; SCHNEIDER, P. Pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathways contributing to transient systemic immune suppression. **Shock**, v. 16, p. 24-32, 2001.

TOLLER, W.G.; KERSTEN, J.R.; PAGEL, P.S; HETTRICK, D.A.; WARLTIER, D.C. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. **Anesthesiology**, v. 91, p. 1437–1446, 1999.

TONZ, M.; MIHALJEVIC, T.; VON SEGESSER, L. K.; FEHR, J.; SCHMID, E. R.; TURINA, M. I. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass: Are the neutrophils responsible? **Chest**, v. 108, p. 1551-1556, 1995.

VARY, T. C.; SIEGEL, J. H.; NAKATANI, T. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. **Am. J. Physiol.**, v. 250, p. E634-E640, 1986.

WARLTIER, D.; KERSTEN, J. R.; PAGEL, P. S.; GROSS, G. J. Editorial view: anesthetic preconditioning: serendipity and science. **Anesthesiology**, v. 97, p.1–3, 2002.

XIA, Z.; GODIN, D. V.; ANSLEY, D. M. Application of high-dose propofol during ischemia improves postischemic function of rat hearts: effects on tissue antioxidant capacity. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 82, p. 919-926, 2004.

XIA, Z.; GODIN, D. V.; ANSLEY, D. M. Application of high-dose propofol during ischemia improves postischemic function of rat hearts: effects on tissue antioxidant capacity. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 82, p. 919-926, 2004.

XIA, Z.; GODIN, D. V.; ANSLEY, D. M. Propofol enhances ischemic tolerance of middle-aged rat hearts: effects on 15-F(2t)-isoprostane formation and tissue antioxidant capacity. **Cardiovasc. Res.**, v. 59, p. 113-121, 2003.

YAO, Z.; GROSS, G.J.: A comparison of adenosine-induced cardioprotection and ischemic preconditioning in dogs: Efficacy, time course, and role of K_{ATP} channels. **Circulation**, v. 89, p.1229–1236, 1994.

YANG, X.M.; SATO, H.; DOWNEY, J.M.; COHEN, M.V.: Protection of ischemic preconditioning is dependent upon a critical timing sequence of protein kinase C activation. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 29, p.991–999, 1997.

YOUNG, Y.; MENON, D.; TISAVIPAT, N.; MATTA, B.F.; JONES, G. Propofol neuroprotection in a rat model of ischaemia reperfusion injury. *Eu.r J. Anaesthesiol.*, v. 14, p. 320-326, 1997.