

Hidrocortisona reduz as concentrações séricas dos biomarcadores inflamatórios séricos em pacientes submetidos a endarterectomia de carótida

Hydrocortisone reduces serum concentrations of inflammatory biomarkers in patients subjected to carotid endarterectomy

Stefano Atique Gabriel¹, Leila Antonangelo², Vera Luiza Capelozzi³, Camila Baumann Beteli³, Otacílio de Camargo Júnior¹, José Luis Braga de Aquino¹, Roberto Augusto Caffaro⁴

Resumo

Contexto: A hidrocortisona pode reduzir a concentração dos biomarcadores inflamatórios séricos e teciduais. **Objetivo:** Analisar a atividade inflamatória da proteína C-reativa ultrasensível (PCR-US), do fator de necrose tumoral (FNT)-alfa e do fator de crescimento do endotélio vascular (FCEV) séricos e teciduais, mediante administração intraoperatória de hidrocortisona, após endarterectomia de artéria carótida (EAC). **Método:** Vinte e dois pacientes foram divididos em Grupo Controle (5 assintomáticos e 6 sintomáticos) – não foi administrada hidrocortisona – e Grupo 1 (4 assintomáticos e 7 sintomáticos) – foram administrados 500 mg intravenoso de hidrocortisona. O PCR-US, o FNT-alfa e o FCEV séricos foram dosados no pré-operatório e em 1 hora, 6 horas e 24 horas após a EAC. Na placa carotídea, mensuramos os níveis de FNT-alfa e FCEV. **Resultados:** O grupo 1 exibiu menor concentração sérica de FNT-alfa em 1 hora ($p=0,031$), 6 horas ($p=0,015$) e 24 horas ($p=0,017$) após a EAC, e menor concentração de FCEV em 1 hora ($p=0,006$) e 6 horas ($p=0,005$) após a EAC, em relação ao grupo controle. Os pacientes sintomáticos do grupo 1 exibiram menor concentração de FNT-alfa em 1 hora e 6 horas após a EAC, e menor concentração de FCEV em 1 hora após a EAC, em relação ao grupo controle. Não houve diferença estatística entre as concentrações teciduais de FNT-alfa e FCEV entre o grupo controle e o grupo 1. **Conclusão:** A hidrocortisona reduz as concentrações séricas pós-operatórias de FNT-alfa e FCEV, em especial nos sintomáticos; porém, não reduz os níveis teciduais destes biomarcadores.

Palavras-chave: hidrocortisona; inflamação; estenose das carótidas.

Abstract

Background: Hydrocortisone may reduce serum and tissue concentrations of inflammatory biomarkers. **Objective:** To analyze the inflammatory activity of serum and tissue high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), tumor necrosis factor (TNF)- α and vascular endothelial growth factor (VEGF) after intraoperative administration of hydrocortisone, after carotid endarterectomy (CEA). **Method:** Twenty-two patients were allocated to a Control Group (5 asymptomatic and 6 symptomatic patients) and were not administered hydrocortisone or to Group 1 (4 asymptomatic and 7 symptomatic patients) and were administered 500 mg intravenous hydrocortisone. Serum levels of hsCRP, TNF- α and VEGF were tested for the preoperative period and at 1 hour, 6 hours and 24 hours after CEA. Levels of TNF- α and VEGF were also measured in carotid plaques. **Results:** Group 1 exhibited lower concentrations of serum TNF- α at 1 hour ($p=0.031$), 6 hours ($p=0.015$) and 24 hours ($p=0.017$) after CEA and lower concentrations of serum VEGF at 1 hour ($p=0.006$) and 6 hours ($p=0.005$) after CEA, relative to controls. Symptomatic patients in group 1 exhibited lower concentrations than controls for serum TNF- α at 1 hour and 6 hours after CEA and lower concentrations than controls for serum VEGF at 1 hour after CEA. There were no statistical differences in tissue concentrations of TNF- α or VEGF between the control group and group 1. **Conclusion:** Hydrocortisone reduces postoperative concentrations of serum TNF- α and VEGF, especially in symptomatic patients; but does not reduce tissue levels of these biomarkers.

Keywords: hydrocortisone; inflammation; carotid stenosis.

¹Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC-Campinas, Campinas, SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, SP, Brasil.

³Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

⁴Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Março 18, 2015. Aceito em: Junho 11, 2015.

O estudo foi realizado na Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) e na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

Os biomarcadores inflamatórios, produzidos pelas células imunocompetentes presentes na placa de ateroma, podem orquestrar a resposta inflamatória sistêmica e tecidual, contribuindo para a formação de placas ateroscleróticas complexas, responsáveis pela manifestação de eventos neurológicos isquêmicos, tais como ataque isquêmico transitório (AIT) e acidente vascular cerebral (AVC)¹⁻⁴.

A elevada expressão de biomarcadores inflamatórios em portadores de placas carótídeas instáveis sugere que terapias imunomoduladoras, direcionadas contra o processo inflamatório presente na placa carótídea, sejam testadas com o intuito de reduzir a progressão da doença e o risco de AIT e AVC⁵⁻⁷.

Os glicocorticoides apresentam propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, reduzindo a secreção de biomarcadores inflamatórios pelos monócitos e macrófagos^{8,9}. Elenkov¹⁰ ressaltou que os glicocorticoides são medicações imunomoduladoras, capazes de modular a resposta inflamatória sistêmica. O objetivo deste estudo foi analisar a atividade inflamatória da PCR-US, do FNT-alfa e do FCEV séricos e tecidual, mediante administração intraoperatória de hidrocortisona.

■ MÉTODOS

População

Entre outubro/2012 e setembro/2013, 22 pacientes foram submetidos à EAC. A faixa etária variou de 50 a 84 anos, com média de 69,50 ± 9,09 anos. Quanto ao gênero, 68,18% (15) são indivíduos do sexo masculino e 31,82% (7), do sexo feminino. Quanto aos sintomas neurológicos, 50% (11) são sintomáticos e 50% (11), assintomáticos. Quanto à presença de estenose carótídea contralateral, 54,54% (12) dos pacientes exibiram estenose < 50%; 36,36% (8), estenose entre 50% e 69%, e 9,1% (2), estenose ≥ 70%.

Foram incluídos neste estudo pacientes sintomáticos e assintomáticos, portadores de estenose carótídea ≥ 70%, com indicação de EAC. Foram excluídos os pacientes que apresentaram estenose carótídea < 70% ou oclusão deste segmento arterial; indicação de angioplastia de carótida; doenças autoimunes ou sistêmicas; infecção recente (< 1 mês); AVC recente (< 1 mês); hipersensibilidade e/ou contra-indicação ao uso de hidrocortisona, e uso então atual de glicocorticoides.

O trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (Parecer n.º 108.870) e os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Análise pré-operatória

A estenose carótídea foi investigada com Ecocolor Doppler e a estenose ≥ 70% foi confirmada com angiografia de troncos supra-aórticos e cerebral, uma vez que não dispomos de angiotomografia.

Foi elaborado protocolo de estudo, com dados epidemiológicos e fatores de risco cardiovascular, preenchido por todos os pacientes, conforme apresentado na Tabela 1. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida como pressão sistólica ≥ 140 mmHg, pressão diastólica ≥ 90 mmHg e/ou uso de medicações anti-hipertensivas. Diabetes Mellitus (DM) foi definido como níveis de glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL ou uso de medicações hipoglicemiantes. Tabagismo foi avaliado pela média de consumo então atual de cigarro. Hipercolesterolemia foi definido por colesterol total > 200 mg/dL ou uso de medicações hipolipemiantes. Obesidade foi definida como índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 Kg/m².

Foram considerados sintomáticos os pacientes que apresentaram AIT ou AVC em período máximo de 6 meses anterior à EAC¹¹.

Os pacientes submetidos à EAC foram divididos em dois grupos: Grupo Controle (n=11 pacientes; 5 assintomáticos e 6 sintomáticos) – pacientes que não receberam hidrocortisona – e Grupo 1 (n=11 pacientes; 4 assintomáticos e 7 sintomáticos) – pacientes que receberam 500 mg intravenoso de hidrocortisona durante a indução anestésica. A randomização dos pacientes foi efetuada com a distribuição aleatória de 22 números sequenciais em envelopes enumerados de 1 a 22. Os números pares referiam-se aos pacientes do grupo controle e os números ímpares, aos pacientes do grupo 1. Os envelopes foram abertos em ordem numérica antes da indução anestésica.

Como demonstrado na Tabela 1, em ambos os grupos houve predomínio de indivíduos do sexo masculino, elevada incidência de pacientes hipertensos e diabéticos, baixa porcentagem de indivíduos obesos e predomínio de estenose carótídea contralateral < 50%. Não houve diferença estatística quanto às características epidemiológicas e clínicas, aos fatores de risco cardiovascular, à sintomatologia neurológica e ao tempo de pinçamento carótídeo, entre os pacientes do grupo controle e do grupo 1.

Endarterectomia de artéria carótida

Os pacientes foram submetidos à EAC clássica, sob anestesia geral. Após administração de 5.000 unidades de heparina endovenosa, as artérias carótidas interna, externa e comum foram pinçadas. Após remoção da placa de ateroma, procedeu-se à arteriorrafia primária. Não foi utilizado *shunt* vascular. O tempo médio de pinçamento carótídeo foi de 46,27 ± 10,16 minutos.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes.

Variáveis		Grupo controle (11)	Grupo 1 (11)	p
Idade (anos)		69,09 ± 8,30	69,91 ± 10,20	0,718*
Sexo	Masculino	72,70%	63,60%	0,647 [§]
	Feminino	27,30%	36,40%	
Hipertensão arterial sistêmica	Sim	90,90%	100%	0,306 [§]
	Não	9,10%	0%	
Diabetes mellitus	Sim	54,50%	81,80%	0,170 [§]
	Não	45,50%	18,20%	
Tabagismo	Sim	36,40%	63,60%	0,201 [§]
	Não	63,60%	36,40%	
Obesidade	Sim	9,10%	27,30%	0,269 [§]
	Não	90,90%	72,70%	
IMC (kg/m ²)		26,64 ± 3,61	26,26 ± 5,14	0,669*
Colesterol Total (mg/dL)		189,45 ± 22,39	160,09 ± 33,43	0,023*
HDL (mg/dL)		47,55 ± 11,26	41,18 ± 13,56	0,200*
LDL (mg/dL)		110,64 ± 27,23	92,91 ± 27,53	0,212*
Triglicerídeos (mg/dL)		156,09 ± 50,08	156,91 ± 112,12	0,511*
Glicemia de jejum (mg/dL)		129,36 ± 53,82	110,27 ± 32,23	0,869*
Tempo de pinçamento carotídeo (minutos)		44,18 ± 7,22	48,36 ± 12,44	0,430*
Estenose carotídea contralateral	< 50%	54,50%	54,50%	0,287 [§]
	50% a 69%	45,50%	27,30%	
	≥ 70%	0%	18,20%	
Sintomas neurológicos	Sintomático	54,50%	45,50%	0,670 [§]
	Assintomático	45,50%	54,50%	
Doença coronariana	Sim	36,40%	63,60%	0,201 [§]
	Não	63,60%	36,40%	
Revascularização do miocárdio	Sim	36,40%	63,60%	0,201 [§]
	Não	63,60%	36,40%	

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou porcentagem. IMC = índice de massa corporal; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade. *Teste de Mann-Whitney. [§]Teste da Razão de Verossimilhança.

Nenhum paciente apresentou evento neurológico isquêmico após a EAC.

Administração da hidrocortisona intravenosa

O succinato sódico de hidrocortisona (SOLU – CORTEF) 500 mg, em pó líofilo para solução injetável, foi diluído em 4 mL de água destilada para injeção e adicionado a 500 mL de soro fisiológico 0,9%. A solução foi injetada, em veia periférica, a uma concentração de 1 mg/mL e tempo de infusão de 30 minutos.

Seus efeitos são evidentes em 1 hora após sua administração, apresentando uma ampla ligação às proteínas com tempo de meia-vida plasmático de 1,5 a 2 horas e tecidual de 8 a 12 horas.

Dosagem sérica da PCR-US, do FNT-alfa e do FCEV

As coletas de sangue foram realizadas no pré-operatório (24 horas antes da EAC) e em 1 hora, 6 horas e 24 horas após o despinçamento carotídeo.

As amostras sanguíneas foram colhidas em três tubos, sendo que em um destes havia gel e ativador de coágulo, para dosagem do PCR-US, e nos outros dois, aderido à sua parede, o anticoagulante EDTA, para dosagem de FNT-alfa e FCEV.

As amostras contendo EDTA foram centrifugadas a 1.000 rotações por minuto (rpm) por 15 minutos e, posteriormente, a 10.000 rpm por 10 minutos. As amostras do tubo contendo gel foram centrifugadas a 4.500 rpm por 20 minutos. Após a centrifugação, o sobrenadante foi aliquoteado em tubos de Eppendorf (300 a 500 µL), sendo armazenados em freezer industrial a -70 °C. O valor de referência foi: PCR-US < 5mg/L. Os limites de detecção foram: FNT-alfa < 0,2 pg/mL e FCEV < 0,04 pg/mL.

Dosagem de FNT-alfa e FCEV na placa carotídea

Após sua remoção, o produto da endarterectomia foi congelado em freezer industrial a -70 °C. A mensuração destes biomarcadores foi efetuada

após lise tecidual com o *kit* Cell lysis (Biorad), pela Metodologia LUMINEX.

Análise estatística

Foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences*, em sua versão 21.0, para a obtenção dos resultados. Os valores foram exibidos na forma de média ± desvio padrão e porcentagens. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Quanto às características clínicas e epidemiológicas, as variáveis paramétricas foram avaliadas pelo Teste de Mann-Whitney e as variáveis não paramétricas, pelo Teste da Razão de Verossimilhança. Para análise dos biomarcadores séricos e teciduais, foi aplicado o Teste de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Comparação da atividade inflamatória sérica da PCR-US, do FNT-alfa e do FCEV entre o grupo controle e o grupo 1

Em 1 hora e 6 horas após a EAC, as concentrações séricas de PCR-US foram maiores no grupo 1, em relação ao grupo controle. Em ambos os grupos, a PCR-US apresentou atividade inflamatória máxima em 24 horas após a EAC (Figura 1). Não houve significância estatística em relação aos níveis de PCR-US, entre ambos os grupos.

As concentrações de FNT-alfa demonstraram perfil inflamatório semelhante em ambos os grupos, com redução de seus níveis em 1 hora após a EAC e elevação dos mesmos em 6 horas e em 24 horas,

após a EAC. O grupo 1, entretanto, exibiu menor concentração de FNT-alfa em todos os momentos de análise pós-operatória, em comparação ao grupo controle (Figura 2). Houve significância estatística quanto aos níveis de FNT-alfa em 1 hora ($p=0,031$), 6 horas ($p=0,015$) e 24 horas ($p=0,017$), após a EAC.

As concentrações de FCEV apresentaram resposta inflamatória semelhante em ambos os grupos, com redução das mesmas em 1 hora após a EAC e elevação em 6 horas e 24 horas, após a EAC. O grupo 1, todavia, exibiu menor concentração de FCEV em todos os momentos de análise pós-operatória, em comparação ao grupo controle (Figura 3). Houve significância estatística quanto aos níveis de FCEV em 1 hora ($p=0,006$) e em 6 horas ($p=0,005$), após a EAC.

A Tabela 2 exibe a atividade inflamatória sérica da PCR-US, do FNT-alfa e do FCEV, entre o grupo controle e o grupo 1, durante os momentos de observação.

Comparação da atividade inflamatória sérica do FNT-alfa e do FCEV entre os pacientes sintomáticos do grupo controle e do grupo 1

Os pacientes sintomáticos do grupo controle ($n=6$) exibiram menor concentração de PCR-US em 1 hora após a EAC, enquanto que, em 6 horas e 24 horas após a EAC, foi observada menor concentração sérica de PCR-US no grupo 1. Não houve significância estatística quanto aos níveis de PCR-US, entre ambos os grupos.

A atividade inflamatória do FNT-alfa foi menor no grupo 1, em comparação ao grupo controle, em todos os momentos de observação. Houve significância

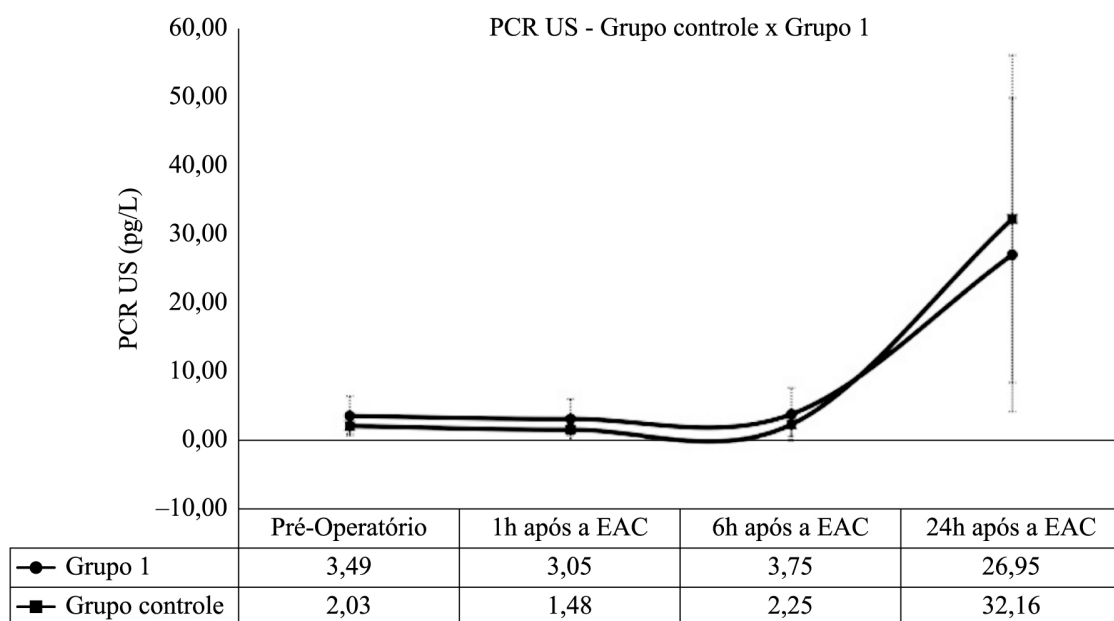


Figura 1. Atividade inflamatória sérica da PCR-US entre o grupo controle e o grupo 1.

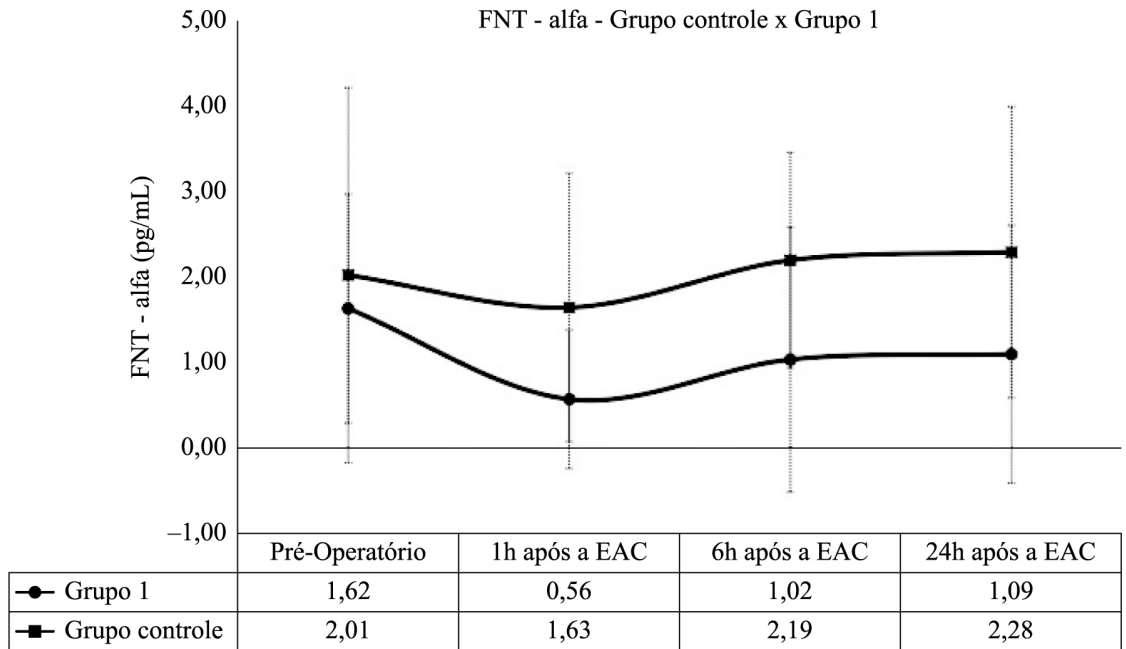


Figura 2. Atividade inflamatória sérica do FNT-alfa entre o grupo controle e o grupo 1.

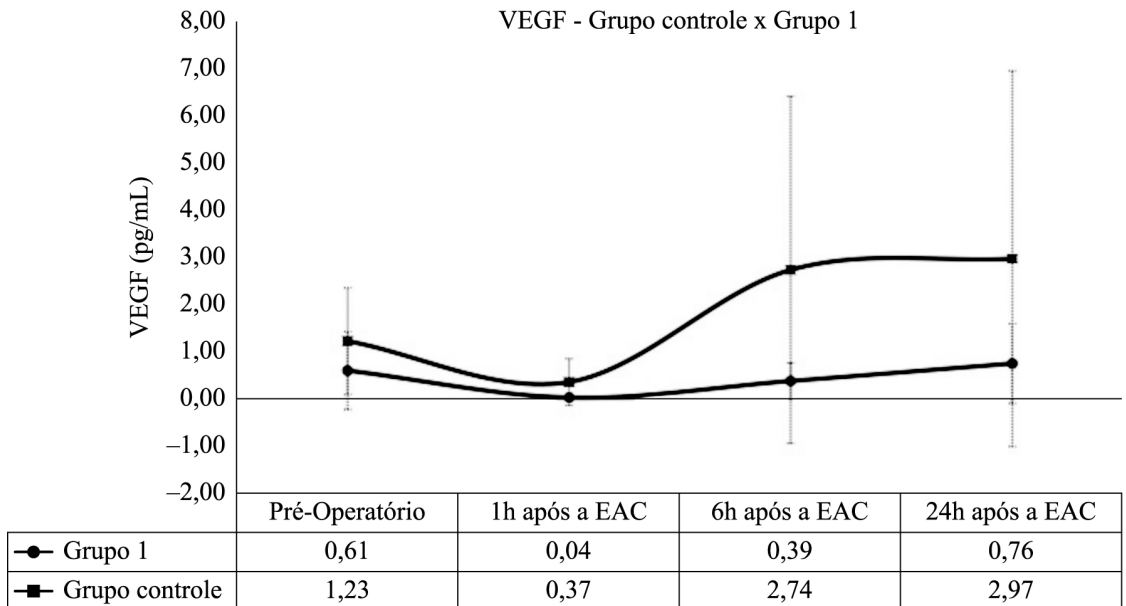


Figura 3. Atividade inflamatória sérica do FCEV entre o grupo controle e o grupo 1.

estatística em relação aos níveis de FNT-alfa em 1 hora ($p=0,011$) e 6 horas ($p=0,042$), após a EAC.

Os pacientes sintomáticos do grupo 1 apresentaram menor concentração de FCEV em todos os momentos de análise pós-operatória, em relação ao grupo controle.

Houve significância estatística quanto aos níveis de FCEV em 1 hora ($p=0,011$) após a EAC.

A Tabela 3 exhibe a atividade inflamatória sérica da PCR-US, do FNT-alfa e do FCEV entre os pacientes sintomáticos do grupo controle e do grupo 1, durante os momentos de observação.

Comparação da atividade inflamatória sérica da PCR-US, do FNT-alfa e do FCEV entre os pacientes assintomáticos do grupo controle e do grupo 1

Os pacientes assintomáticos do grupo 1 (n=4) exibiram maior concentração de PCR-US em todos os momentos de análise, em relação ao grupo controle. Não houve significância estatística quanto aos níveis de PCR-US, entre ambos os grupos.

A atividade inflamatória do FNT-alfa foi menor no grupo 1, em comparação ao grupo controle, em todos os momentos de análise pós-operatória. Não houve significância estatística em relação aos níveis de FNT-alfa, entre ambos os grupos.

Os pacientes assintomáticos do grupo 1 apresentaram menor concentração de FCEV em todos os momentos de análise, em relação ao grupo controle. Houve significância estatística quanto aos níveis de FCEV em 6 horas (p=0,025) e 24 horas (p=0,011), após a EAC.

A Tabela 4 exibe a atividade inflamatória sérica da PCR-US, do FNT-alfa e do FCEV, entre os pacientes assintomáticos do grupo controle e do grupo 1, durante os momentos de observação.

Comparação da atividade inflamatória tecidual do FNT-alfa e do FCEV entre os pacientes sintomáticos e assintomáticos do grupo controle e do grupo 1

Os pacientes sintomáticos exibiram maior concentração tecidual de FCEV, enquanto que os pacientes assintomáticos apresentaram níveis teciduais mais elevados de FNT-alfa. Não houve significância estatística quanto às concentrações teciduais de FNT-alfa e FCEV entre os pacientes sintomáticos e assintomáticos.

Os pacientes assintomáticos e sintomáticos do grupo 1 exibiram menores concentrações teciduais de FNT-alfa e FCEV, em relação ao grupo controle. Não houve significância estatística quanto às

Tabela 2. Atividade inflamatória sérica da PCR-US, do FNT-alfa e do FCEV, entre o grupo controle e o grupo 1, durante os momentos de observação.

		Grupo controle (11)	Grupo 1 (11)	Total (22)	p
PCR-US (mg/L)	Pré-operatório	2,03 ± 1,14	3,49 ± 2,89	2,76 ± 2,27	0,189
	1h após EAC	1,48 ± 0,86	3,05 ± 2,88	2,27 ± 2,23	0,177
	6h após EAC	2,25 ± 1,72	3,75 ± 3,84	3,00 ± 3,00	0,576
	24h após EAC	32,16 ± 23,82	26,95 ± 22,84	29,56 ± 22,93	0,450
FNT-ALFA (pg/mL)	Pré-operatório	2,01 ± 2,20	1,62 ± 1,34	1,82 ± 1,79	0,869
	1h após EAC	1,63 ± 1,57	0,56 ± 0,81	1,10 ± 1,34	0,031
	6h após EAC	2,19 ± 1,26	1,02 ± 1,55	1,61 ± 1,50	0,015
	24h após EAC	2,28 ± 1,70	1,09 ± 1,51	1,68 ± 1,69	0,017
FCEV (pg/mL)	Pré-operatório	1,23 ± 1,13	0,61 ± 0,82	0,92 ± 1,01	0,070
	1h após EAC	0,37 ± 0,49	0,04 ± 0,00	0,20 ± 0,38	0,006
	6h após EAC	2,74 ± 3,67	0,39 ± 0,38	1,56 ± 2,81	0,005
	24h após EAC	2,97 ± 3,97	0,76 ± 0,84	1,87 ± 3,02	0,069

Tabela 3. Atividade inflamatória sérica da PCR-US, do FNT-alfa e do FCEV, entre os pacientes sintomáticos do grupo controle e do grupo 1, durante os momentos de observação.

		Grupo controle (6)	Grupo 1 (7)	Total (13)	p
PCR-US (mg/L)	Pré-operatório	2,38 ± 1,26	3,80 ± 3,31	3,15 ± 2,59	0,391
	1h após EAC	1,75 ± 0,96	2,83 ± 2,44	2,33 ± 1,91	0,390
	6h após EAC	2,68 ± 2,08	2,57 ± 2,04	2,62 ± 1,97	0,886
	24h após EAC	38,85 ± 24,66	25,77 ± 19,76	31,81 ± 22,25	0,253
FNT-ALFA (pg/mL)	Pré-operatório	2,37 ± 2,60	1,62 ± 1,46	1,97 ± 2,01	0,774
	1h após EAC	2,47 ± 1,68	0,52 ± 0,86	1,42 ± 1,60	0,011
	6h após EAC	3,09 ± 0,47	1,36 ± 1,88	2,16 ± 1,63	0,042
	24h após EAC	3,19 ± 1,60	1,44 ± 1,80	2,25 ± 1,88	0,072
FCEV (pg/mL)	Pré-operatório	0,88 ± 0,65	0,65 ± 0,87	0,75 ± 0,76	0,283
	1h após EAC	0,22 ± 0,42	0,04 ± 0,00	0,12 ± 0,29	0,042
	6h após EAC	3,43 ± 4,92	0,51 ± 0,40	1,86 ± 3,53	0,062
	24h após EAC	1,20 ± 1,05	1,17 ± 0,80	1,18 ± 0,88	0,886

Tabela 4. Atividade inflamatória sérica da PCR-US, do FNT-alfa e do FCEV, entre os pacientes assintomáticos do grupo controle e do grupo 1, durante os momentos de observação.

		Grupo controle (5)	Grupo 1 (4)	Total (9)	p
PCR-US (mg/L)	Pré-operatório	1,60 ± 0,90	2,95 ± 2,31	2,20 ± 1,71	0,462
	1h após EAC	1,16 ± 0,69	3,45 ± 3,94	2,18 ± 2,74	0,387
	6h após EAC	1,74 ± 1,16	5,80 ± 5,67	3,54 ± 4,16	0,461
	24h após EAC	24,14 ± 22,59	29,03 ± 30,80	26,31 ± 24,85	0,462
FNT-ALFA (pg/mL)	Pré-operatório	1,58 ± 1,78	1,63 ± 1,32	1,60 ± 1,49	0,902
	1h após EAC	0,64 ± 0,61	0,62 ± 0,84	0,63 ± 0,67	0,884
	6h após EAC	1,10 ± 1,01	0,43 ± 0,46	0,80 ± 0,84	0,096
	24h após EAC	1,20 ± 1,17	0,47 ± 0,54	0,87 ± 0,97	0,081
FCEV (pg/mL)	Pré-operatório	1,66 ± 1,49	0,54 ± 0,85	1,16 ± 1,32	0,140
	1h após EAC	0,55 ± 0,56	0,04 ± 0,00	0,32 ± 0,48	0,081
	6h após EAC	1,91 ± 1,35	0,17 ± 0,27	1,14 ± 1,33	0,025
	24h após EAC	5,11 ± 5,26	0,04 ± 0,00	2,86 ± 4,58	0,011

Tabela 5. Atividade inflamatória tecidual do FNT-alfa e do FCEV, entre os pacientes do grupo controle e do grupo 1.

		Grupo controle (11)	Grupo 1 (11)	Total (22)	p
FNT-ALFA (pg/mL)	Sintomáticos	1,29 ± 0,33	1,16 ± 0,52	1,22 ± 0,43	0,550
	Assintomáticos	1,40 ± 0,46	1,16 ± 0,56	1,30 ± 0,49	0,521
FCEV (pg/mL)	Sintomáticos	11,02 ± 17,85	5,33 ± 5,76	7,96 ± 12,57	0,886
	Assintomáticos	8,15 ± 13,13	1,78 ± 0,99	5,32 ± 9,89	0,327

concentrações teciduais de FNT-alfa e FCEV entre os pacientes do grupo controle e do grupo 1.

A Tabela 5 exibe a atividade inflamatória tecidual do FNT-alfa e do FCEV, entre os pacientes do grupo controle e do grupo 1.

DISCUSSÃO

Este estudo, pela primeira vez, demonstrou que a administração intraoperatória de hidrocortisona interfere na resposta inflamatória de FNT-alfa e FCEV, reduzindo suas concentrações em período de 24 horas após a EAC. Além disso, observamos uma tendência da hidrocortisona em atuar não apenas em nível sérico, mas também em nível tecidual, controlando a atividade inflamatória do FNT-alfa e do FCEV presentes na placa carotídea.

Hermus et al.⁷ ressaltam que a atividade inflamatória celular, expressa pela produção sérica e tecidual de biomarcadores inflamatórios, como interleucinas, metaloproteinases, PCR-US, FNT-alfa e FCEV, contribui para a progressão e instabilização da placa carotídea, resultando em AIT e AVC⁷. Além disso, a magnitude do processo inflamatório sistêmico e tecidual, avaliado a partir da mensuração destes biomarcadores específicos, pode refletir o risco de complicações pós-operatórias e a evolução da doença carotídea contralateral⁷.

Raja et al.¹² afirmaram que a resposta inflamatória sistêmica após cirurgia cardiovascular ocorre pela

lesão de órgãos-alvo por isquemia – reperfusão, como resultado do pinçamento arterial e pela restauração da perfusão após a liberação da pinça hemostática. Além disso, a persistência de elevado grau de inflamação pós-operatória pode ser potencialmente prejudicial ao paciente submetido a intervenções cirúrgicas cardiovasculares¹². Rubens et al.¹³ e Liguori et al.¹⁴ concluíram, entretanto, que a resposta inflamatória sistêmica é variável, sendo influenciada por: comorbidades exibidas pelo paciente; intervenção não farmacológica no intraoperatório; tipo de anestesia; condições hemodinâmicas perioperatórias; aspectos cirúrgicos (incisão operatória, duração do procedimento, tempo de pinçamento arterial e necessidade de transfusão sanguínea), e evolução pós-operatória. Para assegurar as mesmas condições perioperatórias, padronizamos a anestesia geral e a endarterectomia clássica. As dosagens séricas de PCR-US, FNT-alfa e FCEV foram efetuadas posteriormente ao despinçamento carotídeo, para que a mensuração dos mesmos refletisse a produção máxima destes biomarcadores durante o período de pinçamento carotídeo. A hidrocortisona, por outro lado, foi administrada durante a indução anestésica, com o intuito de avaliar seu efeito imunomodulador de meia-vida curta (1,5 a 2 horas) não apenas sobre a atividade inflamatória pós-operatória de PCR-US, FNT-alfa e FCEV séricos, mas também sobre o FNT-alfa e o FCEV presentes na placa carotídea.

Publicações anteriores já demonstraram que os glicocorticoides podem interferir na resposta inflamatória sistêmica, reduzindo as concentrações de biomarcadores séricos e atenuando a ativação do sistema complemento e a adesão leucocitária e neutrofílica^{13,14}; porém, não demonstraram este efeito sobre PCR-US, FNT-alfa e FCEV, e não avaliaram a ação dos glicocorticoides sobre o comportamento dos biomarcadores presentes nos pacientes submetidos à EAC. Kawamura et al.¹⁵, após administrarem 30 mg/kg de metilprednisolona endovenosa antes da cirurgia e antes do despinçamento da aorta torácica em 16 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, observaram redução nas concentrações plasmáticas de interleucina – IL-6 e IL-8 em 1 hora, 2 horas e 3 horas após o despinçamento da aorta. Komori et al.¹⁶, após administrarem 1g de metilprednisolona endovenosa duas horas antes da correção cirúrgica convencional de dez pacientes portadores de aneurismas de aorta abdominal infrarrenal, identificaram menores concentrações de IL-6, após o despinçamento da aorta abdominal e no primeiro dia de pós-operatório, e de PCR, no primeiro dia de pós-operatório, em comparação aos pacientes que não receberam a dose pré-operatória de metilprednisolona.

Em nosso estudo, os pacientes sintomáticos apresentaram maior concentração sérica de PCR-US, FNT-alfa e FCEV na mensuração pré-operatória e nos momentos de avaliação pós-operatória, em relação aos pacientes assintomáticos, exceto para a concentração de PCR-US em 6 horas após a EAC e de FCEV em 24 horas após a EAC. Koutouzis et al.¹⁷ também observaram maior concentração pré-operatória de PCR-US e FNT-alfa em pacientes sintomáticos; entretanto, seus níveis pré-operatórios de PCR-US e FNT-alfa, tanto nos indivíduos sintomáticos quanto assintomáticos, foram inferiores aos exibidos em nossa casuística. Puz et al.¹⁸, por outro lado, exibiram níveis pré-operatórios mais elevados de FNT-alfa tanto em pacientes sintomáticos (14,58 pg/mL) quanto em assintomáticos (13,93 pg/mL), em comparação aos nossos pacientes. Acreditamos que estas diferenças ocorreram devido às características dos pacientes analisados, aos métodos utilizados para dosagem destes biomarcadores, aos métodos de classificação dos pacientes quanto à presença ou ausência de sintomas neurológicos prévios e ao intervalo de tempo entre os sintomas e a mensuração dos biomarcadores.

Dos biomarcadores analisados, a PCR-US exibiu a maior atividade inflamatória pós-operatória, sendo observada concentração máxima em 24 horas após a EAC. Alvarez Garcia et al.¹⁹ identificaram associação

entre níveis elevados de PCR-US e história de eventos neurológicos e presença de placas carotídeas instáveis; entretanto, não se demonstrou diferença entre os níveis deste biomarcador e a gravidade do evento neurológico isquêmico. Heider et al.²⁰ observaram lesões isquêmicas cerebrais em 22,4% de seus pacientes após a EAC, concluindo que elevados níveis pré-operatórios de PCR-US estão associados a maior risco de lesões cerebrais isquêmicas, após EAC. Em nosso estudo, os níveis séricos de PCR-US exibiram discreta alteração em seu comportamento inflamatório mediante a administração de hidrocortisona, não sendo identificada relevante redução em sua concentração pós-operatória em pacientes sintomáticos e assintomáticos. Morrow et al.²¹ concluíram previamente que os níveis séricos de PCR-US não se alteram frente a alterações hormonais ou administração de drogas anti-inflamatórias. As possíveis explicações para o pequeno efeito exercido pela hidrocortisona sobre os níveis séricos de PCR-US, em nosso estudo, recaem sobre o curto tempo de meia-vida (1,5 a 2 horas) da hidrocortisona, a sua administração durante a indução anestésica e o tempo de meia-vida prolongado da PCR-US (18 horas). Algumas estratégias que poderão ser adotadas em futuros estudos, com o intuito de reduzir a resposta inflamatória da PCR-US, incluem aumento da dose da hidrocortisona, uso de corticoide com tempo de meia-vida mais prolongado ou administração da hidrocortisona em 24 horas após a EAC.

Ao contrário da PCR-US, observamos importante redução das concentrações pós-operatórias de FNT-alfa, em todos os momentos de análise, mediante administração de hidrocortisona. Esta menor atividade inflamatória do FNT-alfa também foi identificada nos pacientes sintomáticos, com redução de suas concentrações em 1 hora e 6 horas, após a EAC, mediante administração de hidrocortisona. O FNT-alfa estimula o espessamento do endotélio vascular, promovendo a deposição de colágeno pelos fibroblastos, e contribui para hipotensão, coagulopatia e disfunção renal²². Welsh et al.²³ observaram correlação entre os níveis de FNT-alfa e o risco de AVC recorrente. Profumo et al.²⁴, por outro lado, afirmaram que a manutenção de níveis elevados de FNT-alfa após a EAC está associada à progressão da doença carotídea contralateral.

Relevante redução na atividade inflamatória do FCEV também foi observada nos pacientes que receberam a dose intraoperatória de hidrocortisona. Identificamos menor expressão sérica de FCEV em 1 hora após a EAC nos pacientes sintomáticos e em 6 horas e 24 horas, após a EAC, nos assintomáticos. O FCEV associa-se à vulnerabilidade histológica de placas carotídeas através do processo de quimioatração

de monócitos e outras células inflamatórias, por induzir a expressão de metaloproteínas e moléculas de adesão celular, promover neoangiogênese e estimular a expressão e a síntese de fator tecidual²⁵. Szabó et al.²⁶, após avaliação de 82 pacientes submetidos à EAC por eversão, observaram que a reestenose carotídea ocorreu naqueles pacientes que exibiram elevados níveis séricos de FCEV no quarto dia de pós-operatório.

Na placa carotídea, não observamos significância estatística quanto às concentrações de FNT-alfa e FCEV entre pacientes sintomáticos e assintomáticos. Grufman et al.²⁷ também não encontraram diferença estatística entre as concentrações teciduais de FNT-alfa entre sintomáticos e assintomáticos. A administração da dose intraoperatória de hidrocortisona, entretanto, demonstrou uma tendência em reduzir as concentrações de FNT-alfa e FCEV na placa carotídea, sugerindo uma tentativa de controlar a atividade inflamatória presente na placa carotídea.

Este estudo apresenta algumas limitações. Apesar de a hidrocortisona ter interferido na atividade inflamatória dos biomarcadores séricos, nossos resultados não fornecem informações prognósticas dos pacientes, no tocante à progressão da doença carotídea contralateral e à reestenose carotídea. Nossos resultados, entretanto, fornecem subsídios para que futuros estudos avaliem o efeito da administração intraoperatória de hidrocortisona sobre o prognóstico dos pacientes submetidos à EAC.

Em conclusão, o efeito imunomodulador da hidrocortisona reduz as concentrações séricas pós-operatórias de FNT-alfa e FCEV, em especial nos pacientes sintomáticos. A administração intraoperatória de hidrocortisona demonstra uma tendência em reduzir as concentrações teciduais de FNT-alfa e FCEV.

REFERÊNCIAS

- Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J Vasc Bras*. 2014;13(2):108-15. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.054>.
- Balanescu S, Calmac L, Constantinescu D, Marinescu M, Onut R, Dorobantu M. Systemic inflammation and early atheroma formation: are they related? *Maedica*. 2010;5(4):292-301. PMID:21977173.
- Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Arnao V, Pinto A, Licata G. Atherosclerosis as an inflammatory disease. *Curr Pharm Des*. 2012;18(28):4266-88. <http://dx.doi.org/10.2174/138161212802481237>. PMID:22390643.
- Moller MJ, Qin Z, Toursarkissian B. Tissue markers in human atherosclerotic carotid artery plaque. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(8):1160-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2012.06.008>. PMID:23068427.
- Mauriello A, Sangiorgi GM, Virmani R, et al. A pathobiologic link between risk factors profile and morphological markers of carotid instability. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):572-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.048>. PMID:19683236.
- Wekesa AL, Cross KS, O'Donovan O, et al. Predicting carotid artery disease and plaque instability from cell-derived microparticles. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(5):489-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.08.007>. PMID:25218652.
- Hermus L, Lefrandt JD, Tio RA, Breek JC, Zeebregts CJ. Carotid plaque formation and serum biomarkers. *Atherosclerosis*. 2010;213(1):21-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.013>. PMID:20627248.
- Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(10):525-33. <http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0898>. PMID:18762788.
- Imamura K, Hayashi F, Suzumura A. [Cytokine production by peripheral blood monocytes/macrophages in the patients with multiple sclerosis and its suppression by methylprednisolone]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1992;32(3):276-80. PMID:1628450.
- Elenkov IJ. Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochem Int*. 2008;52(1-2):40-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2007.06.037>. PMID:17716784.
- NASCET Investigators. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) investigators. *Stroke*. 1991;22(6):816-7. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.22.6.816>. PMID:2057984.
- Raja SG, Dreyfus GD. Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2005;13(4):382-95. <http://dx.doi.org/10.1177/021849230501300422>. PMID:16304234.
- Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. *Perfusion*. 2004;19(Suppl 1):S5-12. <http://dx.doi.org/10.1191/0267659104pf17170a>. PMID:15161059.
- Liguori GR, Kanas AF, Moreira LFP. Managing the inflammatory response after cardiopulmonary bypass: review of the studies in animal models. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(1):93-102. <http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20140017>. PMID:24896169.
- Kawamura T, Inada K, Okada H, Okada K, Wakusawa R. Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth*. 1995;42(5 Pt 1):399-403. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03015485>. PMID:7614647.
- Komori K, Ishida M, Matsumoto T, et al. Cytokine patterns and the effects of a preoperative steroid treatment in the patients with abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol*. 1999;18(3):193-7. PMID:10688417.
- Koutouzis M, Rallidis LS, Peros G, et al. Serum interleukin-6 is elevated in symptomatic carotid bifurcation disease. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(2):119-25. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01068.x>. PMID:18638042.
- Puz P, Lasek-Bal A, Ziaja D, Kazibutowska Z, Ziaja K. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):254-60. <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2013.34533>. PMID:23671435.
- Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, Sabin JA, Matas M. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque. *J Vasc Surg*. 2003;38(5):1018-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(03\)00709-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(03)00709-2). PMID:14603210.
- Heider P, Poppert H, Wolf O, et al. Fibrinogen and high-sensitive C-reactive protein as serologic predictors for perioperative cerebral microembolic lesions after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2007;46(3):449-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2007.05.035>. PMID:17826232.

21. Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Clin North Am.* 2000;84(1):149-61, ix. [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70211-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70211-X). PMID:10685132.
22. Baki ED, Sivaci RG, Kokulu S, Ela Y, Aldemir M. Effects of anesthetic choice on inflammatory response in cardiac surgery. *Inflammation and Cell Signaling.* 2014;1:e75.
23. Welsh P, Woodward M, Rumley A, Lowe G. Associations of circulating TNFalpha and IL-18 with myocardial infarction and cardiovascular risk markers: the Glasgow Myocardial Infarction Study. *Cytokine.* 2009;47(2):143-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2009.06.002>. PMID:19581111.
24. Profumo E, Esposito C, Buttari B, et al. Intracellular expression of cytokines in peripheral blood from patients with atherosclerosis before and after carotid endarterectomy. *Atherosclerosis.* 2007;191(2):340-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.030>. PMID:16678185.
25. Russell DA, Abbott CR, Gough MJ. Vascular endothelial growth factor is associated with histological instability of carotid plaques. *Br J Surg.* 2008;95(5):576-81. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.6100>. PMID:18344184.
26. Szabó A, Laki J, Madsen HO, et al. Early rise in serum VEGF and PDGF levels predisposes patients with a normal MBL2 genotype to restenosis after eversion endarterectomy. *Stroke.* 2007;38(8):2247-53. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.475954>. PMID:17626901.
27. Grufman H, Gonçalves I, Edsfieldt A, et al. Plasma levels of high-sensitive C-reactive protein do not correlate with inflammatory activity in carotid atherosclerotic plaques. *J Intern Med.* 2014;275(2):127-33. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12133>. PMID:24010553.

Correspondência

Stéfano Atique Gabriel
Rua Dr. Melo Alves, 685 - Cerqueira Cesar
CEP 01417-010 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: stefanogabriel@yahoo.com.br

Informações sobre os autores

SAG - Cirurgião Vascular/Endovascular, Departamento de Cirurgia Vascular, Hospital e Maternidade Celso Piirro; Professor, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas).
LA - Professora Livre-Docente pela Universidade de São Paulo (USP), Departamento de Citologia, Laboratório Central da Faculdade de Medicina da USP.
VLC - Professora Livre-Docente pela Universidade de São Paulo (USP), Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da USP.
CBB - Cirurgiã Vascular/Endovascular, Departamento de Ecografia Vascular, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.
OCJ - Mestre em Cirurgia, Departamento de Cirurgia Vascular; Professor da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas).
JLBA - Doutor em Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Departamento de Cirurgia; Professor da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas).
RAC - Doutor em Cirurgia pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Departamento de Cirurgia Vascular/Endovascular; Professor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: SAG, JLBA, RAC
Análise e interpretação dos dados: SAG, LA, VLC, CBB, OCJ, JLBA, RAC
Coleta de dados: SAG, CBB, LA, VLC
Redação do artigo: SAG, LA, VLC, CBB, OCJ, JLBA, RAC
Revisão crítica do texto: SAG, LA, VLC, CBB, OCJ, JLBA, RAC
Aprovação final do artigo*: SAG, LA, VLC, CBB, OCJ, JLBA, RAC
Análise estatística: SAG, CBB, JLBA, RAC
Responsabilidade geral pelo estudo: SAG, JLBA, RAC

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.