

ESTUDO CLÍNICO

Efeito da ventilação mecânica durante a circulação extracorpórea no estresse oxidativo: um ensaio clínico randomizado

Yavuz Orak^{a,*}, Filiz Alkan Baylan^b, Aydemir Kocaslan^c, Erdinc Eroglu^c, Mehmet Acipayam^c, Mehmet Kirisci^c, Omer Faruk Boran^a, Adem Doganer^d

^a Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kahramanmaraş, Turkey

^b Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty, Department of Biochemistry, Kahramanmaraş, Turkey

^c Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty, Department of Cardiovascular Surgery, Kahramanmaraş, Turkey

^d Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty, Department of Biostatistics, Kahramanmaraş, Turkey

Recebido em 3 de dezembro de 2019; aceito em 26 de junho de 2021

PALAVRAS-CHAVE:

Estresse oxidativo;
Peep;
Volume corrente;
Circulação extracorpórea

RESUMO:

Introdução: A circulação extracorpórea (CEC) causa resposta ao estresse oxidativo sistêmico e dano endotelial em órgãos sistêmicos. Nós investigamos os efeitos das aplicações de pressão expiratória final positiva (PEEP) e ventilação mecânica (VM) sobre o estresse oxidativo em CEC.

Métodos: Setenta e um pacientes foram recrutados e 60 completaram o estudo. Grupos randomizados: VM desligada (Grupo 1); VM ligada, volume corrente (VC) de 3 a 4 mL.kg⁻¹ (Grupo 2); VM ligada, TV de 3 a 4 mL.kg⁻¹, PEEP de 5 cmH₂O (Grupo 3), n = 20 em cada grupo. Como marcadores de estresse oxidativo, usamos glutathione peroxidase (GPx), estado antioxidante total (EAT), estado oxidante total (TOS), tiol total e nativo (TT, TN), malondialdeído (MDA) e catalase. Também investigamos a correlação entre o estresse oxidativo e o tempo de intubação pós-operatória.

Resultados: Os níveis de GPx pós-operatório no Grupo 2 foram maiores do que no Grupo 3 (p = 0,017). Nos grupos 2 e 3, os níveis de TAS foram maiores no pós-operatório do que no intraoperatório (p = 0,001, p = 0,019, respectivamente). No Grupo 2, os níveis de TT foram maiores no pós-operatório do que no pré-operatório e intraoperatório (p = 0,008). No Grupo 3, os níveis de MDA pós-operatório foram maiores do que no pré-operatório (p = 0,001) e foram maiores do que ambos os níveis pós-operatórios do Grupo 1 e 2 (p = 0,043, p = 0,003). À medida que a EAT pré-operatória (Grupo 2) diminuiu e a TN pós-operatória (Grupo 2) e a catalase (Grupo 3) aumentaram, o tempo de intubação pós-operatório aumentou.

Conclusão: A VM (3-4 mL.kg⁻¹) isolada parece ser a estratégia mais vantajosa. O tempo prolongado de intubação pós-operatória foi associado ao aumento dos níveis de TN e catalase.

Autor correspondente:

E-mail: dryavuzorak@hotmail.com (Y. Orak).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.06.024>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

A circulação extracorpórea (CEC) pode resultar em graves alterações funcionais nos órgãos dos pacientes e até mesmo em condições complexas e não fisiológicas.¹⁻³ A CEC desempenha um papel importante na determinação da lesão pulmonar. Vários fatores contribuem para essa lesão: atelectasia, hiperoxigenação que causa a liberação de radicais livres e a resposta inflamatória sistêmica associada à CEC.⁴ É prática comum interromper a ventilação durante a CEC porque a função pulmonar é realizada por um trocador de gases extracorpóreo. No entanto, a interrupção da ventilação mecânica (VM) durante a CEC está associada ao desenvolvimento de microatelectasia, edema pulmonar hidrostático e diminui a complacência pulmonar e a difusão do surfactante.⁵ Estratégias ventilatórias poupadoras de pulmão, incluindo baixo volume corrente (VC), positivo contínuo a pressão das vias aéreas (CPAP) e os níveis mais elevados de pressão expiratória final positiva (PEEP) podem ajudar a reduzir as complicações pulmonares e a inflamação no pós-operatório.⁶ O pinçamento aórtico na CEC pode resultar em lesão de isquemia-reperusão durante a cirurgia. Essa lesão causa estresse miocárdico substancial, induzindo assim a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) e mediadores pró-inflamatórios que danificam proteínas, lipídios e DNA; esse dano afeta as funções e os resultados cardíacos pós-operatórios.⁷ As ERO contribui fortemente para a lesão de reperusão.^{8,9} Radicais livres são formados em no máximo 3 a 5 minutos de reperusão e estão presentes por 3 horas,^{10,11} indicando que são um fator importante na depressão miocárdica.^{12,13} Malondialdeído (MDA) é o produto de peroxidação lipídica mais comumente usado e é um indicador amplamente usado de estresse oxidativo. A peroxidação lipídica pode causar diminuições na viscosidade e permeabilidade da membrana e desnaturação das proteínas da membrana. Glutathione peroxidase (GPx) e catalase (CAT) são marcadores antioxidantes endógenos.¹⁴ O estado oxidante total (EOT) e o estado antioxidante total (EAT) projetam o equilíbrio redox entre secondoxidação e antioxidação. A medição de EOT é um indicador de ROS, enquanto a TAS é um indicador de todos os antioxidantes.¹⁵ Os tióis são compostos contendo grupos de enxofre, que são tampões antioxidantes cruciais que se inter-relacionam com os oxidantes fisiológicos.¹⁶

Diferentes estudos foram conduzidos sobre mecanismos de proteção pulmonar, como diferentes PEEP e volume corrente.^{10,12}

Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos de várias aplicações de ventilação mecânica sobre MDA, EOT, TAS, GPx, CAT, tiol total (TT), tiol nativo (NT) e analisar a correlação entre parâmetros de estresse oxidativo e tempo de intubação pós-operatória.

Métodos

População de estudo

O Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da faculdade aprovou este estudo (2018 / 10-12). O estudo foi con-

duzido seguindo os princípios da Declaração de Helsinque. O ensaio está registrado em [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03601364) (NCT03601364). Todos os pacientes receberam consentimento informado por escrito individualmente. O estudo foi realizado entre agosto de 2018 e março de 2019. Pacientes com estado físico III-IV da American Society of Anesthesiologists (ASA) foram incluídos se estivessem conscientes, com idade entre 18-80 anos, não necessitassem de cirurgia de emergência, concordou participaram do estudo, foram submetidos à CEC e extubados nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Os pacientes foram excluídos se tivessem síndrome coronariana aguda, estivessem em estado de emergência, tivessem infartos agudos do miocárdio no mês anterior, tivessem revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea, doenças inflamatórias crônicas (por exemplo, artrite reumatoide e psoríase) ou doenças autoimunes, estavam tomando medicação imunossupressora, teve doença hepática ou insuficiência crônica ou aguda, ou teve infecções ativas.

Design de estudo

Este estudo prospectivo, randomizado e controlado foi relatado em 71 pacientes para investigar os efeitos da pressão expiratória final positiva (PEEP) e da ventilação mecânica sobre o estresse oxidativo na CEC. Idade, sexo, IMC, tabagismo, comorbidades, tipos de cirurgia, ventrículo esquerdo E / aF, duração de CEC (min), tempo de pinçamento (min), tempo de operação, tempo de intubação pós-operatória (min) e permanência na UTI (dias) foram gravados. A ingestão de líquidos e a produção de urina foram registradas no intraoperatório. Os resultados primários foram os efeitos de diferentes estratégias de ventilação mecânica dos grupos nos parâmetros de estresse oxidativo intra e pós-operatório. Os desfechos secundários foram avaliar os parâmetros de estresse oxidativo dentro do grupo, bem como a correlação entre os níveis de estresse oxidativo e o tempo de intubação pós-operatória.

Envelopes opacos fechados foram entregues aos pacientes considerando suas atribuições de grupo no quarto do paciente. Os 60 pacientes randomizados foram divididos aleatoriamente em três grupos da seguinte forma. Grupo 1 (n = 20): ventilador mecânico desligado. Grupo 2 (n = 20): ventilador mecânico ligado, TV a 3-4 mL.kg⁻¹, FiO₂ a 50%, fluxo a 2 L.min⁻¹ e frequência em 10-12. Grupo 3 (n = 20): ventilador mecânico ligado, TV em 3-4 mL.kg⁻¹, PEEP em 5 cm H₂O, FiO₂ em 50%, fluxo em 2 L.min⁻¹ e frequência em 10-12. Este estudo incorporou GPx, catalase, TAS e tióis como antioxidantes, enquanto MDA e EOT como marcadores de estresse oxidativo.

Gerenciamento de anestesia e circulação extracorpórea

Todas as operações foram realizadas pela mesma equipe de cirurgia e anestesia. Os pacientes foram submetidos a cateterismo da artéria radial e acompanhados. A anes-

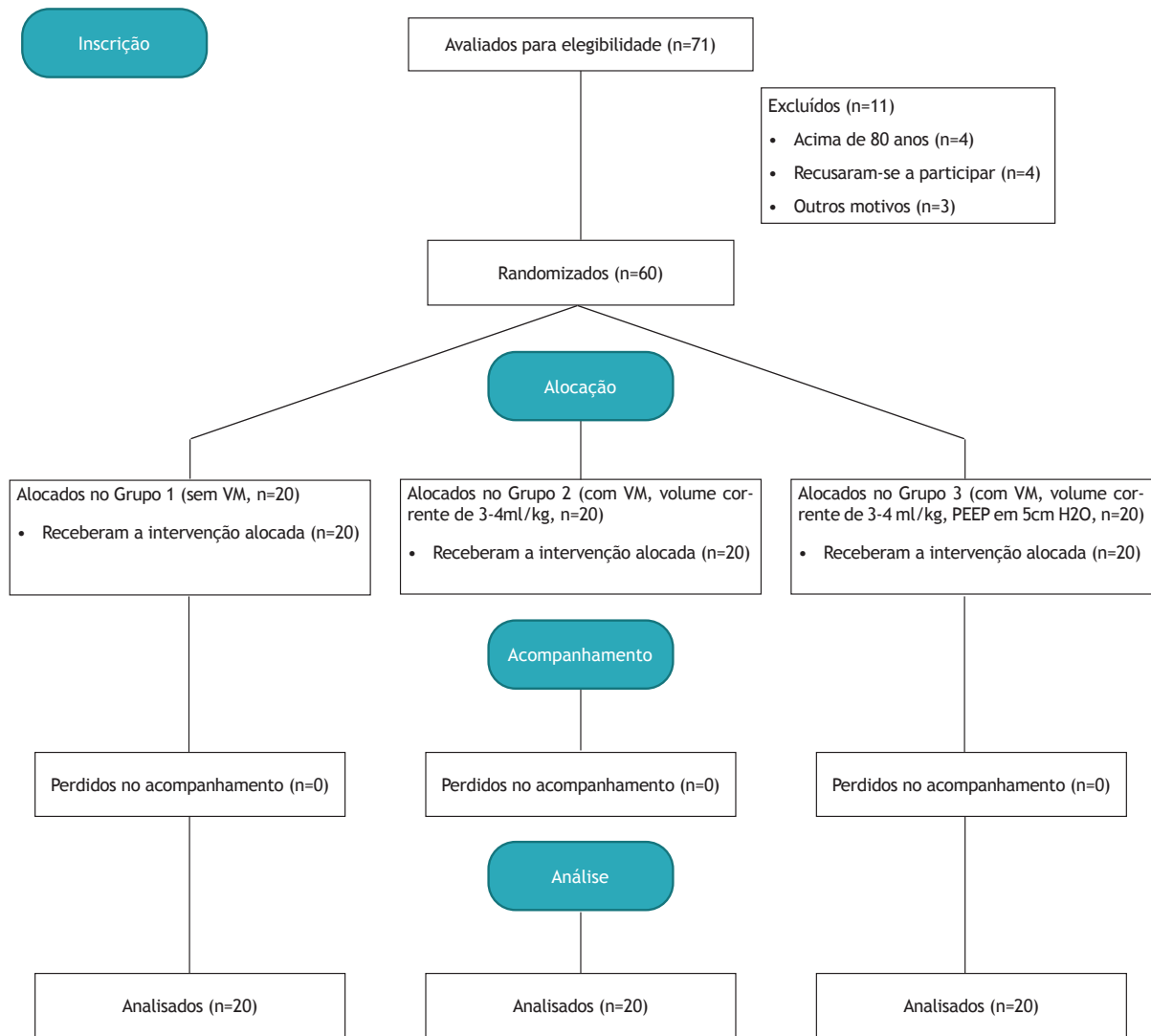


Figura 1 Diagrama de CONSORT.

tesia foi induzida com midazolam (ZolamidR, Defarma, Tekirdag, Turquia) ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$, por via intravenosa), fentanil (TalinatR, Vem, Istanbul, Turquia) ($5-8 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$, por via intravenosa) e brometo de rocurônio (MyocronR, Vem, Istanbul, Turkey) ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, por via intravenosa). Sevoflurano (SevoraneR, Abbvie, Istanbul, Turkey) foi usado durante a anestesia geral. Para manutenção da anestesia intraoperatória, o Primus foi usado como máquina de anestesia (Drager, Lübeck, Alemanha). Brometo de rocurônio ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$) foi administrado a cada 30 minutos e todos os pacientes foram submetidos a esternotomia mediana. A heparina foi administrada em 300-500 unidades. kg^{-1} . Foram utilizadas cardioplegia de sangue total e cardioplegia del Nido. Durante todo o procedimento, foram mantidos um tempo de coagulação ativado > 400 segundos e uma pressão arterial média > 60 mmHg. Heparina foi neutralizada com 1- 1,3 mg de sulfato de protamina.

A CEC foi administrada com uma bomba de rolete com oxigenador de membrana (Stockert, Sorin Group, Munich, Germany) e filtro de linha de material com taxas de fluxo da bomba de $2-2,4 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$. A CEC padrão foi aplicada com hipotermia leve Após a cirurgia, todos os pacientes foram encaminhados para a unidade de terapia intensiva (UTI) de cirurgia cardiovascular.

Coleta de amostra

Para todos os pacientes, as amostras de sangue pré-operatórias foram coletadas após a inserção de uma cânula arterial. As amostras de sangue intraoperatórias foram coletadas da artéria radial 3-5 minutos após a remoção da pinça cruzada. As amostras de sangue pós-operatórias foram coletadas na 24^a hora na UTI.

As amostras de sangue heparinizado foram enviadas ao laboratório em condições adequadas e centrifugadas

a 3.000 rpm por 5 minutos para separação do plasma. As amostras de plasma foram diluídas três vezes com solução salina fisiológica e armazenadas em um freezer a -80°C antes da análise bioquímica.

Análise de estresse oxidativo

Malondialdeído: alterações mínimas na concentração de peroxidação lipídica sérica (MDA total) foram identificadas por métodos anteriores¹⁷ e são expressas como nanomoles de permilitro (nmol.mL⁻¹).

Glutationa peroxidase: o método de Beutler foi usado. GPx catalisa a oxidação da glutathione reduzida (GSH) em GSH oxidado (dissulfeto de glutathione, GSSG) via H₂O₂. Na presença de H₂O₂ ou t-butil hidroperóxido, o GSSG formado por GPx é reduzido a GSH via GSH redutase e NADPH. A atividade da GPx foi determinada pela leitura espectrofotométrica da diferença de absorvância do NADPH a 340 nm durante sua oxidação em NADP.¹⁸

Catalase: medimos a taxa de degradação de H₂O₂ usando o método Beutler. A taxa de desaparecimento de H₂O₂ foi monitorada espectrofotometricamente a 230 nm. O meio de ensaio compreendeu 50 l de tampão Tris-HCl 1 mol (pH 8), 930 µl de 10 mmol de H₂O₂, 930 µl de água desionizada e 20 µl de amostra de soro. Uma unidade de CAT no soro, expressa como IU.mL⁻¹, é a quantidade de enzima necessária para destruir aproximadamente 90% do substrato em 1 mL em 1 minuto.¹⁹

Status antioxidante total: os níveis de TAS foram medidos usando kits comerciais Rel Assay (Rel Assay Kit Diagnostics, Turquia) com um método espectrofotométrico. Trolox, que é um análogo solúvel em água da vitamina E, que foi usado como calibrador. Os resultados são expressos como mmol Trolox equiv./lt.²⁰

Status de oxidante total: os níveis de TOS foram determinados usando kits comerciais Rel Assay (Rel Assay Kit Diagnostics, Turquia) com um método espectrofotométrico. O calibrador usado foi H₂O₂. Os resultados são expressos como mol H₂O₂ equiv./lt.²⁰

Medição de tiol: Soro NT e TT (mol.L⁻¹) foram avaliados como descrito anteriormente.²¹ Primeiramente, as ligações dissulfeto foram reduzidas a grupos tiol funcionais na presença de boro-hidreto de sódio, que foi então removido com formaldeído. Todos os grupos tiol reduzido ou não reduzido foram avaliados por meio da reação de 5,5-ditiobis (ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB). Depois disso, calculamos metade da diferença entre os valores TT e NT e as quantidades dinâmicas de dissulfeto.

Análise estatística

Neste estudo, uma análise de poder foi aplicada para determinar o tamanho das amostras dos grupos do estudo.²²

A análise de potência foi realizada considerando os valores de TAS (Grupo T: $1,29 \pm 0,30$ e Grupo C: $1,04 \pm 0,18$) no estudo de referência²² no nível de erro tipo I com α : 0,05, β : 0,20 nível de erro tipo II e poder de 0,80 o teste. Como consequência dessa análise de poder, foi planejado o

envolvimento de 51 indivíduos de três grupos de 17. Incluímos um total de 60 pacientes neste estudo, incluindo 20 pacientes em cada grupo.

Na análise dos dados, as variáveis foram avaliadas quanto à distribuição anormal com o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis com distribuição não normal foram comparadas entre os grupos por meio do teste H de Kruskal-Wallis. Para comparações múltiplas, foram realizados os testes de Bonferroni e Dunn-Sidak. As variáveis normalmente distribuídas foram comparadas por ANOVA de um fator. Usamos os testes HSD de Tukey e T2 de Tamhane para comparações múltiplas e usamos os testes qui-quadrado e exato para a análise de variáveis categóricas. Para as diferenças entre medidas repetidas em variáveis com distribuição não normal, usamos o teste de Friedman. Da mesma forma, os testes de Bonferroni e Dunn-Sidak foram realizados para comparações múltiplas. Para a relação entre as variáveis, foi utilizado o teste de correlação de Spearman. Significância estatística foi definida como $p \leq 0,05$. Os dados foram avaliados no IBM SPSS versão 22 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

Resultados

Setenta e um pacientes foram avaliados para elegibilidade. Onze pacientes foram excluídos do estudo e 60 pacientes foram incluídos no estudo após a randomização. Todos os pacientes completaram o estudo (fig. 1). A hipertensão foi significativamente maior no Grupo 1 do que nos outros grupos ($p = 0,015$) (Tabela 1). O tempo de operação foi maior no Grupo 2 do que no Grupo 1 e no Grupo 3 (Tabela 2).

Resultados primários

Os níveis de TAS pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório foram maiores no Grupo 3 do que nos Grupos 1 e 2 ($p < 0,001$). Os níveis de GPx pré e pós-operatório do Grupo 2 foram maiores do que o Grupo 3 ($p = 0,024$ e $p = 0,017$, respectivamente). No intraoperatório, os níveis de TT dos Grupos 1 e 2 foram superiores aos do Grupo 3 ($p = 0,017$). No pré-operatório, o nível de TOS do Grupo 3 foi superior ao do Grupo 2 ($p = 0,012$). Porém, no intraoperatório, o nível de TOS do Grupo 2 foi maior do que os Grupos 1 e 3 ($p < 0,001$). Os níveis de TOS foram maiores no pós-operatório nos Grupos 2 e 3 do que no Grupo 1 ($p < 0,001$). Enquanto o nível de MDA pré-operatório foi maior no Grupo 1 do que no Grupo 3, os níveis de MDA intra e pós-operatório foram maiores no Grupo 3 do que nos Grupos 1 e 2 ($p = 0,003$ e $p < 0,001$, respectivamente) (Tabela 3).

Resultados secundários

Nos Grupos 2 e 3, os níveis de TAS pós-operatório foram maiores do que os níveis de TAS intraoperatório ($p < 0,001$ e $p < 0,019$, respectivamente). No Grupo 1, o valor do CAT pós-operatório foi maior do que o nível

Tabela 1 Informações demográficas e clínicas.

			Grupo 1 (n = 20)	Grupo 2 (n = 20)	Grupo 3 (n = 20)	KW/x2/F	Valor-p
Idade		Mediana (Q1-Q3)	63,50 (56,0-72,0)	58,00 (40,5-69,5)	52,00 (40,0-67,5)	3,736 ^x	0,154
Sexo	Feminino	n (%)	10 (50,0)	0 (50,0)	12 (60,0)	0,536 ^z	0,765
IMC**		Média ± DP	28,81 ± 3,43	28,67 ± 5,05	28,46 ± 5,01	0,030 ^y	0,971
Fumantes		n (%)	3 (15,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	1,745 ^z	0,418
Diabetes Mellitus	Sim	n (%)	10 (50,0)	4 (20,0)	6 (30,0)	4,200 ^z	0,122
	Não	n (%)	10 (50,0)	16 (80,0)	14 (70,0)		
Hipertensão	Sim	n (%)	15 (75,0)	9 (45,0)	6 (30,0)	8,400 ^z	0,015*
	Não	n (%)	5 (25,0)	11(55,0)	14 (70,0)		

KW, teste Kruskal-Wallis H; x2, teste do qui-quadrado; F, teste exato de Fisher; Estatísticas de teste da Anova; ** ANOVA unilateral; α: 0,05; post-hoc: teste HSD de Tukey; * a diferença entre os grupos é estatisticamente significativa; teste x Kruskal Wallis H; y ANOVA unilateral (F); z Qui-quadrado/Exato (x2); IMC: índice de massa corporal.

Tabela 2 Informações da cirurgia.

		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		KW/F/X2	p-value
		N	%	N%	N	%			
Tipos de cirurgia	ERM	14	70,0	9	45,0	10	50,0	13,558z	0.845
	SVM	1	5,0	1	5,0	1	5,0		
	Aneurisma Aórtico	0	0,0	1	5,0	2	10,0		
	SVA	1	5,0	1	5,0	1	5,0		
	DSA	2	10,0	2	5,0	3	15,0		
	Atrial mixoma	1	5,0	0	0,0	0	0,0		
	ERM + SVM	0	0,0	2	10,0	0	0,0		
	SVA+SVM	0	0,0	2	10,0	2	10,0		
	SVT+SVM	1	5,0	1	5,0	0	0,0		
	DSV	0	0,0	1	5,0	1	5,0		
Fluido IO (ml)	Mediana(Q1-Q3)	675,00 (525,00-700,00)		550,00 (400,00-675,00)		500,00 (375,00-600,00)		4,450x	0.108
Urina IO**(ml)	Média ± DP	1025,00 ± 498,00		1270,00 ± 505,00		1204,00 ± 704,00		0,964y	0.388
Ventrículo Esquerdo E/F	Mediana(Q1-Q3)	55,00 (50,00-60,00)		57,50 (52,50-60,00)		57,50 (55,00-60,00)		1,037 ^x	0,595
Duração da CEC (min)	Mediana(Q1-Q3)	98,00 (72,00-117,50)		128,50 (99,00-162,00)		102,00 (79,00-121,50)		5,157 ^x	0,076
Tempo de pinçamento (min)	Mediana(Q1-Q3)	57,50 (41,00-95,00)		76,50 (57,00-124,00)		62,00 (43,00-95,00)		2,136 ^x	0,344
Tempo de cirurgia**	Média ± DP	245,00 ± 54,90 ^b		300,75 ± 66,34 ^{a, c}		248,00 ± 65,18 ^b		5,058 ^y	0,010*
Tempo de intubação pós-operatório (min)	Mediana(Q1-Q3)	460,00 (360,00-705,00)		345,00 (255,00-697,50)		375,00 (315,00-570,00)		2,385 ^x	0,303
Permanência na UTI (days)	Mediana(Q1-Q3)	3,00 (3,00-4,00)		3,00 (3,00-4,00)		3,00 (2,50-4,50)		0,135 ^x	0,935

KW: teste H de Kruskal-Wallis; x2: teste do qui-quadrado; Teste exato; P: Estatísticas do teste Anova; ** ANOVA unilateral; α: 0,05; post-hoc: teste HSD de Tukey; Teste x Kruskal Wallis H; Post-hoc: teste de Dunn Sidak; y ANOVA unilateral (F); z Teste exato (x2) *diferença entre os grupos é estatisticamente significativa; ^aa diferença entre este grupo e o Grupo 1 é estatisticamente significativa; ^ba diferença entre este grupo e o Grupo 2 é estatisticamente significativa; ^ca diferença entre este grupo e o Grupo 3 é estatisticamente significativa; ERM: enxerto de revascularização do miocárdio; SVM: Substituição da válvula mitral; SVA: Substituição da válvula aórtica; DSA: defeito do septo atrial; SVT: Substituição da válvula tricúspide; DSV: defeito do septo ventricular. IO: Intraoperatório; E / F: Ejeção / Fração; CEC: circulação extracorpórea; UTI: unidade de terapia intensiva; Fluido: NaCl 0,9%

Tabela 3 Comparação dos níveis de estresse oxidativo pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório.

	Grupo 1 (n: 20) Mediana (Q1-Q3)	Grupo 2 (n: 20) Mediana (Q1-Q3)	Grupo 3 (n: 20) Mediana (Q1-Q3)	valor-p
GPX pré-operatório	0,011 (0,007-0,014)	0,014 (0,011-0,019) ^z	0,01 (0,008-0,013) ^y	0,024*
GPX intraoperatório	0,010 (0,004-0,015)	0,012 (0,010-0,015)	0,014 (0,007-0,025)	0,260
GPX pós-operatório	0,009 (0,005-0,013)	0,013 (0,012-0,015) ^z	0,009 (0,006-0,011) ^y	0,017*
p	0,538	0,297	0,350	
CAT pré-operatório	6,09 (2,68-10,56) ^c	10,70 (5,21-20,77)	6,58 (2,64-11,79)	0,423
CAT intraoperatório	10,07 (3,66-15,07)	12,74 (9,22-19,57) ^c	8,55 (4,12-14,89)	0,218
CAT pós-operatório	13,76 (8,80-18,02) ^a	5,77 (0,99-23,80) ^b	10,38 (6,27-25,03)	0,085
p	0,001*	0,050*	0,522	
EAT pré-operatório	3,07 (2,97-3,19) ^z	3,37 (3,10-3,64) ^z	4,32 (4,14-4,37) ^{x,y}	<0,001*
EAT intraoperatório	3,01 (2,91-3,26) ^z	3,26 (3,00-3,59) ^{c,z}	4,32 (4,20-4,35) ^{c,x,y}	<0,001*
EAT pós-operatório	3,13 (3,05-3,26) ^{y,z}	3,79 (3,59-4,16) ^{b,x,z}	4,46 (4,334,67) ^{b,x,y}	<0,001*
p	0,259	0,001*	0,019*	
MDA pré-operatório	1,52 (1,31-1,86) ^z	1,48 (1,27-1,92)	1,29 (1,08-1,41) ^{b,c,x}	0,043*
MDA intraoperatório	1,33 (1,17-2,89) ^z	1,49 (1,40-2,67) ^z	2,78 (2,45-3,08) ^{a,x,y}	0,003*
MDA pós-operatório	1,64 (1,36-1,91) ^z	1,43 (1,25-1,80) ^z	3,45 (2,95-3,94) ^{a,x,y}	<0,001*
p	0,522	0,949	0,001*	
EOT pré-operatório	19,65 (16,50-29,80)	17,20 (12,40-26,50) ^{b,c,z}	41,30 (19,55-56,70) ^y	0,012*
EOT intraoperatório	28,00 (22,95-34,55) ^y	86,50 (67,10-110,00) ^{a,x,z}	51,10 (35,55-70,60) ^y	<0,001*
EOT pós-operatório	18,60 (17,65-25,85) ^{y,z}	41,80 (34,20-53,10) ^{a,x}	37,05 (33,95-42,65) ^x	<0,001*
p	0,091	0,001*	0,387	
TT pré-operatório	318,28 (277,82-404,27)	334,70 (310,82-369,34) ^c	337,69 (147,35-368,74)	0,797
TT intraoperatório	337,39 (290,96-392,48) ^z	336,79 (312,61-388,15) ^{c,z}	287,97 (271,70-323,36) ^{x,y}	0,017*
TT pós-operatório	411,58 (355,15-440,40)	450,25 (358,29-475,33) ^{a,b}	358,29 (302,90-452,34)	0,907
p	0,212	0,008*	0,058	
NT pré-operatório	239,58 (206,31-538,11) ^b	237,98 (212,60-266,34) ^b	258,66 (226,25-284,89) ^b	0,477
NT intraoperatório	208,12 (175,28-221,02) ^{a,c}	194,69 (168,67-214,95) ^{a,c}	190,10 (165,37-219,42) ^{a,c}	0,802
NT pós-operatório	238,19 (217,82-258,34) ^b	252,05 (213,24-287,87) ^b	241,81 (223,80-284,25) ^b	0,444
p	0,002*	0,001*	0,001*	

Teste H de Kruskal Wallis; Teste de Friedman; Post hoc: teste de Bonferroni; Teste de Dunn-Sidak; α : 0,05; * a diferença entre as medições é estatisticamente significativa; na diferença entre esta medida e a medida pré-operatória é estatisticamente significativa; ^a a diferença entre esta medida e a medida intraoperatória é estatisticamente significativa; ^a a diferença entre esta medida e a medida pós-operatória é estatisticamente significativa. ^x a diferença entre este grupo e o Grupo 1 é estatisticamente significativa; ^y a diferença entre este grupo e o Grupo 2 é estatisticamente significativa; ^z a diferença entre este grupo e o Grupo 3 é estatisticamente significativa; GPx: glutathione peroxidase (u / ml), MDA: malondialdeído (nmol / ml), CAT: catalase (u / ml), EAT: estado antioxidante total mmol / L, EOT; estado oxidante total μ mol / L, TT: tiol total (μ mol / L), NT: tiol nativo. (μ mol / L).

do CAT pré-operatório ($p = 0,001$). O nível de CAT intraoperatório do Grupo 2 foi maior do que o nível de CAT pós-operatório ($p = 0,050$). O nível de TT pós-operatório no Grupo 2 foi maior do que os níveis pré-operatório e intraoperatório ($p < 0,008$, $p < 0,008$, respectivamente). Nos Grupos 1, 2 e 3, os níveis de TN no intraoperatório foram significativamente menores do

que os níveis de TN pré e pós-operatório ($p = 0,002$, $p = 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente). Os níveis de TOS intraoperatório e pós-operatório no Grupo 2 foram maiores do que os níveis de TOS pré-operatórios ($p = 0,001$). No Grupo 3, os níveis de MDA intraoperatório e pós-operatório foram superiores aos níveis de MDA pré-operatório ($p = 0,001$) (Tabela 3).

No Grupo 2, houve correlação negativa entre o nível de TAS pré-operatório e o tempo de intubação pós-operatório ($p = 0,035$). Conforme o nível de TAS pré-operatório diminuiu, o tempo de intubação foi prolongado. Uma correlação positiva foi observada entre o nível de TN pós-operatório e o tempo de intubação pós-operatória no Grupo 2 ($p = 0,005$). Como o período de intubação foi prolongado, o nível de NT pós-operatório aumentou. No Grupo 3, houve correlação positiva entre o nível de CAT pós-operatório e o período de intubação pós-operatória ($p = 0,038$). Como o período de intubação foi prolongado, o nível de CAT pós-operatório aumentou.

Discussão

Este estudo investigou parâmetros de estresse oxidativo relacionados a diferentes estratégias de ventilação mecânica em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC. A ventilação mecânica ($3-4 \text{ mL.kg}^{-1}$) sem PEEP parece ser a estratégia mais vantajosa. O NT, que é um importante agente antioxidante em humanos, aumentou significativamente nos Grupos 1, 2 e 3 no pós-operatório em comparação com o intraoperatório. Porém, apenas no grupo 2, o nível de TT aumentou no pós-operatório em relação ao pré-operatório e intraoperatório. Nos grupos 2 e 3, os níveis de TAS pós-operatório foram superiores ao nível intraoperatório e os níveis de MDA pós-operatórios do Grupo 3 foram significativamente superiores aos níveis pré-operatórios. Compararam os dois grupos de acordo com o tempo de pinçamento aórtico temático (XC): Grupo 1 (tempo XC <42 minutos) e Grupo 2 (tempo XC ≥ 42 minutos). Os valores de TOS e do índice de estresse oxidativo (IEO) de todos os pacientes foram maiores 30 minutos após a reperfusão do que no pré-operatório, enquanto os valores de TAS perioperatória foram semelhantes aos níveis pré-operatórios.¹⁵ O tempo de pinçamento e os níveis de EOT foram correlacionados no 30º minuto após a reperfusão. Além disso, os valores de EOT e IEO do grupo (tempo de pinçamento aórtico ≥ 42 minutos) 30 minutos após a reperfusão foram superiores aos valores pré-operatórios; nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os níveis correspondentes para o grupo (tempo de pinçamento aórtico <42 minutos).¹⁵ O tempo de pinçamento aórtico foi correlacionado positivamente com uma lesão por estresse oxidativo.³⁰ No presente estudo, embora não estatisticamente significativo, o tempo de pinçamento e a duração da CEC foram maiores, e o tempo de intubação pós-operatória foi menor no Grupo 2. Além disso, o tempo de operação foi estatisticamente maior no Grupo 2. No entanto, no Grupo 2, os níveis de SDT intraoperatório e pós-operatório foram maiores do que no pré-operatório níveis. Nos Grupos 2 e 3, os níveis de TAS pós-operatórios foram maiores do que o nível intraoperatório. Portanto, os valores de EOT em nosso estudo foram semelhantes aos de um estudo anterior, 15 mas os valores de TAS não. Essa diferença

pode ser devida às estratégias de ventilação mecânica nos Grupos 2 e 3. Outro estudo revelou uma diminuição significativa nos níveis de TAS pós-operatório em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).²³ No estudo de Luyten et al., O nível de TAS no plasma aumentou de 0,9 mM para 1,45 mM equivalente a Trolox em 10 minutos de CEC, indicando um aumento de 60% na capacidade antioxidante do plasma. Além disso, os valores de TAS foram significativamente maiores após a administração de protamina e na 4ª hora de pós-operatório do que os níveis observados no pré-operatório. Não foi observada diferença significativa na TAS entre o nível na 24ª hora de pós-operatório e o nível pré-operatório.²⁴ No presente estudo, foi encontrada diferença significativa entre os períodos intra e pós-operatório nos grupos 2 e 3, com os níveis de TAS em ambos os grupos aumentando no pós-operatório. O Grupo 3 apresentou o maior valor de TAS na 24ª hora de pós-operatório.

No mesmo estudo, 24 o nível de GPx aumentou para uma média de 20% nos primeiros 10 minutos de CEC em comparação com o nível pré-operatório, e aumentou mais 20% para atingir 40% ao final do pinçamento. Uma diferença significativa também foi notada entre o pré-operatório e a 24ª hora de pós-operatório, com os níveis de GPx aumentando no pós-operatório. No presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas dentro do grupo entre os níveis de GPx pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório nos três grupos, entretanto, o Grupo 2 apresentou o maior nível de GPx pré-operatório, com diferença significativa em relação ao nível pré-operatório do Grupo 3. Em um estudo para investigar os efeitos de 30 minutos de reperfusão após 60 minutos de isquemia global grave no sistema enzimático antioxidante em coração de rato perfundido isolado, a isquemia causou um aumento significativo na atividade da GPx,²⁵ mas em outro estudo, na reperfusão isquêmica do coração, não houve aumento nos níveis de GPx nos 15 minutos e nos 45 minutos na CEC.²⁶

Dogan et al. compararam os grupos com CEC e sem CEC. O nível de MDA do grupo com CEC aumentou significativamente durante o período intraoperatório (no final da intervenção cirúrgica) em comparação com os níveis de MDA no pré e pós-operatório. Os níveis de MDA pré-operatórios e intraoperatórios foram significativamente maiores no grupo com CEC do que no grupo sem CEC. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas no período pós-operatório.²⁷ Nos grupos 1 e 2 de nosso estudo, as mudanças do período pré-operatório para o pós-operatório foram mínimas e não significativas. Por outro lado, os níveis intra e pós-operatórios de MDA do Grupo 3 foram significativamente maiores do que os níveis pré-operatórios. O MDA mostrou um aumento no Grupo 3 como estresse oxidativo. Essa diferença pode ser devida à PEEP aplicada ao Grupo 3. Em outro estudo, os níveis de lipídio H2O2 aumentaram significativamente na 1ª e 4ª horas após o início da CRM.²⁸

A atividade pós-operatória de CAT nos grupos com CEC diminuiu significativamente em comparação com sua atividade intraoperatória. Em relação aos níveis de GSH e CAT, os grupos com CEC e sem CEC não apresentaram diferenças significativas nos períodos pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório.²⁷

Uma análise intragrupo indicou que o nível de CAT pós-operatório do Grupo 1 aumentou significativamente em comparação com o nível pré-operatório. De acordo com um estudo anterior,²⁷ o nível de CAT pós-operatório do Grupo 2 em nosso estudo diminuiu significativamente em comparação com seu nível pré-operatório. Em um estudo no qual uma estratégia de ventilação mecânica contínua foi usada, os níveis de tiol e tiol nativo foram significativamente maiores em 24 horas de pós-operatório do que aqueles de pacientes que não foram ventilados.²⁹ No presente estudo, a TN aumentou significativamente nos Grupos 1, 2 e 3 em período pós-operatório em relação ao intraoperatório. Porém, apenas no Grupo 2, tanto o NT quanto o TT aumentaram no pós-operatório em relação ao pré e intraoperatório. No Grupo 2 de nosso estudo, o tempo de intubação aumentou conforme o valor de TAS pré-operatório diminuiu; também aumentou com o aumento do nível de NT pós-operatório. Além disso, no Grupo 3, tanto o nível de TAC pós-operatório quanto a duração do período de intubação aumentaram.

O presente estudo tem algumas limitações, incluindo tamanho pequeno da amostra, centro único e diversidade de casos. A principal limitação deste estudo é um nítido desequilíbrio entre os grupos em relação às características pré-operatórias dos pacientes, o que dificulta fortemente qualquer conclusão e pode ter influenciado os achados do presente estudo. Em conclusão, o presente estudo indica que a manutenção da ventilação mecânica (volume corrente de 3 a 4 mL.kg⁻¹ sem PEEP) durante a CEC parece ser a estratégia mais vantajosa em cirurgia cardíaca. Além disso, o tempo prolongado de intubação pós-operatória foi associado tanto ao aumento da TN quanto aos níveis de catalase. Estudos futuros ainda são necessários para investigar melhor o papel da ventilação mecânica durante a CEC e podem focar os efeitos do estresse oxidativo no tempo de intubação após a cirurgia.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Incluído como uma apresentação verbal no 25º Congresso Nacional da Associação de Anestesia Cardiovascular Torácica e Cuidados Intensivos da Turquia. Os autores gostariam de agradecer a Enago (www.enago.com) pela revisão da língua inglesa.

Referências

1. Baufreton C, Corbeau JJ, Pinaud F. Inflammatory response and haematological disorders in cardiac surgery: toward a more physiological cardiopulmonary bypass. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006;25:510-20.
2. Dabbous A, Kassas C, Baraka A. The inflammatory response after cardiac surgery. *Middle East J Anaesthesiol.* 2003;17:233-54.
3. Kirklin JK, McGiffin DC. Early complications following cardiac surgery. *Cardiovasc Clin.* 1987;17:321-43.
4. Allou N, Bronchard R, Guglielminotti J, et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery and development of a preoperative risk score. *Crit Care Med.* 2014;42:1150-6.
5. Bignami E, Guarnieri M, Saglietti F, et al. Different strategies for mechanical ventilation during Cardiopulmonary Bypass (CPB-VENT 2014): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18:264.
6. Ferrando C, Soro M, Belda FJ. Protection strategies during cardiopulmonary bypass: ventilation, anesthetics and oxygen. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28:73-80.
7. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for health-care professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107, 499-11.
8. García-Delgado M, Navarrete Sanchez I, Colmenero M. Preventing and managing perioperative pulmonary complications following cardiac surgery. *Curr Opin Anesthesiol.* 2014;27:146-52.
9. Hemmes SN, Serpa Neto A, Schultz MJ. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: a meta-analysis. *Curr Opin Anesthesiol.* 2013;26:126-33.
10. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, et al. Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14:514-8.
11. Koner O, Celebi S, Balci H, et al. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med.* 2004;30:620-6.
12. Zupancich E, Paparella D, Turani F, et al. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:378-83.
13. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991;5:249-68.
14. Han C, Ding W, Jiang W, et al. A comparison of the effects of midazolam, propofol, and dexmedetomidine on the antioxidant system: a randomized trial. *Exp Ther Med.* 2015;9:2293-8.
15. Mentese U, Dogan OV, Turan I, et al. Oxidant-antioxidant balance during on-pump coronary artery bypass grafting. *Sci World J.* 2014;2014:263058.
16. Berndt C, Lillig CH, Holmgren A. Thiol-based mechanisms of the thioredoxin and glutaredoxin systems: implications for diseases in the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:1227-36.
17. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979;95:351-8.
18. Beutler E. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. 2nd ed. New York: Grune and Stratton Company; 1975. p.67-9.

19. Beutler E. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. 2nd ed New York: Grune and Stratton Company; 1975;261-5.15. Shimadzu UV. Spectro photometer-UV 1800. Japan.
20. Shimadzu UV - Spectro photometer-UV 1800. Japan.
21. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47:326-32.
22. Koc arslan A, Hazar A, Aydın MS, et al. Koroner bypass ameliyati öncesi trimetazidin kullanımının oksidatif parametreler üzerine etkileri. *Dicle Tıp Dergisi.* 2013;40:589-96.
23. Hadjinikolaou L, Alexiou C, Cohen AS, et al. Early changes in plasma antioxidant and lipid peroxidation levels following coronary artery bypass surgery: a complex response. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:969-75.
24. Luyten CR, van Overveld FJ, De Backer LA, et al. Antioxidant defence during cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 2005;27:611-6.
25. Arduini A, Mezzet A, Porecca E, et al. Effect of ischemia-reperfusion on antioxidant enzymes and mitochondrial inner membrane proteins in perfused rat heart. *Biochim Biophys Acta.* 1988;970:113-21.
26. Inal M, Alatas O, Kanbak G, et al. Changes of antioxidant enzyme activities during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg.* 1999;40:373-6.
27. Dogan A, Turker FS. The effect of on-pump and off-pump bypass operations on oxidative damage and antioxidant parameters. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8271376.
28. Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:785-91.
29. Ozgunay SE, Ozsin KK, Ustundag Y, et al. The effect of continuous ventilation on thiol-disulphide homeostasis and albumin-adjusted ischemia-modified albumin during cardiopulmonary bypass. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34:436-43.
30. García-de-la-Asunción J, Pastor E, Perez-Griera J, et al. Oxidative stress injury after on-pump cardiac surgery: effects of aortic cross-clamp time and type of surgery. *Red Rep.* 2013;18:193-9.8