

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
DOUTORADO EM CARDIOLOGIA E INFECÇÃO

DENOEL MARCELINO DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA,  
INFLAMATÓRIA E INFECCIOSA DE CRIANÇAS  
SUBMETIDAS À CIRURGIA DE COARCTAÇÃO DA  
AORTA COM OU SEM USO DE  
PRECONDICIONAMENTO ISQUÊMICO POR  
PINÇAMENTO DA AORTA TORÁCICA  
DESCENDENTE.**

Rio de Janeiro

2013

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA,  
INFLAMATÓRIA E INFECCIOSA DE CRIANÇAS  
SUBMETIDAS À CIRURGIA DE COARCTAÇÃO DA  
AORTA COM OU SEM USO DE  
PRECONDICIONAMENTO ISQUÊMICO POR  
PINÇAMENTO DA AORTA TORÁCICA DESCENDENTE.

DENOEL MARCELINO DE OLIVEIRA

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da FIOCRUZ (IPEC/FIOCRUZ), para obtenção do grau de Doutor em Pesquisa Clínica em Cardiologia e Infecção.

Orientador: Prof. Dr. Vitor Manuel Pereira Azevedo

Rio de Janeiro

2013

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

O48 Oliveira, Denoel Marcelino de

Avaliação da resposta clínica, inflamatória e infecciosa de crianças submetidas à cirurgia de coarctação da aorta com ou sem uso de condicionamento isquêmico por pinçamento da aorta torácica descendente / Denoel Marcelino de Oliveira. – Rio de Janeiro, 2013. xi, 120 f. : il. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Cardiologia e Infecção, 2013.  
Bibliografia: f. 112-120

1. Condicionamento isquêmico. 2. Coarctação aórtica. 3. Anormalidades congênitas. 4. Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares. 5. Citoproteção. I. Título.

CDD 617.41

DENOEL MARCELINO DE OLIVEIRA

Avaliação da resposta clínica, inflamatória e infecciosa de crianças submetidas à cirurgia de coarctação da aorta com ou sem uso de condicionamento isquêmico por pinçamento da aorta torácica descendente.

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da FIOCRUZ (IPEC/FIOCRUZ), para obtenção do grau de Doutor em Pesquisa Clínica em Cardiologia e Infecção.

Orientador: Prof. Dr. Vitor Manuel Pereira Azevedo

Doutor em Ciências Médicas pela UERJ

Tese provada na cidade do Rio de Janeiro no dia 28 de fevereiro de 2013.

BANCA EXAMINADORA

---

**Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura (Presidente)**

Doutor em Clínica Médica pela UFRJ

Instituto Nacional de cardiologia

---

**Prof. Dr. Henrique Murad**

Doutor em Cirurgia Torácica pela UFRJ  
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

---

**Prof. Dr. José Pedro da Silva**

Doutor em Cirurgia Torácica e Cardiovascular pela USP  
Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Cristina Ortiz Valet**

Doutora em Saúde Coletiva pela UERJ  
Universidade Federal Fluminense

---

**Prof. Dr. Luís Antônio dos Santos Diego**

Doutor em Anestesiologia pela  
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Universidade Federal Fluminense

**SUPLENTE**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir**

Doutora em Epidemiologia pela UERJ  
Universidade Estadual do Rio de Janeiro

À Deus, criador de todas as coisas, inclusive nossas vidas e a quem minha alma pertence.

À minha esposa Josely e meus filhos Nicole e Davi Emanuel, meus apoios. Sonham os meus sonhos e caminham comigo. Obrigado por compreenderem todo tempo que este trabalho árduo nos obrigou a ficar distantes.

Aos meus pais, Samuel e Jesrael, minha eterna gratidão e amor, pela educação e estímulo que me levaram tão longe. Seu apoio e investimento são sempre plenos de amor e cuidado e me trazem força para caminhar firmemente.

Aos meus irmãos, Samuel Júnior, Jefferson e Jadder, obrigado por me ajudarem em meus sonhos e por serem meus parceiros em tantos momentos.

A todos meus parentes, obrigado por suas orações e estímulo. Suas vidas são exemplos a serem seguidos. Aprendi com cada riso, cada choro e companhia. Vocês construíram o meu ser.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus tios Dr. Francisco Ernesto Eler e Izabel Eler, minha mais profunda gratidão por todo apoio e primeiros estímulos em minha carreira médica.

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Elizabeth Costa Dias e ao Prof. Renê Mendes, minha gratidão por criarem em mim o interesse inicial pela ciência.

Ao Prof. Dr. João Batista Vieira de Carvalho e ao Prof. Andy Petroianu minha gratidão por fazerem nascer em mim o interesse pelos estudos experimentais e pela cirurgia cardiovascular.

Ao Dr. Bayard Gontijo Filho, Dr. Fernando Antônio Fantini, Dr. Juscelino Teixeira Barbosa, Dr. João Alfredo, Dra. Carla de Oliveira, Dr. Leonardo Ferber Drumond, Dr. Marcelo Frederick de Castro e Dr. Mário Oswaldo Vrandecic minha mais profunda gratidão por terem me transmitido as habilidades e táticas em Cirurgia Cardiovascular.

Ao Prof. Dr. Otoni Moreira Gomes e Prof. Dr. Tofy Mussivand meu agradecimento pelo estímulo em minha formação científica e acadêmica.

Ao Dr. Valdo José Carreira e Dr. Júlio Faria Honório minha gratidão pelo apoio e amizade durante os desafios alcançados em nossa jornada em Cirurgia Cardiovascular.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Ao Prof. Dr. Vitor Manuel Pereira Azevedo pelo estímulo contínuo e por motivar o meu crescimento científico e profissional. Sua garra e perseverança são exemplos a serem seguidos.

Oliveira DM, Azevedo VMP. **Avaliação da resposta clínica, inflamatória e infecciosa de crianças submetidas à cirurgia de coarctação da aorta com ou sem uso de condicionamento isquêmico por pinçamento da aorta torácica descendente.** Rio de Janeiro 2013. 120 f. Tese [Doutorado em pesquisa clínica em Cardiologia e Infecção] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## RESUMO

**Introdução:** O condicionamento isquêmico é o mais poderoso método experimental de proteção celular e pode ser aplicado em cirurgias que ocasionem isquemia tecidual como na correção de coarctação da aorta.

**Objetivo:** Avaliar os resultados clínicos, inflamatórios e infecciosos de crianças submetidas à cirurgia de coarctação da aorta com ou sem uso de condicionamento isquêmico por pinçamento da aorta torácica. Como desfechos primários foram avaliados os Eventos Adversos Principais (EAP) e o óbito em até 30 dias.

**Método:** Foram analisados retrospectivamente os dados clínicos de 104 pacientes submetidos consecutivamente a cirurgia de coarctação da aorta entre dezembro de 2007 e dezembro de 2012 no Instituto Nacional de Cardiologia, Centro Pediátrico da Lagoa e Hospital Prontobaby na cidade do Rio de Janeiro. Foram constituídos dois grupos, G PRE: 27 pacientes submetidos ao condicionamento e G CONT: 77 pacientes de controle.

**Resultados:** Houve predomínio do sexo masculino, 62,5%, a média de peso foi de 4,04±3,07 kg e 11,53% tinham peso < 2,5kg. A média de idade foi de 3,82±2, com mediana de 1,04 meses. A cirurgia foi realizada em caráter de emergência em 81,48% no G PRE ( $p<0,001$ ) e o *Basic* e o *Comprehensive Aristotle Score* foram maiores no G CONT ( $p<0,001$ ). A bandagem da artéria pulmonar foi realizada em 37,9% do G PRE contra 9,09% do G CONT e 81,48% do G PRE tiveram anastomose estendida no arco aórtico ( $p<0,001$ ). As complicações aconteceram em 66,23% no G CONT e em 22,22% no G PRE ( $p<0,001$ ). Os tempos de intubação traqueal, internação no CTI e internação hospitalar do G CONT foram 3 vezes ( $p=0,281$ ), 2,44 vezes ( $p=0,175$ ) e 1,7 vezes ( $p=0,196$ ) maior que do G PRE. Os EAP aconteceram somente no G CONT ( $p>0,05$ ), sendo mais comuns os abdominais (8,65%). Ocorreram três óbitos cirúrgicos (2,88%) todos no Grupo CONT (3,90%) ( $p=0,401$ ). Nove pacientes (8,65%) tiveram óbito na internação da cirurgia, um do G PRE (3,70%) e oito do G CONT (10,39%) ( $p=0,265$ ). As curvas livres de desfecho em 30 dias (100%) e 60 meses (74,07%) foram favoráveis para o Grupo PRE ( $p=0,007$  e  $p=0,017$ ). A análise multivariada de COX demonstrou que as variáveis: cateterismo venoso prévio, interrupção de arco aórtico, ventrículo único, hipertensão arterial pulmonar e a dupla via de saída de VD estão associados ao aumento de risco para desfecho nos pacientes do G PRE ( $p<0,05$ ).

**Conclusão:** Os pacientes do G PRE apresentaram maior complexidade e risco operatório e menores índices de complicação. Os desfechos foram mais comuns no G CONT mesmo sem diferença estatística. A evolução livre de desfecho com 30 dias e até 60 meses foi favorável para o G PRE. A análise multivariada revelou grupo de variáveis em que o condicionamento é desfavorável para aparecimento de desfecho em 30 dias.

**Descritores (Palavras-chave):** 1. Precondicionamento Isquêmico. 2. Coarctação Aórtica. 3. Anormalidades Congênitas. 4. Procedimentos Cirúrgicos Cardiovasculares. 5. Citoproteção.

Oliveira DM, Azevedo VMP. **Assessment of clinical, inflammatory and infectious response in children undergoing surgery for aortic coarctation with or without ischemic preconditioning by clamping of the descending thoracic aorta.** Rio de Janeiro 2013. 120 f. Thesis [Ph.D. in clinical research in cardiology and infection] - Evandro Chagas Institute of Clinical Research.

## ABSTRACT

**Introduction:** Ischemic preconditioning is the most powerful experimental method for cell protection and can be applied in surgeries which result in tissue ischemia as correction of coarctation of the aorta.

**Objective:** To evaluate the clinical, inflammatory and infectious in children undergoing surgery for aortic coarctation with and without ischemic preconditioning. As primary outcomes will be Major Adverse Events (MAE) and death within 30 days.

**Methods:** We retrospectively evaluated the clinical data of 104 consecutive patients undergoing surgery for aortic coarctation between December 2007 and December 2012 at the Instituto Nacional de Cardiologia, Centro Pediátrico da Lagoa e Hospital Prontobaby in the city of Rio de Janeiro. Two groups were composed, G PRE: 27 patients underwent preconditioning and G CONT: 77 control patients.

**Results:** Male gender were 62.5%, the mean weight was  $4.04 \pm 3.07$  kg and 11.53% had weight  $< 2.5$  kg. The mean age was  $3.82 \pm 2.05$  with a median of 1.04 months. The G PRE had 81.48% of emergency surgeries ( $p < 0.001$ ) and Basic and Comprehensive Aristotle score were higher in G PRE ( $p < 0.001$ ). Pulmonary artery banding was performed in 37.9% of G PRE and in 9.09% of G CONT and 81.48% of G PRE had extended aortic arch anastomosis ( $p < 0.001$ ). Complications occurred in 66.23% in CONT G and 22.22% in G PRE ( $p < 0.001$ ). The time of intubation, ICU stay and hospital stay were 3 times ( $p = 0.281$ ), 2.44 times ( $p = 0.175$ ) and 1.7 times ( $p = 0.196$ ) higher in G CONT than in G PRE. The MAE occurred only in G CONT ( $p > 0.05$ ), the most common being abdominal (8.65%). There were 3 surgical deaths (2.88%) all in G CONT (3.90%) ( $p = 0.401$ ). Nine patients (8.65%) had died in hospital, one in G PRE (3.70%) and eight in G CONT (10.39%) ( $p = 0.265$ ). Outcome curves free of events at 30 days (100%) and 60 months (74.07%) were favorable to G PRE ( $p = 0.007$  and  $p = 0.017$ ). Multivariate COX analysis demonstrated that; prior venous catheterization, interruption of the aortic arch, single ventricle, pulmonary arterial hypertension and double-outlet right ventricle are associated with increased risk for outcome in patients of G PRE.

**Conclusion:** Patients in G PRE showed higher operative risk and complexity and lower complication rates. The outcomes were more common in G CONT even without statistical difference. The evolution of free outcome at 30 days and 60 months was favorable for G PRE. Multivariate analysis revealed variables in which the preconditioning is unfavorable for development of outcome at 30 days.

**Keywords:** 1. Ischemic Preconditioning. 2. Aortic Coarctation. 3. Congenital Abnormalities. 4. Cardiovascular Surgical Procedures. 5. Cytoprotection.

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1-INTRODUÇÃO.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1.1-PROTEÇÃO CELULAR EM CIRURGIA CARDIOVASCULAR .....</b>       | <b>1</b>  |
| 1.1.1-Precondicionamento isquêmico .....                           | 2         |
| 1.1.2-Mecanismos de ação do condicionamento isquêmico .....        | 3         |
| 1.1.3-Mecanismos de ação do condicionamento isquêmico remoto ..... | 6         |
| 1.1.4-Precondicionamento isquêmico da aorta.....                   | 10        |
| <b>1.2-CORREÇÃO CIRÚRGICA DA COARCTAÇÃO DA AORTA .....</b>         | <b>11</b> |
| <b>1.3-OBJETIVO PRIMÁRIO.....</b>                                  | <b>14</b> |
| <b>1.4-OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....</b>                             | <b>14</b> |
| <b>2- CASUÍSTICA E MÉTODO .....</b>                                | <b>15</b> |
| <b>2.1-CASUÍSTICA .....</b>  | <b>15</b> |
| 2.1.1-Pacientes .....  | 15        |
| 2.1.2-Grupos constituídos .....                                    | 15        |
| 2.1.3-Pacientes arrolados nos grupos .....                         | 15        |
| <b>2.2-DESENHO DO ESTUDO.....</b>                                  | <b>15</b> |
| <b>2.3-CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....</b>                  | <b>16</b> |
| 2.3.1-Critérios de Inclusão .....                                  | 16        |
| 2.3.2-Critérios de Exclusão .....                                  | 16        |
| <b>2.4-PARAMETROS ESTUDADOS .....</b>                              | <b>16</b> |
| 2.4.1-Dados demográficos .....                                     | 16        |
| 2.4.2-Dados pré-operatórios.....                                   | 16        |
| 2.4.3-Dados per operatórios .....                                  | 17        |
| 2.4.4-Dados pós-operatórios .....                                  | 17        |
| 2.4.5-Eventos Adversos Principais (EAP) .....                      | 18        |
| <b>2.5-TÉCNICA CIRÚRGICA E ANESTÉSICA .....</b>                    | <b>18</b> |
| 2.5.1-Técnica anestésica empregada .....                           | 18        |
| 2.5.2-Protocolo de condicionamento isquêmico da aorta.....         | 19        |
| 2.5.2-Técnicas cirúrgicas empregadas .....                         | 19        |
| <b>2.6-COLETA DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>            | <b>24</b> |
| 2.6.1-Coleta dos dados .....                                       | 24        |
| 2.6.2-Análise estatística .....                                    | 24        |
| <b>3-RESULTADOS.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>3.1-ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS DEMOGRÁFICOS .....</b>         | <b>25</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>3.2-ANÁLISE DESCRITIVA E UNIVARIADA DOS DADOS PRÉ-OPERATÓRIOS .....</b>  | <b>29</b>  |
| <b>3.3-ANÁLISE DESCRITIVA E UNIVARIADA DOS DADOS PER OPERATÓRIOS .....</b>  | <b>41</b>  |
| <b>3.4-ANÁLISE DESCRITIVA E UNIVARIADA DOS DADOS PÓS-OPERATÓRIOS .....</b>  | <b>47</b>  |
| 3.4.1-Análise descritiva e univariada das complicações pós-operatórias.....   | 47         |
| 3.4.2-Análise descritiva e univariada das intervenções no pós-operatório.....   | 48         |
| 3.4.3-Análise descritiva e univariada da evolução no pós-operatório.....  | 50         |
| 3.4.4-Análise descritiva e univariada das variáveis ecocardiográficas contínuas (numéricas) repetidas no pós-operatório ..... | 58         |
| 3.4.5-Análise descritiva e univariada das variáveis laboratoriais contínuas e repetidas no pós-operatório .....               | 63         |
| 3.4.5-Análise descritiva, univariada e cumulativa dos desfechos primários e secundários.....                                  | 84         |
| <b>3.5-ANÁLISE BIVARIADA E MULTIVARIADA PARA ASSOCIAÇÃO DE VARIÁVEIS<br/>RELACIONADAS COM O DESFECHO.....</b>                 | <b>89</b>  |
| <b>4-DISCUSSÃO .....</b>  | <b>101</b> |
| <b>5-CONCLUSÕES .....</b>   | <b>108</b> |
| <b>6-LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>   | <b>109</b> |
| <b>7-RECOMENDAÇÕES .....</b>  | <b>110</b> |
| <b>8-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>  | <b>112</b> |
| <b>9-ANEXOS.....</b>  | <b>121</b> |

# 1-INTRODUÇÃO

## 1.1-PROTEÇÃO CELULAR EM CIRURGIA CARDIOVASCULAR

Naef <sup>1</sup> descreveu que o "big bang" da revolução da cirurgia torácica em meados do século foi o surgimento de uma cirurgia cardíaca realista. A cirurgia torácica e a cardiovascular sempre foram percebidas como um dos campos mais desafiadores da medicina moderna. Existem várias razões para isso, incluindo o peso emocional que o coração tem em nossa vida diária. Um bom exemplo é o termo "coração partido", que descreve muito bem alguns dos sentimentos envolvidos com o órgão. Em um nível acima, o coração é visto como órgão que abriga a alma. Isto pode explicar por que o termo "sem coração" é muitas vezes usado com o significado de "sem alma".

Independentemente do potencial supranatural e qualidades do coração, a maioria de nós concordaria, que o coração e seus ramos são vitais para o bem-estar do corpo, uma situação que é evidente para os cirurgiões cardiovasculares que experimentaram a ausência de sua função com conseqüente morte de seus pacientes. Esse deve ter sido o motivo pelo qual, a maioria dos estudos e esforços se concentraram somente na proteção do coração, deixando os outros órgãos e tecidos em segundo plano durante os procedimentos cirúrgicos cardiovasculares.

Bigelow et al <sup>2-5</sup> foi o pioneiro em uma extensa pesquisa sobre o uso de hipotermia para proteção celular em cirurgia cardíaca. Lewis e Tauffic <sup>6</sup> foram os primeiros a realizar proteção celular em cirurgia cardiovascular em humanos com uso de hipotermia moderada em 2 de setembro de 1952. Porém, quem consolidou o uso desse método de proteção foi Swan et al <sup>7</sup> a partir de 1953 na Universidade de Colorado. Swan <sup>1</sup> se tornou o cirurgião com maior

experiência e realizou cirurgias em hipotermia com perfeição em centenas de casos com uma taxa de mortalidade muito baixa mesmo antes do advento da circulação extracorpórea.

Em 1955, Melrose et al <sup>8</sup> propuseram o uso de parada cardíaca para procedimentos cirúrgicos, utilizando infusão de potássio na raiz da aorta ascendente. Desde então, a proteção miocárdica durante a cirurgia cardíaca tem sido o foco de pesquisas básicas e clínicas, as quais compreendem os últimos 50 anos. <sup>9</sup>

Durante meio século de pesquisas e desenvolvimentos, a proteção celular passou do nível da “era do gelo” para um nível microcelular. Mais recentemente, o uso de potentes mecanismos moleculares de proteção são empregados, como no método do condicionamento isquêmico. <sup>10</sup>

A proteção miocárdica e de células de outros órgãos do corpo de forma inadequada durante a cirurgia cardiovascular pode ocasionar morte celular e desencadear uma cascata de reações inflamatórias e sistêmicas a ponto de deteriorar as funções fisiológicas dos pacientes. <sup>1</sup>

### **1.1.1-Precondicionamento isquêmico**

Em 1986, Murry et al <sup>11</sup> descreveram que curtos episódios de isquemia e reperfusão anteriormente a um evento isquêmico prolongado, denominado condicionamento isquêmico, reduzia o tamanho da área do infarto e melhorava a função cardíaca. Em estudos experimentais, o condicionamento tem sido considerado o meio natural mais potente de cardioproteção conhecido. <sup>12</sup>

Bartling et al <sup>13</sup> demonstraram que o condicionamento em cirurgia cardíaca pode ter resultados conflitantes, porém a maioria dos trabalhos <sup>14,15</sup> concorda que o condicionamento é um adjunto efetivo na proteção miocárdica.

O condicionamento isquêmico pode ser classificado de acordo com o local de ação e com o tempo necessário entre o estímulo e o início da proteção oferecida pelo mecanismo. Quando o mecanismo é utilizado para proteger o mesmo órgão onde foi realizado o estímulo é denominado de condicionamento local e quando é realizado com o intuito de se proteger um órgão a distância é denominado de condicionamento remoto.<sup>12</sup>

Os mecanismos bioquímicos inerentes ao condicionamento local e remoto possuem algumas vias de ação semelhantes e podem ser usados com propósitos de proteção celular ou diminuição da reação inflamatória através de expressão gênica, como descrito por Konstantinov et al<sup>16,17</sup>.

### **1.1.2-Mecanismos de ação do condicionamento isquêmico**

Desde a descrição do fenômeno do condicionamento por Murry et al<sup>11</sup>, mais de 2000 publicações foram realizadas sobre o assunto, tornando o artigo original o mais citado da revista *Circulation*. Nesses últimos 20 anos, vários pesquisadores têm tentado determinar os mecanismos, substâncias deflagradoras, mediadores, receptores e efetores do condicionamento.<sup>18</sup>

Liu et al<sup>19</sup> e Ytrehus et al<sup>20</sup> descreveram que a estimulação de uma variedade de receptores G da membrana citoplasmática levava a translocação de Proteína Cinase C (PKC) do citoplasma para o sarcolema, desencadeando uma cadeia de reações que levam à proteção celular contra a isquemia prolongada. As vias além da ativação da PKC não estão muito esclarecidas, entretanto, estudos desenvolvidos por Nakano et al<sup>21</sup> sugeriram que a Proteína Cinase 2 Ativada MAPK (MAPKAPK2) pudesse estar envolvida na sinalização intracelular do mecanismo.

O efetor final do mecanismo de proteção, descrito em 1997 por Garlid et al <sup>22</sup>, parece ser o Canal de Potássio Sensível ao ATP ( $K^+_{ATP}$ ), localizado na membrana interna da mitocôndria. Vários mecanismos cardioprotetores têm sido associados à abertura do Canal de  $K^+_{ATP}$  mitocondrial (mito $K^+_{ATP}$ ), os quais incluem: alterações do cálcio mitocondrial, alterações no poro de permeabilidade da mitocôndria, mudanças na polarização da membrana mitocondrial, modulação de Radicais Livres de Oxigênio e modulação na liberação de Citocromo C. <sup>23</sup>

Pain et al <sup>24</sup> e Forbes et al <sup>25</sup> advogaram que a ligação entre a abertura dos canais mito $K^+_{ATP}$  e a ativação de cinases do citoplasma esta relacionada com a liberação de Radicais Livres de Oxigênio no citoplasma (figura 1).

Garlid e Paucek <sup>26</sup> sugeriram que a abertura dos canais de mito $K^+_{ATP}$  deflagra o fechamento do poro de permeabilidade da mitocôndria regulando assim o volume de solvente e o transporte de elétrons através da membrana mitocondrial. Esses seriam os principais mecanismos responsáveis pela manutenção da função da mitocôndria.

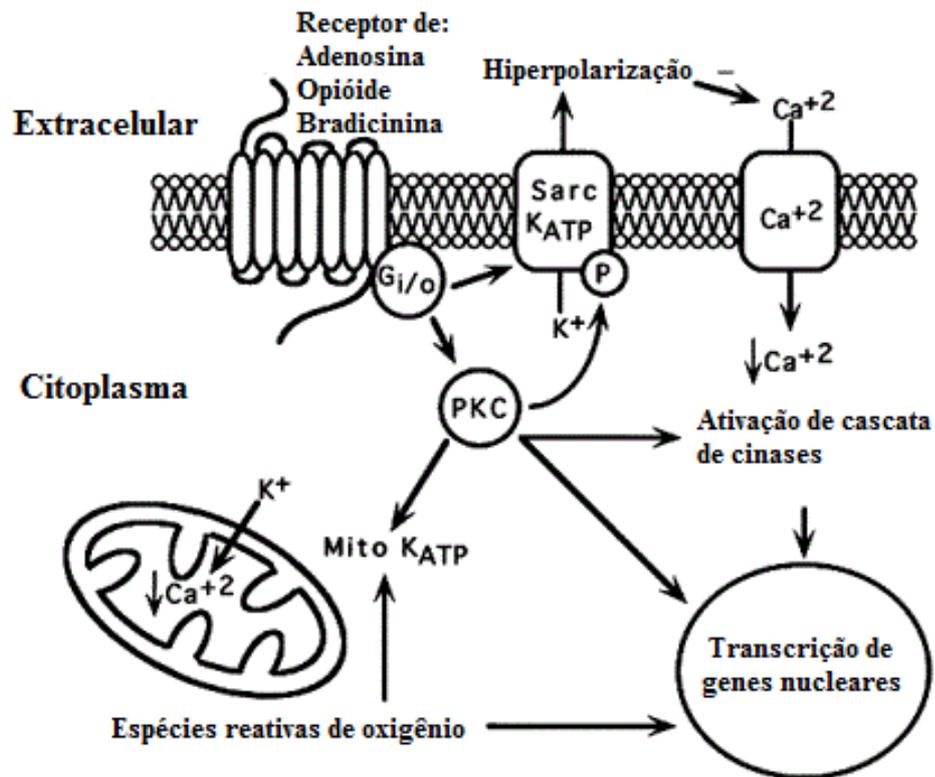


Figura 1. Mecanismo de ação do condicionamento isquêmico: 1-Estímulo de receptores da membrana ativam a Proteína Cinase C (PKC) no citoplasma. 2- A PKC estimula ativação de cascata de proteínas cinases a transcreverem genes nucleares. 3- A PKC estimula abertura do canal de K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> sensível da membrana interna da mitocôndria com liberação de radicais e espécies reativas de oxigênio. 4- A abertura do canal de K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> estimula fechamento do Poro de Transição da mitocôndria com bloqueio da entrada de solutos e água no interior da mitocôndria. 5- Supõe-se que os efetores finais de proteção sejam o K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> e o Poro de Transição.

### 1.1.3-Mecanismos de ação do condicionamento isquêmico remoto

Przyklenk et al <sup>27</sup> descreveram o mecanismo do condicionamento remoto em 1993 demonstrando proteção à distancia no mesmo órgão estimulado. Esta forma de proteção intramiocárdica foi posteriormente ampliada para o uso de estímulo em outros órgãos como rim <sup>28</sup> e intestino delgado <sup>29</sup>, com diminuição da área de miocárdio infartada nos corações dos animais (figura 2).

O condicionamento remoto possui vias bioquímicas semelhantes ao condicionamento local, com ativação e abertura dos canais de mitoK<sup>+</sup><sub>ATP</sub>, como relatado por Kristiansen et al <sup>17</sup>. Porém, o condicionamento remoto apresenta além do fator protetor contra a isquemia, a ativação e modificação da expressão de genes inflamatórios em humanos como descrito por Konstantinov et al <sup>16</sup>.

Cheung et al <sup>30</sup> foram os primeiros a publicar os resultados do uso clínico do condicionamento remoto de membro inferior em crianças submetidas a cirurgia cardiovascular. Em seu estudo, houve aumento das interleucinas anti-inflamatórias no grupo submetido ao estímulo e os níveis de troponina I no pós-operatório foram maiores no grupo controle, indicando uma maior lesão do miocárdio. A necessidade de drogas inotrópicas no pós-operatório foi maior no grupo controle e a resistência das vias aéreas foi significativamente menor no grupo que recebeu o estímulo de condicionamento.

O verdadeiro mecanismo de ação do condicionamento remoto ainda é desconhecido, porém existem fortes evidências de que as vias neural, humoral e inflamatória agem de forma interligada, conferindo cardioproteção (figura 3). <sup>31</sup>

(1) A hipótese neural propõe que o condicionamento de um órgão ou tecido gera substâncias endógenas tais como a adenosina, bradicinina ou peptídeo

relacionado ao gene de calcitonina (CGRP), que ativam uma via neural aferente, que determina a cardioproteção.<sup>32-34</sup>

(2) A hipótese humoral propõe que as substâncias endógenas liberadas pelo órgão ou tecido preconditionado, tais como os opióides, adenosina, bradicinina, CGRP, endocanabinóides, Angiotensina I ou algum fator ainda não identificado entram na corrente sanguínea e ativam o seu receptor respectivo no miocárdio, estimulando as várias vias intracelulares de cardioproteção.<sup>35-37</sup>

(3) A terceira hipótese propõe que o estímulo de um órgão ou tecido provoca uma resposta sistêmica de proteção que suprime a inflamação e apoptose. Dados recentes sugerem que a ativação de proteínas cinases ativadas por mitógeno (MAPKs) p38, ERK1/2 e JNK no órgão remoto também podem contribuir para a cardioproteção.

16,38,39

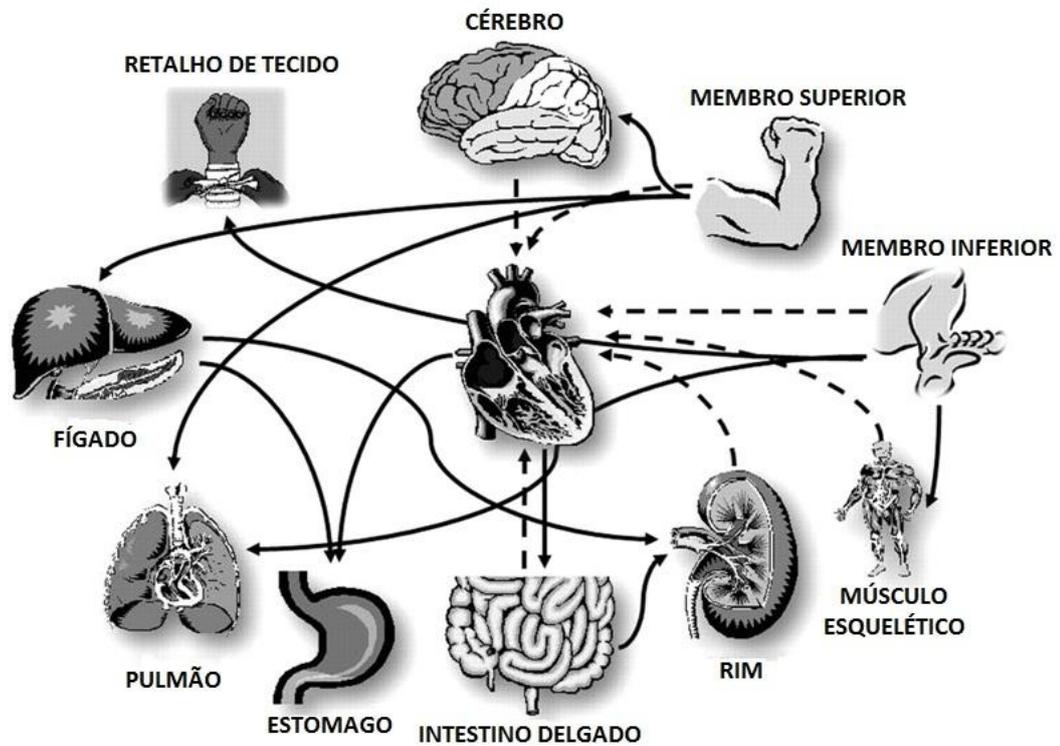


Figura 2. Desenho esquemático demonstrando a fonte dos estímulos e os órgão alvo da proteção. As setas pontilhadas demonstram órgãos e tecidos que possuem ação de proteção sobre o miocárdio. As setas sem pontilhados demonstram as interligações de proteção evidenciadas entre vários órgãos e tecidos.

Fonte: Hausenloy DJ (2008, p.378)

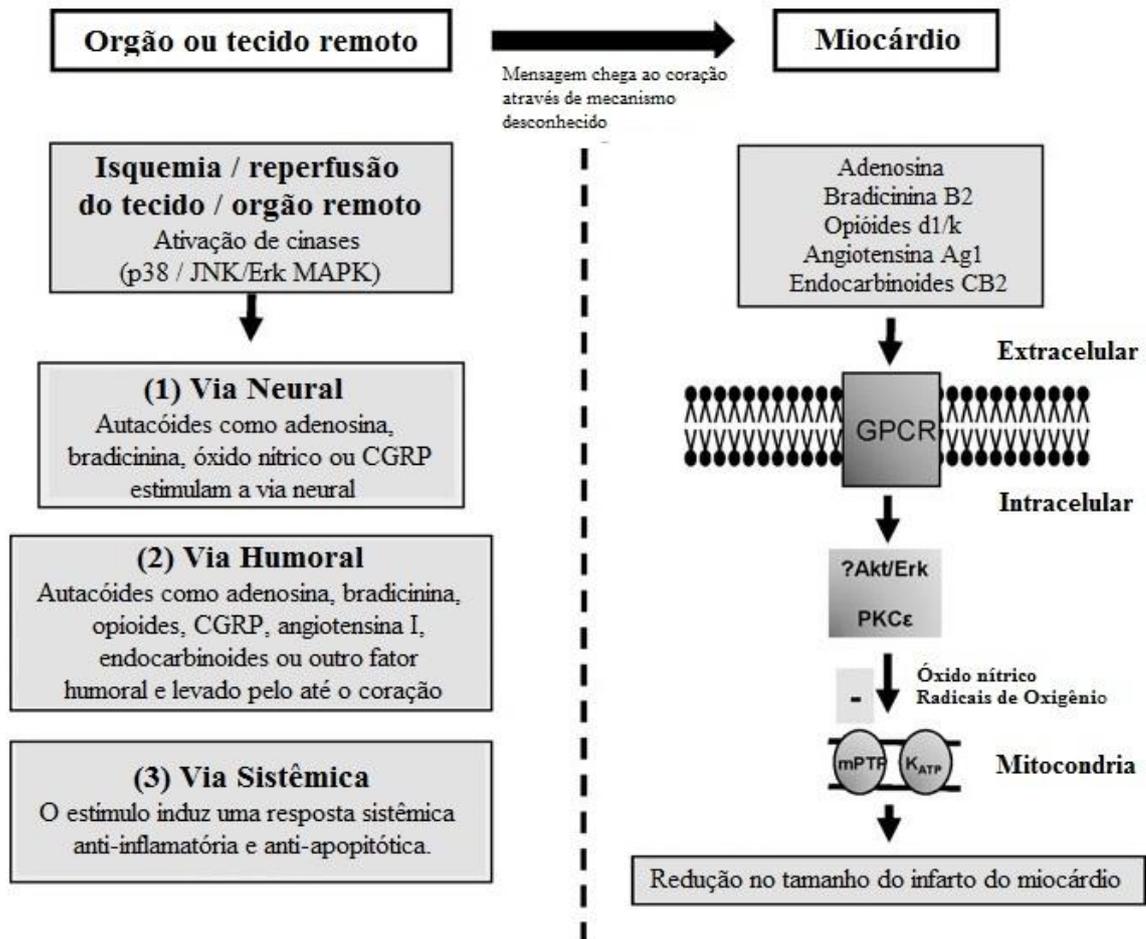


Figura 3. Mecanismo e vias de ação do preconditionamento remoto; 1-via neural; 2-via humoral; 3-via sistêmica. As vias do preconditionamento clássico se interligam com as vias do preconditionamento remoto para gerar proteção do miocárdio via abertura do canal de K<sub>ATP</sub> sensível e do fechamento do Poro de Transição da mitocôndria.

Fonte: Hausenloy DJ (2008, p.378)

#### **1.1.4-Precondicionamento isquêmico da aorta**

Durante as últimas décadas, um esforço considerável tem sido empregado na busca de estratégias para prevenir danos isquêmicos na medula espinhal durante cirurgias que necessitam de pinçamento da aorta toracoabdominal com interrupção do fluxo sanguíneo.<sup>40</sup>

Strauch et al<sup>41</sup> demonstraram em condições experimentais, que o uso de hipotermia moderada com diminuição da temperatura corporal central para 32 °C era eficaz no aumento da tolerância medular à isquemia. Outros métodos demonstraram proteção, como a drenagem liquórica advogada por Coselli et al<sup>42</sup>.

O uso de condicionamento isquêmico da aorta tem demonstrado resultados estimuladores tanto em nível experimental como clínico.

Abraham et al<sup>43</sup> demonstraram proteção contra paraplegia temporária e isquemia medular tardia em um modelo experimental com uso de um ciclo de dois minutos ou um ciclo de cinco minutos de isquemia e reperfusão. Toumpoulis et al<sup>44</sup> demonstraram que houve redução de lesão medular pela histologia e diminuição de inflamação do tecido medular no grupo com estímulo do condicionamento (PCI) da aorta torácica descendente logo antes de um clampeamento de 45 minutos.

Ali et al<sup>45</sup> demonstraram clinicamente que o uso de PCI em um grupo de 82 pacientes randomizados para realização de correção eletiva de aneurisma de aorta abdominal reduziu a incidência de injúria miocárdica em 27%, de infarto do miocárdio em 22% e de alteração renal em 23%.

## 1.2-CORREÇÃO CIRÚRGICA DA COARCTAÇÃO DA AORTA

Clarence Crafoord e Nyhlin<sup>46</sup> foram os primeiros a realizar a cirurgia de correção da coarctação da aorta com sucesso em 19 de outubro de 1944.

Os estudos experimentais da correção da coarctação da aorta realizados por Blalock e Park<sup>47</sup> foram desanimadores devido aos problemas de isquemia medular durante o clampeamento da aorta. Gross e Hufnagel<sup>48</sup> também realizaram vários estudos experimentais para confecção de anastomose direta, término terminal. As sequelas neurológicas devido à ausência de proteção adequada da medula foram desanimadoras, principalmente nos casos com clampeamento acima de 30 minutos.<sup>49</sup>

A apresentação anatômica da coarctação da aorta determina, em muitos casos, as estratégias cirúrgicas e resultados obtidos com a cirurgia. Johnson et al<sup>50</sup> propuseram uma classificação para as coarctações da aorta de acordo com sua relação com o ducto arterioso. Essa forma de classificação simplifica a avaliação clínica, indicação e tipo de cirurgia a ser escolhida.<sup>51</sup>

Zannini et al<sup>52</sup> propuseram abordagens diferentes dependendo da localização do acometimento do arco aórtico. Existe um amplo espectro de variação anatômica com relação ao acometimento do arco aórtico, o qual interfere no nível de complexidade do tratamento a ser realizado.

Nos últimos 50 anos houve uma evolução das técnicas de abordagem da coarctação da aorta. Essas técnicas incluem a simples anastomose término terminal<sup>46,48</sup>, aortoplastia com uso de retalho de artéria subclávia<sup>53</sup>, advogada inicialmente por Waldhausen<sup>54</sup> e aortoplastia com uso de remendo de pericárdio ou prótese<sup>55</sup>.

As técnicas iniciais demonstraram resultados ruins, fazendo com que vários autores como Wood et al<sup>56</sup>, Vouhe et al<sup>57</sup> e Lacour-Gayet et al<sup>58</sup> preferissem o uso de anastomose término terminal estendida em direção ao arco aórtico. Os resultados com essa técnica

demonstraram diminuição dos índices de recoarctação ao longo do tempo e baixa mortalidade cirúrgica, mesmo sendo um procedimento com maior complexidade.

Kaushal et al <sup>59</sup> demonstraram que os índices de reintervenção com um seguimento de 5 anos após confecção de anastomose estendida no arco aórtico foi de apenas 4%. A presença de hipoplasia da aorta transversa não foi um fator de risco para reintervenção mas foi um fator de risco para mortalidade. O mesmo grupo observou que o único fator de risco para recoarctação foi à presença de artéria subclávia esquerda aberrante.

Sakurai et al <sup>60</sup> observaram que houve uma queda importante nos índices de reintervenção por recoarctação em acompanhamento tardio, de 16% para 5%, quando compararam duas décadas de tratamento da coarctação da aorta.

Em 2010, Kansy et al <sup>61</sup> publicaram os dados do banco de cirurgias congênicas da Associação Europeia de Cirurgia Cardiorácica que incluíam 14.843 procedimentos em neonatos realizados entre janeiro de 1999 e maio de 2008, em 118 centros de 34 países. Nesse grupo foram realizadas um total de 2.012 cirurgias de coarctação da aorta com uma mortalidade de 4,63%.

As lesões medulares no pós-operatório de correção de coarctação da aorta no período neonatal são incomuns e podem acometer entre 0,4 e 1,5% dos casos. <sup>62</sup> Os mecanismos de acometimento não são claros, mas os mais cogitados são a hipóxia e hipotensão após o clampeamento. Outros mecanismos como aumento da pressão do líquido espinal, hipertermia durante o reparo e embolismo ou trombose da artéria espinal anterior foram descritos. <sup>63,64</sup>

Em 1953, Sealy <sup>65</sup> descreveu a síndrome pós coarctectomia que acometia de 2 a 28% dos casos submetidos à correção cirúrgica da coarctação da aorta. Nessa síndrome ocorreria uma arterite mesentérica com aparecimento de sintomas abdominais como dor, distensão, íleo paralítico, vômitos, febre, melena, leucocitose e eventualmente hipertensão paradoxical.

Alguns autores relataram que essa síndrome estaria relacionada com o aparecimento de enterocolite necrotizante e conseqüentemente morte de várias crianças.<sup>66</sup>

Lerberg et al<sup>67</sup> relataram 25 anos de experiência da correção da coarctação da aorta com uma taxa de 10% de síndrome pós coarctectomia. Alterações neurológicas como paralisia, hemiplegia e convulsão aconteceram em 4%, sendo que a paralisia isoladamente acometeu em 1,5% dos pacientes.

Leanage et al<sup>68</sup> relataram que 22% dos pacientes necessitaram de diálise peritoneal em uma série de pacientes operados na cidade de Londres. Dos pacientes que morreram, 72% tiveram que realizar diálise devido à insuficiência renal aguda, sendo um fator preditivo de óbito hospitalar. O mesmo grupo salientou que se deve ter controle hídrico rigoroso no pós-operatório e o uso de diuréticos devem fazer parte do tratamento, principalmente nos casos com hipertensão paradoxal.<sup>69</sup>

Observamos que houve considerável avanço no tratamento cirúrgico da coarctação da aorta. Infelizmente, mesmo com toda tecnologia e avanços das técnicas cirúrgicas, alguns eventos adversos maiores como os eventos neurológicos, isquemia intestinal e disfunção renal estão entre as complicações precoces mais frequentes, variando de 0,4 até 28%.

Todos os dados da literatura relatados corroboram que os eventos adversos estão diretamente relacionados com as condições clínicas dos pacientes previamente a cirurgia e com a necessidade de interrupção do fluxo sanguíneo abdominal durante o clampeamento da aorta.

Objetivamos estudar os fatores relacionados aos resultados da cirurgia de correção da coarctação da aorta com uso do condicionamento isquêmico, o mais poderoso método experimental de proteção celular descrito na literatura. Mesmo com as modernas técnicas cirúrgicas, avanços no desenvolvimento de drogas e uso de hipotermia, não conseguimos

excluir Eventos Adversos Principais (EAP) tão marcantes para os pacientes como a paraplegia, isquemia intestinal e insuficiência renal.

### 1.3-OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar os desfechos primários definidos como Eventos Adversos Principais (EAP) e óbito cirúrgico em até 30 dias.

### 1.4-OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Avaliar os fatores clínicos pré-operatórios relacionados com a morbidade e à mortalidade cirúrgica.
2. Avaliar os fatores clínicos pré-operatórios relacionados com inflamação e infecção.
3. Avaliar a influência do uso do condicionamento isquêmico nos índices de inflamação e infecção.
4. Analisar os fatores relacionados com as complicações.
5. Avaliar os fatores relacionados com o óbito cirúrgico e tardio.

## **2- CASUÍSTICA E MÉTODO**

### **2.1-CASUÍSTICA**

#### **2.1.1-Pacientes**

Foram avaliados os dados de 104 pacientes submetidos consecutivamente à cirurgia de correção de coarctação da aorta entre dezembro de 2007 e dezembro de 2012 no Instituto Nacional de Cardiologia, Centro Pediátrico da Lagoa e Hospital Prontobaby na cidade do Rio de Janeiro.

#### **2.1.2-Grupos constituídos**

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

**PRE** - Grupo submetido ao condicionamento da aorta

**CONT** - Grupo controle

#### **2.1.3-Pacientes arrolados nos grupos**

O grupo PRE foi constituído por 27 pacientes e o grupo CONT foi constituído por 77 pacientes.

### **2.2-DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo coorte com levantamento retrospectivo de dados em prontuários de pacientes submetidos à cirurgia de coarctação de aorta entre dezembro de 2007 e dezembro de 2012.

## 2.3-CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

### 2.3.1-Critérios de Inclusão

Pacientes operados de coarctação da aorta entre 2007 e 2012.

Os pacientes deveriam ser neonatos, lactentes e crianças com menos de 7 anos.

### 2.3.2-Critérios de Exclusão

Cirurgias de coarctação de aorta realizadas com circulação extracorpórea (CEC).

Patologias complexas associadas com coarctação da aorta corrigidas em único tempo.

## 2.4-PARAMETROS ESTUDADOS

### 2.4.1-Dados demográficos

Foram levantados os dados sobre sexo, peso, estatura, data de nascimento e idade.

### 2.4.2-Dados pré-operatórios

Foram levantados os dados clínicos pré-operatórios como: patologias cardíacas associadas, presença de insuficiência cardíaca, classe funcional de insuficiência cardíaca, fração de ejeção, gradiente de pressão na zona de coarctação, entubação traqueal prévia, uso de drogas vasoativas e de hemoderivados, presença de infecção prévia e sepses, presença de síndrome genética, convulsão, tempo de internação em CTI previamente à cirurgia, uso de cateter, uso de prostaglandina venosa, pressão arterial diastólica e sistólica, colonização com germes multiresistentes, procedimentos cirúrgicos e hemodinâmicos prévios. Foram levantados os *scores* de risco do *Aristotle Scores*<sup>70</sup> básico e avançado.

Além dos dados clínicos foram levantados os exames laboratoriais pré-operatórios que incluem; glicose, creatinina, ureia, leucócitos, hematócrito, hemoglobina, gasometria arterial e lactato. Foram calculados os dados de *clearence* de creatinina.

### **2.4.3-Dados per operatórios**

Foram coletados os dados cirúrgicos como; data da cirurgia, horário de início e término do procedimento, técnica cirúrgica utilizada, tipo de anastomose empregada, procedimentos cirúrgicos associados, tempo de clampeamento da aorta, tipo de antibiótico profilático, tipo de fio utilizado na sutura da aorta, uso de hemoderivados e uso de drogas vasoativas.

Também foram levantados os exames per operatórios como; hemoglobina, hematócrito, glicose, gasometria arterial e lactato.

### **2.4.4-Dados pós-operatórios**

Foram coletados os dados clínicos do pós-operatório como: tempo de entubação traqueal, fração de oxigênio no respirador, uso de drogas vasoativas, uso de hemoderivados, tempo de permanência no CTI, tempo de internação hospitalar, fração de ejeção no pós-operatório imediato e na enfermaria, gradiente de pressão na região de anastomose, uso de antibióticos e reposição de bicarbonato.

Foram levantadas as complicações como: pneumonia, sepses, endocardite infecciosa, infecção de pele, paralisia diafragmática, paralisia de corda vocal, pneumotórax, atelectasia pulmonar, congestão pulmonar, quilotórax, discrasia, sangramento aumentado, insuficiência renal aguda, isquemia intestinal, distensão abdominal, hemorragia digestiva, enterocolite necrotizante, bloqueio átrio ventricular, convulsão, coma, parada cardiorespiratória e óbito.

Foram levantados os procedimentos e intervenções no pós-operatório como: diálise peritoneal, implante de marca passo definitivo, reintervenção na aorta, reintervenção cardíaca, reintervenção por sangramento e reintubação traqueal.

Também foram levantados os exames no pós-operatório imediato e em 24 horas como: hemoglobina, hematócrito, leucócitos, ureia, creatinina, gasometria arterial e lactato. Foram calculados os dados de *clearance* de creatinina.

#### **2.4.5-Eventos Adversos Principais (EAP)**

Foram definidos como Eventos Adversos Principais (EAP) as variáveis associadas a complicações neurológicas, renais e abdominais como: convulsão, coma, insuficiência renal aguda, diálise peritoneal, isquemia intestinal, distensão abdominal, hemorragia digestiva, enterocolite necrotizante.

#### **2.4.6-Dados de seguimento**

Foram levantados os dados de seguimento em longo prazo como: fração de ejeção, gradiente de pressão na região da anastomose, reintervenção na aorta, reintervenção cardíaca, data da última avaliação e óbito tardio.

### **2.5-TÉCNICA CIRÚRGICA E ANESTÉSICA**

#### **2.5.1-Técnica anestésica empregada**

Na maioria dos casos foi empregada anestesia geral balanceada. A indução anestésica foi realizada com midazolam 0,3 miligramas/kg, fentanil 10 microgramas/kg, cisatracúrio 0,2 miligramas/kg e manutenção de cisatracúrio de dois microgramas/kg/min. A manutenção da anestesia per operatória foi realizada com uso de sevoflurano a 2% quando o paciente tolerava seu uso. Todas as crianças foram entubadas com tubo traqueal de acordo com o peso específico.

A hidratação venosa durante a cirurgia foi realizada com uso de solução cristalóide isotônica 10 mililitros/kg/hora. As crianças receberam heparina sódica venosa na dose de um miligrama/kg anteriormente ao protocolo de condicionamento isquêmico da aorta. Após o

término da anastomose da aorta, a heparina foi neutralizada com sulfato de protamina na proporção de heparina administrada.

Utilizou-se transfusão de concentrado de hemácias quando a hemoglobina era menor do que 10 ou quando havia sangramento aumentado durante o procedimento cirúrgico. As crianças foram submetidas a resfriamento tópico com uso de colchão térmico até a temperatura esofágica de 34°C.

### **2.5.2-Protocolo de condicionamento isquêmico da aorta**

O protocolo de condicionamento isquêmico da aorta foi realizado nas crianças do Grupo PRE após administração da heparina sódica venosa. O estímulo foi realizado por interrupção do fluxo de sangue na aorta torácica descendente com uso de pinça vascular atraumática por três minutos, seguidos por três minutos de reperfusão. Foram realizados dois ciclos de isquemia e reperfusão anteriormente ao clampeamento utilizado para ressecção da região de coarctação e confecção da anastomose.

### **2.5.2-Técnicas cirúrgicas empregadas**

Depois de anestesiadas, as crianças foram posicionadas em decúbito lateral direito com uso de coxim sob a região torácica contralateral.

As cirurgias foram realizadas por toracotomia pósterolateral esquerda no terceiro ou quarto espaço intercostal. Foi realizada cuidadosa dissecação da aorta torácica descendente, canal arterial e ramos intercostais para que houvesse ampla liberação e mobilidade. Nos casos com acometimento do arco aórtico, o mesmo era dissecado juntamente com os vasos cefálicos. A heparina sódica na dose de um miligrama/kg foi administrada após as dissecações para evitar sangramentos.

Após dissecação dos vasos e heparinização, foi realizado o protocolo de condicionamento isquêmico da aorta descendente como descrito anteriormente.

O canal arterial foi ligado com uso de dupla sutura com fio de polipropileno 5-0 ou 6-0. Após a ligadura do canal arterial a aorta foi clampeada com pinças vasculares atraumáticas, antes e após a região de coarctação. Foi então realizada a ressecção de toda zona de coarctação juntamente com o tecido do canal arterial.

As anastomoses e reconstrução da aorta foram realizadas com uso de diferentes técnicas, levando-se em consideração o nível de hipoplasia do arco aórtico e anomalias vasculares associadas. Segue abaixo uma descrição das técnicas de reconstrução da aorta mais utilizadas nos pacientes do presente estudo.

#### **2.5.2.1-Anastomose direta término terminal**

A anastomose direta foi realizada após a ressecção da região coarctada, normalmente localizada em região justaductal. Antes do Clampamento pré e pós coarctação, a aorta foi dissecada e liberada para evitar que a anastomose ficasse com tensão (figura 4-a). O canal arterial foi ligado duplamente com fio de polipropileno 6-0 ou 5-0 e realizada ressecção de todo tecido ductal (figura 4-b).

Após clampeamento e ressecção do tecido ductal, realizou-se anastomose com sutura contínua com fio de polipropileno 7-0 ou fio absorvível de polidioxona 7-0 iniciada na porção posterior da aorta (figura 4-c). Após o final da anastomose o *clamp* distal era retirado permitindo que o ar fosse extraído de dentro da aorta. Finalmente retirava-se o *clamp* proximal (figura 4-d).

#### **2.5.2.2-Anastomose estendida término terminal**

A anastomose estendida permite que seja realizado alargamento do arco aórtico com uso de tecido do próprio paciente. O canal arterial era ligado após ampla dissecção da aorta e os ramos intercostal reparados por fio ou ligados (figura 5-a). Após ressecção do tecido ductal

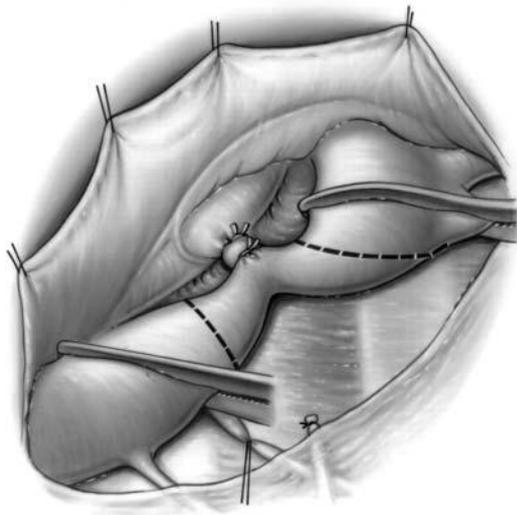
o arco aórtico e região ístmica eram abertos ventralmente (figura 5-b). A aorta distal era aberta na porção dorsal para se realizar o alargamento do arco aórtico (figura 5-b).

A anastomose era iniciada na região mais próxima da aorta ascendente e estendida para tomar uma conformação oblíqua (figura 5-c). No final da anastomose o arco aórtico ficava alargado com o próprio tecido do paciente com conformação oblíqua (figura 5-d).

### **2.5.2.3-Anastomose com uso de remendo de pericárdio ou prótese**

Em alguns casos não se consegue realizar uma anastomose término terminal clássica ou oblíqua devido ao comprometimento do arco aórtico.

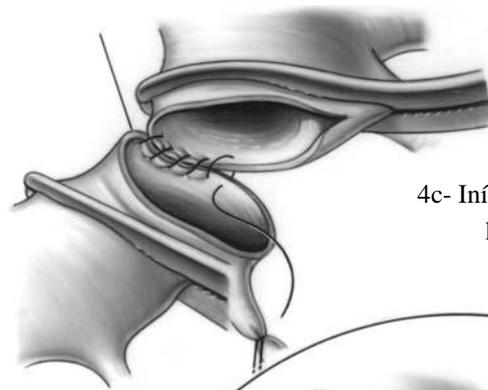
Nesses casos pode-se optar pela utilização de tubo ou de remendos de pericárdio autólogo ou heterólogo para alargamento da região desejada.



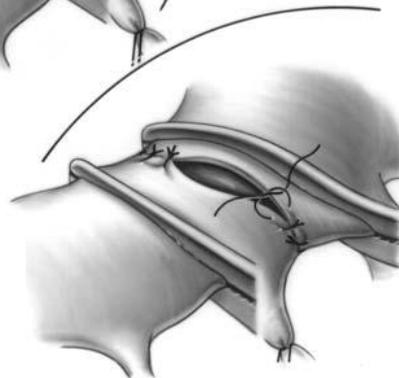
4a- Clampeamento após ampla disseção e ligadura do canal arterial.



4b- Ressecção do tecido do canal arterial e da coarctação da aorta.



4c- Início da anastomose na parte posterior.



4d- Término da anastomose na parte anterior.

Figura 4- Correção da coarctação da aorta por anastomose término terminal: 4a-ampla disseção do canal arterial e aorta; 4b- ligadura e secção do canal juntamente com o tecido coarctado; 4c- início da anastomose pela porção posterior da aorta; 4d- finalização da anastomose na porção anterior da aorta.

Fonte: Stark JF (2006, p.288-9)

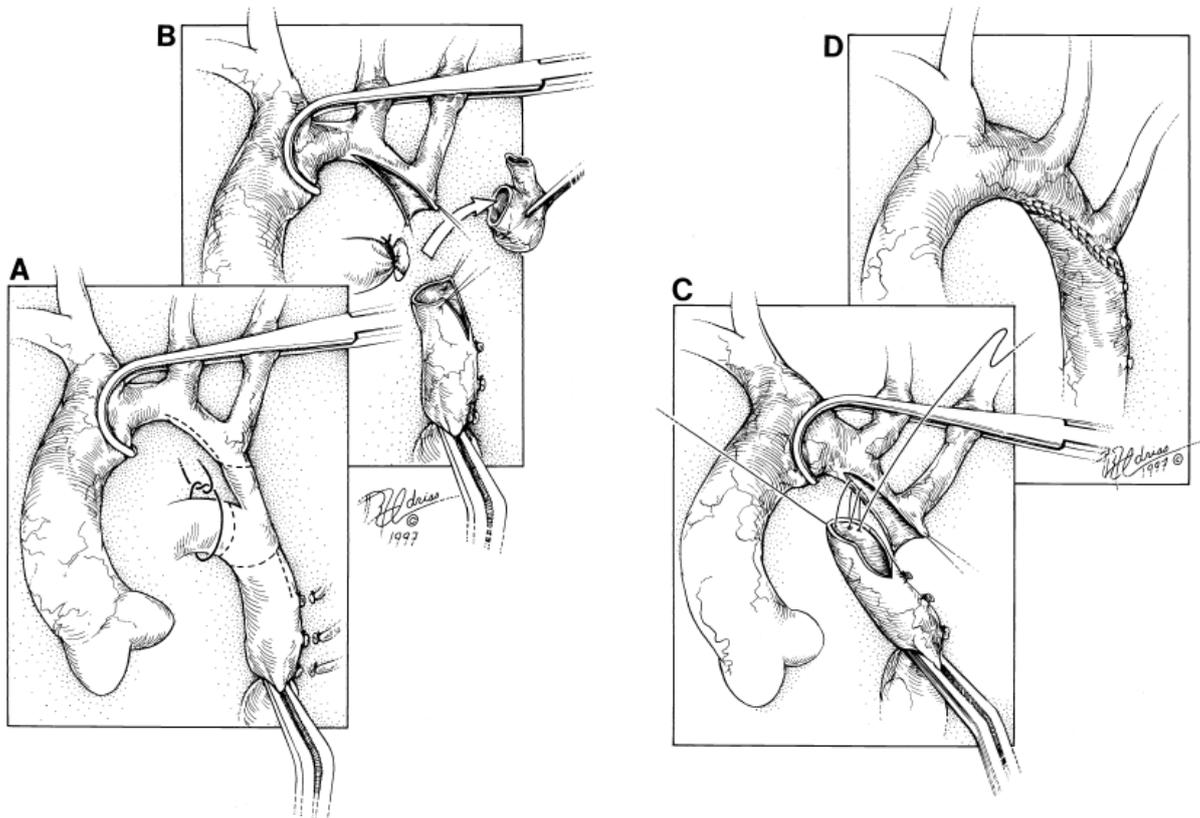


Figura 5- Técnica utilizada para confecção de anastomose término terminal estendida no arco aórtico: 5a- ampla dissecação da aorta, vasos braquicefálicos e canal arterial; 5b- ligadura do canal arterial e ressecção de todo tecido coarctado seguida de abertura longitudinal do arco aórtico e aorta descendente; 5c- anastomose estendida da aorta descendente em direção ao arco aórtico; 5d- final da anastomose mostrando a ampliação oblíqua do arco aórtico com o próprio tecido do paciente.

Fonte: Backer (1998, p.1366)

## 2.6-COLETA DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

### 2.6.1-Coleta dos dados

Os dados estudados foram coletados em planilha do programa informatizado Microsoft Excel.

### 2.6.2-Análise estatística

Os dados foram analisados através de programa informatizado Stata versão 11.2 e Statistica versão 8.0. A análise descritiva foi realizada através das frequências, médias e desvio padrão quando apresentavam distribuição normal e mediana e interquartiles quando a distribuição não era normal. Para a análise univariada em relação aos desfechos foi empregado o qui quadrado para as variáveis categóricas e o teste t de Student ou o teste U deMann Whitney dependendo de a distribuição ser ou não normal. Na análise de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier com comparação entre grupos pelo teste de logrank. A análise multivariada foi realizada pelo método de Cox. O nível de significância foi fixado em 0,05.

### 3-RESULTADOS

#### 3.1-ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS DEMOGRÁFICOS

Dos 104 pacientes, 65 eram do sexo masculino (62,5%) e 39 do sexo feminino (37,5%) (tabela 1). O Grupo PRE apresentou 17 pacientes do sexo masculino (62,96%) e 10 do sexo feminino (37,04%). O Grupo CONT apresentou 48 pacientes do sexo masculino (62,34%) e 39 pacientes do sexo feminino (37,66%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à divisão por sexo ( $p=0,953$ ) (tabela 1).

O peso variou de 1,42 a 19,0 Kg com média de  $3,82\pm 2,05$  e mediana de 3,5 Kg. O Grupo PRE apresentou peso com média de  $4,04\pm 3,07$  e o Grupo CONT apresentou média de  $3,75\pm 1,56$  sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,528$ ) (tabela 2).

Doze pacientes apresentaram peso inferior a 2,5 Kg, caracterizando baixo peso em 11,53% dos pacientes submetidos à cirurgia (tabela 3). O Grupo PRE apresentou 3 pacientes (11,11%) com peso inferior à 2,5 Kg e o Grupo CONT apresentou 9 pacientes (11,69%) sem diferença estatística ( $p=0,621$ ) (tabela 3).

A idade dos pacientes variou de 0,149 à 63,48 meses com média de  $2,50\pm 7,05$  e mediana de 1,04 meses. A idade média do Grupo PRE foi de  $3,81\pm 12,02$  e do Grupo CONT foi de  $2,04\pm 4,13$  meses. O Grupo PRE teve maior média de idade porém não houve diferença estatística entre os grupos ( $p=0,264$ ) (tabela 2).

Tabela 1- Distribuição dos pacientes por sexo dentro dos grupos.

| <b>SEXO</b> | <b>VALORES</b> |            |       |            |        |            |
|-------------|----------------|------------|-------|------------|--------|------------|
|             | Geral          | Percentual | G PRE | Percentual | G CONT | Percentual |
| Masculino   | 65             | 62,50      | 17    | 62,96      | 48     | 62,34      |
| Feminino    | 39             | 37,50      | 10    | 37,04      | 29     | 37,66      |

 $p = 0,953$

Tabela 2. Análise univariada do peso e idade dentro dos grupos.

| VARIÁVEIS      | VALORES        |                 |                                 |                                  |          |
|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|----------|
|                | Média<br>G PRE | Média<br>G CONT | G PRE<br>Mediana<br>(Q25 – Q75) | G CONT<br>Mediana<br>(Q25 – Q75) | <i>p</i> |
| Peso em kg     | 4,04±3,07      | 3,75±1,56       | 3,50<br>(3,02 – 4,05)           | 3,50<br>(2,99 – 4,03)            | 0,528    |
| Idade em meses | 3,81±12,02     | 2,04±4,13       | 0,91<br>(0,38 – 2,45)           | 1,07<br>(0,75 – 2,12)            | 0,264    |

kg= quilograma

Tabela 3. Distribuição dos pacientes com peso menor que 2,5 kg.

| VARIÁVEIS     | VALORES |            |       |            |        |            |
|---------------|---------|------------|-------|------------|--------|------------|
|               | Geral   | Percentual | G PRE | Percentual | G CONT | Percentual |
| Peso < 2,5 kg | 12      | 11,54      | 3     | 11,11      | 9      | 11,69      |
| Peso > 2,5 kg | 92      | 88,46      | 24    | 88,89      | 68     | 88,31      |

kg= quilograma

 $p = 0,621$

### 3.2-ANÁLISE DESCRITIVA E UNIVARIADA DOS DADOS PRÉ-OPERATÓRIOS

A análise descritiva dos dados pré-operatórios demonstrou que 55 pacientes (52,88%) foram encaminhados para cirurgia em caráter de emergência (tabela 4). No Grupo PRE, 22 pacientes (81,48%) foram operados em caráter de emergência contra 33 pacientes (42,86%) do Grupo CONT. Houve predomínio de emergência no Grupo PRE com diferença estatística ( $p < 0,001$ ) (tabela 5).

Trinta e sete pacientes (35,57%) estavam em uso de prostaglandina E<sub>2</sub> quando foram encaminhados para cirurgia (tabela 4). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o Grupo PRE (44,44%) e o Grupo CONT (32,47%) referente ao uso de prostaglandina pré-operatória ( $p = 0,263$ ) (tabela 5).

Com relação aos dados infecciosos, 45 pacientes (43,26%) apresentavam algum tipo de infecção atual ou tratada recentemente (tabela 4). O Grupo PRE apresentou 37,04% de infecção contra 45,45% do Grupo CONT ( $p = 0,447$ ). Sepses atual ou prévia estava presente em 38 pacientes (36,53%) sendo nove (33,33%) no Grupo PRE e 29 (37,66%) no Grupo CONT. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,687$ ) (tabela 5).

Doze pacientes (11,53%) apresentaram colonização por MRSA (*Staphylococcus Aureus* Resistente à Meticilina) e 22 (21,15%) colonização com ESBL (Bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamase de espectro estendido) (tabela 4). O Grupo PRE apresentou mais pacientes colonizados com MRSA (14,81%) e o Grupo CONT apresentou maior número de pacientes colonizados com ESBL (24,68%). Não houve diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,378$  e  $p = 0,109$ ) (tabela 5).

Trinta e seis pacientes (34,61%) tiveram entubação traqueal previamente à cirurgia, 29,63% no Grupo PRE e 36,36% no Grupo CONT, sem diferença estatisticamente

significativa ( $p=0,526$ ). Um paciente do Grupo PRE estava traqueostomizado (0,96%) (tabela 5).

Trinta e um pacientes (29,80%) fizeram uso de drogas vasoativas previamente à cirurgia. Trinta pacientes (28,82%) usaram concentrados de hemácias e 22 pacientes (21,15%) tiveram cateter venoso (tabela 4). O Grupo CONT apresentou 27 pacientes (35,06%) com necessidade previa de uso de drogas vasoativas. Esse valor foi maior estatisticamente quando comparado com o Grupo PRE (14,81%) ( $p=0,037$ ). O uso de hemácias antes da cirurgia foi semelhante entre o Grupo PRE (29,63%) e o Grupo CONT (28,57%) ( $p=0,916$ ), assim como o uso de cateter venoso (22,22% vs. 20,78%) ( $p=0,535$ ) (tabela 5).

Oito pacientes (7,69%) foram submetidos à cirurgia ou procedimento hemodinâmico antes da cirurgia de coarctação da aorta. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o Grupo PRE (7,41%) e o Grupo CONT (7,79%) ( $p=0,656$ ) (tabelas 4 e 5).

Noventa e nove pacientes (95,19%) apresentavam cardiopatia congênita associada e 27 pacientes (25,96%) apresentavam cardiopatias associadas complexas. Dezesesseis pacientes (15,68%) apresentavam cianose (tabela 4). Não houve diferença estatística com relação à associação de cardiopatia e se a mesma era complexa entre o Grupo PRE (96,30% e 29,63%) e o Grupo CONT (94,81% e 24,68%) respectivamente ( $p=0,612$  e  $p=0,614$ ). A presença de cianose foi semelhante entre o Grupo PRE (22,22%) e o Grupo CONT (13,33%) ( $p=0,276$ ) (tabela 5).

As cardiopatias congênitas associadas mais frequentes foram PCA em 57 pacientes (54,80%), válvula aórtica bicúspide em 40 pacientes (38,46%), CIV em 45 pacientes (43,26%), CIA em 37 pacientes (35,57%), hipoplasia de arco aórtico em 18 (17,30%), interrupção de arco aórtico em cinco (4,80%), dupla via de saída de VD em seis pacientes (5,77%) e transposição dos grandes vasos da base em sete pacientes (6,73%) (tabela 6). A hipoplasia de arco aórtico foi a única cardiopatia associada com diferença estatisticamente

significativa entre o Grupo PRE, nove pacientes (33,33%) e o Grupo CONT, nove pacientes (11,69%) ( $p=0,010$ ) (tabela 7).

Noventa e dois pacientes (88,46%) apresentavam algum grau de insuficiência cardíaca e não houve diferença estatística entre o Grupo PRE (81,48%) e o Grupo CONT (90,91%) ( $p=0,187$ ) (tabela 4 e 5).

A divisão dos pacientes pelo grau de insuficiência cardíaca de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA) foi de 12 pacientes na classe I (11,54%), 40 pacientes na classe II (38,46%), 46 pacientes na classe III (44,23%) e seis pacientes na classe funcional IV (5,77%). Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à classe funcional de insuficiência cardíaca ( $p=0,444$ ) (tabela 8).

De acordo com os dados clínicos pré-operatórios foram levantados os escores de risco dos pacientes baseando-se no *Basic Aristotle Score* e no *Comprehensive Aristotle score* que estratificam uma gama de fatores clínicos relacionados com o grau de risco da cirurgia.<sup>70</sup>

A média do *Basic Aristotle Score* foi de  $7,73\pm 1,84$  e do *Comprehensive Score* foi de  $9,19\pm 2,59$ . As médias do *Basic Score* no Grupo PRE ( $9,59\pm 1,65$ ) e no Grupo CONT ( $7,08\pm 1,4$ ) foram estatisticamente diferentes. As médias do *Comprehensive Score* também foram maiores o Grupo PRE ( $11,10\pm 2,46$ ) do que no Grupo CONT ( $8,52\pm 2,30$ ) ( $p<0,001$  e  $p<0,001$ ) (tabela 9). Em resumo, o Grupo PRE, apresentou escores de risco maiores estatisticamente.

As comorbidades que serviram para cálculo do *Comprehensive Score* foram encontradas em 49 pacientes (47,11%). Essas comorbidades fazem parte da estratificação de risco e foram: ir para cirurgia entubada em 25 pacientes (24,03%), convulsão em seis pacientes (5,76%), sepses ativa no momento da cirurgia em 11 pacientes (10,57%), disfunção de VE em 20 pacientes (19,23%), peso menor que 2,5 Kg em 12 pacientes (11,53%) e

presença de síndrome genética em sete pacientes (6,7%) (tabela 10). Não houve diferença estatisticamente significativa comparando essas comorbidades entre os grupos (tabela 11).

Tabela 4. Análise descritiva das comorbidades pré-operatórias.

| VARIÁVEIS                     | VALORES  |            |
|-------------------------------|----------|------------|
|                               | Contagem | Percentual |
| Cardiopatía associada         | 99       | 95,19      |
| Insuficiência cardíaca        | 92       | 88,46      |
| Cirurgia urgência             | 55       | 52,88      |
| Infecção prévia               | 45       | 43,26      |
| Sepses prévia                 | 38       | 36,53      |
| Uso de Prostaglandina         | 37       | 35,57      |
| Entubação prévia              | 36       | 34,61      |
| Droga vasoativa prévia        | 31       | 29,80      |
| Uso hemácias prévia           | 30       | 28,84      |
| Cardiopatía complexa associa. | 27       | 25,96      |
| Colonização ESBL              | 22       | 21,15      |
| Cateter venoso prévio         | 22       | 21,15      |
| Cianose                       | 16       | 15,68      |
| Colonização MRSA              | 12       | 11,53      |
| Cirurgia prévia               | 8        | 7,69       |
| Traqueostomia prévia          | 1        | 0,96       |

MRSA = *Staphylococcus Aureus* Resistente à Metilina, ESBL= Bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamase de espectro estendido.

Tabela 5. Análise univariada das comorbidades pré-operatórias dentro de cada grupo.

| VARIÁVEIS                     | VALORES |            |        |            |                  |
|-------------------------------|---------|------------|--------|------------|------------------|
|                               | G PRE   | Percentual | G CONT | Percentual | P                |
| Cardiopatia associada         | 26      | 96,30      | 73     | 94,81      | 0,612            |
| Insuficiência cardíaca        | 22      | 81,48      | 70     | 90,91      | 0,187            |
| Infecção prévia               | 10      | 37,04      | 35     | 45,45      | 0,447            |
| Cirurgia urgência             | 22      | 81,48      | 33     | 42,86      | <b>&lt;0,001</b> |
| Sepses prévia                 | 9       | 33,33      | 29     | 37,66      | 0,687            |
| Entubação prévia              | 8       | 29,63      | 28     | 36,36      | 0,526            |
| Droga vasoativa prévia        | 4       | 14,81      | 27     | 35,06      | 0,037            |
| Uso de Prostaglandina         | 12      | 44,44      | 25     | 32,47      | 0,263            |
| Uso hemácias prévia           | 8       | 29,63      | 22     | 28,57      | 0,917            |
| Colonização ESBL              | 3       | 11,11      | 19     | 24,68      | 0,109            |
| Cardiopatia complexa associa. | 8       | 29,63      | 19     | 24,68      | 0,614            |
| Cateter venoso prévio         | 6       | 22,22      | 16     | 20,78      | 0,535            |
| Cianose                       | 6       | 22,22      | 10     | 13,33      | 0,276            |
| Colonização MRSA              | 4       | 14,81      | 8      | 10,39      | 0,378            |
| Cirurgia prévia               | 2       | 7,41       | 6      | 7,79       | 0,656            |
| Traqueostomia prévia          | 1       | 3,70       | 0      | 0,00       | 0,259            |

MRSA = *Staphylococcus Aureus* Resistente à Metilina, ESBL= Bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamase de espectro estendido.

Tabela 6. Análise descritiva das cardiopatias congênitas associadas.

| VARIÁVEIS            | VALORES  |            |
|----------------------|----------|------------|
|                      | Contagem | Percentual |
| PCA                  | 57       | 54,80      |
| CIV                  | 45       | 43,26      |
| Válvula ao bicúspide | 40       | 38,46      |
| CIA                  | 37       | 35,57      |
| Hipoplasia de arco   | 18       | 17,30      |
| TGVB                 | 7        | 6,73       |
| Ventrículo único     | 7        | 6,73       |
| DVSVD                | 6        | 5,77       |
| Interrupção de arco  | 5        | 4,80       |
| Insuficiência mitral | 3        | 2,88       |
| Dupla via entrada    | 3        | 2,88       |
| DSAVT                | 2        | 1,92       |
| Membrana sub aórtica | 2        | 1,92       |
| Dextrocardia         | 1        | 0,96       |

PCA= persistência de canal arterial, CIV= comunicação interventricular, CIA= comunicação interatrial, DVSVD= dupla via de saída do ventrículo direito, TGVB= transposição dos grandes vasos da base, DSAVT= defeito de septo atrioventricular forma total.

Tabela 7. Análise univariada das cardiopatias congênitas associadas dentro dos grupos.

| VARIÁVEIS            | VALORES |            |        |            |              |
|----------------------|---------|------------|--------|------------|--------------|
|                      | G PRE   | Percentual | G CONT | Percentual | <i>P</i>     |
| PCA                  | 13      | 48,15      | 44     | 57,14      | 0,419        |
| Válvula ao bicúspide | 9       | 33,33      | 31     | 40,26      | 0,524        |
| CIV                  | 15      | 55,56      | 30     | 38,96      | 0,134        |
| CIA                  | 8       | 29,63      | 29     | 37,66      | 0,453        |
| Hipoplasia de arco   | 9       | 33,33      | 9      | 11,69      | <b>0,010</b> |
| Ventrículo único     | 1       | 3,70       | 6      | 7,79       | 0,414        |
| TGVB                 | 2       | 7,41       | 5      | 6,49       | 0,585        |
| DVSVD                | 3       | 11,11      | 3      | 3,90       | 0,179        |
| Insuficiência mitral | 0       | 0,00       | 3      | 3,90       | 0,401        |
| Interrupção de arco  | 3       | 11,11      | 2      | 2,60       | 0,108        |
| DSAVT                | 0       | 0,00       | 2      | 2,60       | 0,546        |
| Dupla via entrada    | 1       | 3,70       | 2      | 2,60       | 0,598        |
| Membrana sub aórtica | 1       | 3,70       | 1      | 1,30       | 0,453        |
| Dextrocardia         | 0       | 0,00       | 1      | 1,30       | 0,740        |

PCA= persistência de canal arterial, CIV= comunicação interventricular, CIA= comunicação interatrial, DVSVD= dupla via de saída do ventrículo direito, TGVB= transposição dos grandes vasos da base, DSAVT= defeito de septo atrioventricular forma total.

Tabela 8. Distribuição dos pacientes por classe funcional dentro dos grupos.

| VARIÁVEIS | VALORES |            |       |            |        |            |
|-----------|---------|------------|-------|------------|--------|------------|
|           | Geral   | Percentual | G PRE | Percentual | G CONT | Percentual |
| NYHA 1    | 12      | 11,54      | 5     | 18,52      | 7      | 9,09       |
| NYHA 2    | 40      | 38,46      | 8     | 29,63      | 32     | 41,56      |
| NYHA 3    | 46      | 44,23      | 13    | 48,15      | 33     | 42,86      |
| NYHA4     | 6       | 5,77       | 1     | 3,71       | 5      | 6,49       |

NYHA= *New York Heart Association* $p=0,444$

Tabela 9. Análise univariada do *Basic* e *Comprehensive Aristotle Score* dentro dos grupos.

| VARIÁVEIS                      | VALORES        |                |                 |         |                |
|--------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---------|----------------|
|                                | Média<br>Geral | Média<br>G PRE | Média<br>G CONT | Valor t | P              |
| <i>Basic Aristotle</i>         | 7,73±1,84      | 9,59±1,65      | 7,08±1,41       | 7,62018 | < <b>0,001</b> |
| <i>Comprehensive Aristotle</i> | 9,19±2,59      | 11,10±2,46     | 8,52±2,30       | 4,91155 | < <b>0,001</b> |

Tabela 10. Análise descritiva das comorbidades pré-operatórias.

| VARIÁVEIS         | VALORES  |            |
|-------------------|----------|------------|
|                   | Contagem | Percentual |
| Comorbidade       | 49       | 47,11      |
| Entubada          | 25       | 24,03      |
| Disfunção de VE   | 20       | 19,23      |
| Peso < 2,5 kg     | 12       | 11,53      |
| Sepses            | 11       | 10,57      |
| Síndrome Genética | 7        | 6,7        |
| Convulsão         | 6        | 5,76       |

VE= ventrículo esquerdo, kg= quilograma

Tabela 11. Análise univariada das comorbidades pré-operatórias dentro dos grupos.

| VARIÁVEIS         | VALORES |            |        |            |          |
|-------------------|---------|------------|--------|------------|----------|
|                   | G PRE   | Percentual | G CONT | Percentual | <i>P</i> |
| Comorbidade       | 14      | 51,85      | 35     | 45,45      | 0,566    |
| Entubado          | 5       | 18,52      | 20     | 25,97      | 0,435    |
| Disfunção de VE   | 6       | 22,22      | 14     | 18,18      | 0,646    |
| Sepses            | 2       | 7,41       | 9      | 11,69      | 0,416    |
| Peso < 2,5 kg     | 3       | 11,11      | 9      | 11,69      | 0,621    |
| Síndrome Genética | 1       | 3,70       | 6      | 7,79       | 0,414    |
| Convulsão         | 1       | 3,70       | 5      | 6,49       | 0,507    |

VE= ventrículo esquerdo, kg= quilograma

### 3.3-ANÁLISE DESCRITIVA E UNIVARIADA DOS DADOS PER OPERATÓRIOS

Como relatado anteriormente, cinquenta e cinco pacientes (52,88%) foram operados em caráter de emergência com predomínio estatístico desses pacientes no Grupo PRE (81,48%) ( $p<0,001$ ) (tabelas 12 e 13).

Setenta e três pacientes (70,19%) realizaram cirurgias combinadas sem diferença estatística entre o Grupo PRE (81,48%) e o Grupo CONT (66,23%) ( $p=0,136$ ). A cirurgia combinada mais realizada foi à ligadura de canal arterial (PCA), em 66 pacientes (63,46%), sem diferença estatisticamente significativa entre o Grupo PRE (66,67%) e o Grupo CONT (62,34%) ( $p=0,687$ ). A bandagem de artéria pulmonar foi realizada em 17 pacientes (16,34%), sendo que o Grupo PRE (37,04%) apresentou taxa estatisticamente superior ao Grupo CONT (9,09%) ( $p<0,001$ ) (tabelas 12 e 13).

A maioria das cirurgias foi realizada com uso de anastomose término terminal, 101 pacientes (97,12%). A anastomose término lateral só foi realizada em três pacientes (2,88%) (tabela 12). Não houve diferença estatística entre o Grupo PRE (100 %) e o Grupo CONT (96,10%) ( $p=0,740$ ). A anastomose término terminal teve que ser estendida para alargamento do arco aórtico em 53 pacientes (50,96%) com diferença estatisticamente significativa entre o Grupo PRE (81,48%) e o Grupo CONT (40,26%) ( $p<0,001$ ) (tabela 13).

Foi necessário o uso de enxerto ou prótese para reconstrução do arco aórtico em seis pacientes (5,7%) sem haver diferença estatística entre o Grupo PRE (7,41%) e o Grupo CONT (5,19%) ( $p=0,492$ ). A sutura da aorta foi realizada com fio absorvível do tipo polidioxona em 31 pacientes (29,80%) sem haver diferença estatística entre os grupos ( $p=0,669$ ) (tabelas 12 e 13).

Durante o procedimento cirúrgico, 47 pacientes (45,19%) foram submetidos à transfusão de concentrado de hemácias sendo que o Grupo PRE (40,74%) e o Grupo CONT (46,75%) apresentaram taxas semelhantes estatisticamente (tabelas 12 e 13).

Sessenta e seis pacientes (63,46%) usaram drogas vasoativas durante o procedimento cirúrgico e não houve diferença estatística entre o Grupo PRE (70,37%) e o Grupo CONT (61,04%) ( $p=0,386$ ). As drogas vasoativas mais utilizadas durante a cirurgia foram a adrenalina (41,34%) e a milrinona (11,53%) com distribuição semelhante entre o Grupo PRE e o Grupo CONT (44,44% vs. 40,26%) ( $p=0,704$ ). O uso de milrinona foi estatisticamente maior no Grupo PRE (22,22%) se comparada com o Grupo CONT (7,79%) ( $p=0,043$ ) (tabelas 12 e 13).

A cefazolina foi utilizada em 60 pacientes (57,69%), para profilaxia de infecção. A vancomicina foi usada em 39 pacientes (37,50%), o meropenem e gentamicina em 15 pacientes (14,42%) e o cefepime em 12 pacientes (11,53%). Não houve diferença estatística entre os grupos com relação a nenhum dos tipos de antibióticos profiláticos utilizado (tabela 14).

O tempo médio de duração do ato cirúrgico foi de  $0,07\pm 0,029$  dias (100,8 $\pm$ 41,76 minutos), sem diferença estatisticamente significativa entre o Grupo PRE,  $0,08\pm 0,032$  dias (115,2 $\pm$ 46,08 minutos), e o Grupo CONT,  $0,07\pm 0,028$  dias (100,8 $\pm$ 40,23 minutos), ( $p=0,119$ ). O tempo médio de pinçamento da aorta torácica para confecção da anastomose foi de 27,61 $\pm$ 9,38 minutos. O Grupo PRE teve tempo médio de pinçamento (30,48 $\pm$ 9,59 minutos) maior que o Grupo CONT (26,57 $\pm$ 9,14 minutos), porém não houve diferença estatística entre os grupos ( $p=0,063$ ) (tabela 15).

Tabela 12. Análise descritiva dos dados per operatórios.

| FATORES                      | VALORES  |            |
|------------------------------|----------|------------|
|                              | Contagem | Percentual |
| Anastomose T-T               | 101      | 97,12      |
| Cirurgia combinada           | 73       | 70,19      |
| Cirurgia de PCA              | 66       | 63,46      |
| Cirurgia de urgência         | 55       | 52,88      |
| Anastomose estendida         | 53       | 50,96      |
| Transfusão de hemácias       | 47       | 45,19      |
| Uso de fio polidioxona (PDS) | 31       | 29,80      |
| Bandagem de AP               | 17       | 16,34      |
| Uso de enxerto ou prótese    | 6        | 5,7        |
| Anastomose T-L               | 3        | 2,88       |
| Uso de drogas vasoativas     | 66       | 63,46      |
| Uso de adrenalina            | 43       | 41,34      |
| Uso de milrinona             | 12       | 11,53      |
| Uso de nitroprusiato         | 6        | 5,77       |
| Uso de dobutamina            | 6        | 5,77       |
| Uso de dopamina              | 2        | 1,92       |
| Uso de noradrenalina         | 1        | 0,96       |

PCA= persistência de canal arterial, AP= artéria pulmonar, T-T= término terminal, T-L= término lateral

Tabela 13. Análise univariada dos dados per operatórios dentro dos grupos.

| VARIÁVEIS                 | VALORES |            |        |            |                  |
|---------------------------|---------|------------|--------|------------|------------------|
|                           | G PRE   | Percentual | G CONT | Percentual | <i>p</i>         |
| Anastomose T-T            | 27      | 100,00     | 74     | 96,10      | 0,740            |
| Cirurgia combinada        | 22      | 81,48      | 51     | 66,23      | 0,136            |
| Cirurgia de PCA           | 18      | 66,67      | 48     | 62,34      | 0,687            |
| Transfusão de hemácias    | 11      | 40,74      | 36     | 46,75      | 0,589            |
| Cirurgia urgência         | 22      | 81,48      | 33     | 42,86      | <b>&lt;0,001</b> |
| Anastomose estendida      | 22      | 81,48      | 31     | 40,26      | <b>&lt;0,001</b> |
| Uso de fio polidioxona    | 9       | 33,33      | 22     | 28,95      | 0,669            |
| Bandagem de AP            | 10      | 37,04      | 7      | 9,09       | <b>&lt;0,001</b> |
| Uso de enxerto ou prótese | 2       | 7,41       | 4      | 5,19       | 0,492            |
| Anastomose T-L            | 0       | 0,00       | 3      | 4,05       | 0,598            |
| Uso de drogas vasoativas  | 19      | 70,37      | 47     | 61,04      | 0,386            |
| Uso de adrenalina         | 12      | 44,44      | 31     | 40,26      | 0,704            |
| Uso de milrinona          | 6       | 22,22      | 6      | 7,79       | <b>0,043</b>     |
| Uso de nitroprusiato      | 2       | 7,41       | 4      | 5,19       | 0,492            |
| Uso de dobutamina         | 2       | 7,41       | 4      | 5,19       | 0,492            |
| Uso de noradrenalina      | 0       | 0,00       | 1      | 1,30       | 0,740            |
| Uso de dopamina           | 0       | 0,00       | 2      | 2,60       | 0,546            |

PCA= persistência de canal arterial, AP= artéria pulmonar, T-T= término terminal, T-L= término lateral

Tabela 14. Análise descritiva e univariada dos antibióticos profiláticos usados.

| VARIÁVEIS      | VALORES |            |       |            |        |            |          |
|----------------|---------|------------|-------|------------|--------|------------|----------|
|                | Geral   | Percentual | G PRE | Percentual | G CONT | Percentual | <i>P</i> |
| Cefazolina     | 60      | 57,69      | 16    | 59,26      | 44     | 57,14      | 0,848    |
| Vancomicina    | 39      | 37,50      | 11    | 40,74      | 29     | 37,66      | 0,777    |
| Meropenem      | 15      | 14,42      | 3     | 11,11      | 12     | 15,58      | 0,415    |
| Cefepime       | 12      | 11,53      | 3     | 11,11      | 9      | 11,69      | 0,621    |
| Gentamicina    | 15      | 14,42      | 4     | 14,81      | 11     | 14,29      | 0,584    |
| Ampicilina     | 3       | 2,88       | 0     | 0,00       | 3      | 3,90       | 0,401    |
| Ciprofloxacino | 2       | 1,92       | 1     | 3,70       | 1      | 1,30       | 0,453    |

Tabela 15. Análise univariada dos tempos per operatórios dentro dos grupos.

| VARIÁVEIS              | VALORES        |                |                 |         |          |
|------------------------|----------------|----------------|-----------------|---------|----------|
|                        | Média<br>Geral | Média<br>G PRE | Média<br>G CONT | Valor t | <i>P</i> |
| Tempo da cirurgia/dias | 0,07±0,03      | 0,08±0,03      | 0,07±0,03       | 1,570   | 0,119    |
| Tempo de anóxia/min.   | 27,61±9,37     | 30,48±9,59     | 26,57±9,14      | 1,879   | 0,063    |

min.= minutos

## 3.4-ANÁLISE DESCRITIVA E UNIVARIADA DOS DADOS PÓS-OPERATÓRIOS

### 3.4.1-Análise descritiva e univariada das complicações pós-operatórias

O pós-operatório foi marcado por complicações em 57 pacientes (54,80%) com uma taxa estatisticamente maior no Grupo CONT (66,23%) se comparada com o Grupo PRE (22,22%) ( $p<0,001$ ) (tabelas 16 e 17).

As complicações mais frequentes foram as relacionadas com infecção, como no caso da sepsis, que acometeu 23 pacientes (22,11%). A sepsis foi mais frequente estatisticamente no Grupo CONT (27,27%) se comparado com o Grupo PRE (7,41%) ( $p=0,025$ ). Dezoito pacientes (17,31%) apresentaram hemoculturas positivas com predomínio estatisticamente significativo do Grupo CONT (22,08%) se comparado com o Grupo PRE (3,70%) ( $p=0,024$ ) (tabelas 16 e 17).

O foco infeccioso mais comum foi o pulmonar, com 14 pacientes acometidos de pneumonia (13,46%). O segundo foco de infecção foi a ferida operatória em 13 pacientes (12,50%) (tabela 16). A pneumonia foi estatisticamente mais frequente no Grupo CONT (18,18%) ( $p=0,010$ ) e a infecção de ferida operatória não apresentou diferença estatisticamente significativa entre o Grupo PRE (11,11%) e o Grupo CONT (12,99%) ( $p=0,550$ ). Apenas três pacientes (3,95%) apresentaram endocardite infecciosa, sendo todos do Grupo CONT ( $p=0,397$ ) (tabela 17).

As complicações mais comuns após as infecciosas tiveram origem no pulmão. A congestão pulmonar acometeu 19 pacientes (18,27%) e o pneumotórax e atelectasia acometeram 15 pacientes (14,42%) cada uma (tabela 16). O Grupo CONT apresentou uma frequência estatisticamente maior tanto para a congestão pulmonar (23,38%) ( $p=0,016$ ) como para o pneumotórax e atelectasia (19,48%) ( $p=0,007$ ). O quilotórax ocorreu em três pacientes

(2,88%), todos no Grupo CONT, sem haver diferença estatística com o G PRE ( $p=0,402$ ) (tabela 17).

As complicações abdominais mais comuns foram a isquemia intestinal em nove pacientes (8,65%), a distensão abdominal em sete pacientes (6,73%), a hemorragia digestiva em quatro pacientes (3,84) e a enterocolite necrotizante que acometeu um paciente (0,96%) (tabela 16). As complicações abdominais foram mais frequentes no Grupo CONT, mas somente a isquemia intestinal (11,69%) apresentou proximidade de diferença estatística ( $p=0,058$ ) (tabela 17).

As complicações neurológicas mais comuns foram a paralisia diafragmática em seis pacientes (5,77%), cinco pacientes com convulsão (4,80%), um paciente com coma e um com paralisia de corda vocal (0,96%). As complicações neurológicas foram mais comuns no Grupo CONT, porém nenhuma apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparadas com o Grupo PRE (tabelas 16 e 17).

A discrasia sanguínea ocorreu em onze pacientes (14,29%) do Grupo CONT e em nenhum pacientes do Grupo PRE ( $p=0,029$ ) (tabela 17).

Um paciente do Grupo PRE (3,70%) apresentou bloqueio atrioventricular no momento da punção venosa profunda sendo necessário implante de marca passo definitivo ( $p=0,259$ ).

### **3.4.2-Análise descritiva e univariada das intervenções no pós-operatório**

As intervenções e tratamentos direcionados para as complicações acabaram seguindo as taxas das frequências das complicações mais comuns.

Quarenta pacientes (38,46%) necessitaram de tratamento com antibióticos no pós-operatório. Hemotransfusão foi realizada em 55 pacientes (53,39%), necessidade de uso de drogas vasoativas em 80 pacientes (76,92%), reposição de bicarbonato em 28 pacientes (27,18%) e hemotransfusão de fatores de coagulação em 13 pacientes (12,50%) (tabela 18).

A necessidade de tratamento com antibióticos e hemotransfusão foram maiores no Grupo CONT (42,86% e 57,14%) se comparados com o Grupo PRE (25,93% e 42,31%), porém não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,119$  e  $p=0,189$ ). A necessidade de transfusão de hemocomponentes de coagulação foi estatisticamente maior no Grupo CONT (16,88% vs. 0,00%) ( $p=0,015$ ) (tabela 19).

Quatro pacientes (3,85%) foram submetidos à plicatura de diafragma, um no Grupo PRE (3,70%) e três no Grupo CONT (3,90%) ( $p=0,723$ ). Dois pacientes (2,60%) do Grupo CONT foram reoperados por sangramento aumentado e dois pacientes (2,60%) também do Grupo CONT foram submetidos à diálise peritoneal sem haver diferença estatística se comparados com o Grupo PRE ( $p=0,546$ ) (tabela 19).

Três pacientes (3,90%) do Grupo CONT utilizaram terapia com óxido nítrico e oito pacientes (10,53%) do Grupo CONT necessitaram de reintubação ( $p=0,079$ ). Um paciente (3,70%) do Grupo PRE apresentou bloqueio átrio ventricular no momento da punção da veia jugular interna direita, sendo necessário implante de marca passo definitivo epicárdico ( $p=0,259$ ) (tabela 19).

As drogas vasoativas mais utilizada no pós-operatório foram à adrenalina em 43 pacientes (41,34%) e a milrinona em 45 pacientes (43,27%). Não houve diferença estatisticamente significativa das drogas vasoativas utilizadas no pós-operatório entre os grupos (tabela 20).

Os pacientes utilizaram em média  $1,05 \pm 0,67$  tipos de drogas vasoativas, sem haver diferença estatística entre o Grupo PRE e CONT ( $p=0,915$ ) (tabelas 21 e 22). A média das doses de adrenalina e milrinona foram de  $0,22 \pm 0,32$   $\mu\text{Kg}/\text{min}$  e  $0,50 \pm 0,18$   $\mu\text{Kg}/\text{min}$  respectivamente. As doses de adrenalina necessárias no Grupo COM ( $0,26 \pm 0,35$   $\mu\text{Kg}/\text{min}$ ) foram o dobro das doses necessárias no Grupo PRE ( $0,10 \pm 0,04$   $\mu\text{Kg}/\text{min}$ ), porém não houve

diferença estaticamente significativa ( $p=0,326$ ). As doses de todas as outras drogas vasoativas não foram diferentes estatisticamente entre os grupos (tabela 22).

### **3.4.3-Análise descritiva e univariada da evolução no pós-operatório**

A média do tempo de entubação traqueal foi de  $8,02\pm 27,23$  dias, com mediana de 1,43 dias. O Grupo CONT ( $9,77\pm 31,52$  dias) apresentou tempo médio de entubação traqueal três vezes maior que a média apresentada pelo Grupo PRE ( $3,16\pm 4,29$  dias), porém não houve diferença estatisticamente ( $p= 0,281$ ) (tabelas 21 e 22).

A média de internação no CTI pós-operatório (POI) foi de  $11,99\pm 27,42$  dias, com mediana de 4,27 dias (tabela 21). O Grupo CONT ( $14,16\pm 31,51$  dias) apresentou um tempo 2,44 vezes maior se comparado com o tempo do Grupo PRE ( $5,82\pm 4,82$  dias) e não houve diferença estatística entre os grupos ( $p=0,175$ ) (tabela 22).

A média de tempo de internação hospitalar foi de  $16,47\pm 28,38$  dias com mediana de 7,93 dias (tabela 21). Os pacientes do Grupo CONT ( $18,61\pm 32,63$  dias) tiveram a média de internação 1,7 vezes maior que a média do Grupo PRE ( $10,38\pm 5,25$  dias), mas não houve diferença estatística entre os grupos ( $p=0,196$ ) (tabela 22).

A média do tempo de sobrevida dos pacientes foi de  $20,86\pm 20,17$  meses com mediana de 17,35 meses (tabela 21). A média do tempo de sobrevida foi semelhante estatisticamente entre o Grupo PRE ( $16,49\pm 20,24$  meses) e o Grupo CONT ( $22,39\pm 20,05$  meses) ( $p=0,192$ ) (tabela 22).

Os 17 pacientes (16,34%) que foram submetidos à bandagem de artéria pulmonar apresentaram média de gradiente de pico entre o ventrículo direito e artéria pulmonar de  $58,71\pm 18,98$  mmHg com mediana de 60 mmHg. As medias de gradiente de pressão de pico foram semelhantes entre os grupos ( $p=0,267$ ) (tabela 22).

Tabela 16. Análise descritiva das complicações pós-operatórias.

| VARIÁVEIS                 | VALORES  |            |
|---------------------------|----------|------------|
|                           | Contagem | Percentual |
| Complicações              | 57       | 54,80      |
| Sepses                    | 23       | 22,11      |
| Congestão pulmonar        | 19       | 18,27      |
| Hemocultura positiva      | 18       | 17,31      |
| Pneumotórax               | 15       | 14,42      |
| Atelectasia               | 15       | 14,42      |
| Pneumonia                 | 14       | 13,46      |
| Infecção de pele          | 13       | 12,50      |
| Discrasia                 | 11       | 10,57      |
| Isquemia intestinal       | 9        | 8,65       |
| Parada cardiorespiratória | 8        | 7,69       |
| Distensão abdominal       | 7        | 6,73       |
| Paralisia diafragmática   | 6        | 5,77       |
| Convulsão                 | 5        | 4,80       |
| Choque                    | 5        | 4,80       |
| Hemorragia digestiva      | 4        | 3,84       |
| Endocardite infecciosa    | 3        | 2,91       |
| Quilotórax                | 3        | 2,88       |
| Insuficiência renal aguda | 2        | 1,92       |
| Paralisia de corda vocal  | 1        | 0,96       |
| Enterocolite              | 1        | 0,96       |
| Coma                      | 1        | 0,96       |
| Bloqueio atrioventricular | 1        | 0,96       |

Tabela 17. Análise univariada das complicações no pós-operatório dentro dos grupos.

| VARIÁVEIS                 | VALORES |            |        |            |                  |
|---------------------------|---------|------------|--------|------------|------------------|
|                           | G PRE   | Percentual | G CONT | Percentual | <i>p</i>         |
| Complicações              | 6       | 22,22      | 51     | 66,23      | <b>&lt;0,001</b> |
| Sepses                    | 2       | 7,41       | 21     | 27,27      | <b>0,025</b>     |
| Congestão pulmonar        | 1       | 3,70       | 18     | 23,38      | <b>0,016</b>     |
| Hemocultura positiva      | 1       | 3,70       | 17     | 22,08      | <b>0,024</b>     |
| Pneumotórax               | 0       | 0,00       | 15     | 19,48      | <b>0,007</b>     |
| Atelectasia               | 0       | 0,00       | 15     | 19,48      | <b>0,007</b>     |
| Pneumonia                 | 0       | 0,00       | 14     | 18,18      | <b>0,010</b>     |
| Discrasia                 | 0       | 0,00       | 11     | 14,29      | <b>0,029</b>     |
| Infecção de pele          | 3       | 11,11      | 10     | 12,99      | 0,550            |
| Isquemia intestinal       | 0       | 0,00       | 9      | 11,69      | 0,058            |
| Distensão abdominal       | 0       | 0,00       | 7      | 9,09       | 0,113            |
| Parada cardiorespiratória | 1       | 3,70       | 7      | 9,09       | 0,334            |
| Paralisia diafragmática   | 1       | 3,70       | 5      | 6,49       | 0,507            |
| Convulsão                 | 0       | 0,00       | 5      | 6,49       | 0,215            |
| Choque                    | 0       | 0,00       | 5      | 6,49       | 0,215            |
| Hemorragia digestiva      | 0       | 0,00       | 4      | 5,19       | 0,294            |
| Endocardite infecciosa    | 0       | 0,00       | 3      | 3,95       | 0,397            |
| Quilotórax                | 0       | 0,00       | 3      | 3,90       | 0,402            |
| Insuficiência renal aguda | 0       | 0,00       | 2      | 2,60       | 0,546            |
| Paralisia de corda vocal  | 0       | 0,00       | 1      | 1,30       | 0,740            |
| Enterocolite              | 0       | 0,00       | 1      | 1,30       | 0,740            |
| Coma                      | 0       | 0,00       | 1      | 1,30       | 0,740            |
| Bloqueio atrioventricular | 1       | 3,70       | 0      | 0,00       | 0,259            |

Tabela 18. Análise descritiva das intervenções no pós-operatório.

| <b>FATORES</b>             | <b>VALORES</b> |            |
|----------------------------|----------------|------------|
|                            | Contagem       | Percentual |
| Uso de drogas vasoativas   | 80             | 76,92      |
| Hemotransfusão             | 55             | 53,39      |
| Tratamento com antibiótico | 40             | 38,46      |
| Reposição de bicarbonato   | 28             | 27,18      |
| Transfusão sem hemácias    | 13             | 12,50      |
| Reintubação                | 8              | 7,76       |
| Plicatura de diafragma     | 4              | 3,85       |
| Uso de óxido nítrico       | 3              | 2,88       |
| Reoperação por sangramento | 2              | 1,92       |
| Diálise peritoneal         | 2              | 1,92       |
| Marca passo definitivo     | 1              | 0,96       |

Tabela 19. Análise univariada das intervenções no pós-operatório dentro dos grupos.

| VARIÁVEIS                  | VALORES |            |        |            |              |
|----------------------------|---------|------------|--------|------------|--------------|
|                            | G PRE   | Percentual | G CONT | Percentual | <i>p</i>     |
| Uso de drogas vasoativas   | 23      | 85,19      | 57     | 74,03      | 0,236        |
| Hemotransfusão             | 11      | 42,31      | 44     | 57,14      | 0,189        |
| Tratamento com antibiótico | 7       | 25,93      | 33     | 42,86      | 0,119        |
| Reposição de bicarbonato   | 6       | 22,22      | 22     | 28,57      | 0,185        |
| Transfusão sem hemácias    | 0       | 0,00       | 13     | 16,88      | <b>0,015</b> |
| Reintubação                | 0       | 0,00       | 8      | 10,53      | 0,079        |
| Plicatura de diafragma     | 1       | 3,70       | 3      | 3,90       | 0,723        |
| Uso de óxido nítrico       | 0       | 0,00       | 3      | 3,90       | 0,401        |
| Reop. por sangramento      | 0       | 0,00       | 2      | 2,60       | 0,546        |
| Diálise peritoneal         | 0       | 0,00       | 2      | 2,60       | 0,546        |
| Marca passo definitivo     | 1       | 3,70       | 0      | 0,00       | 0,259        |

Reop. = reoperação

Tabela 20. Análise descritiva e univariada das drogas vasoativas usadas no pós-operatório.

| <b>VARIÁVEIS</b> | <b>VALORES</b> |            |       |            |        |            |          |
|------------------|----------------|------------|-------|------------|--------|------------|----------|
|                  | Geral          | Percentual | G PRE | Percentual | G CONT | Percentual | <i>P</i> |
| Milrinona        | 45             | 43,27      | 12    | 44,44      | 33     | 42,86      | 0,886    |
| Adrenalina       | 43             | 41,34      | 10    | 37,04      | 33     | 42,86      | 0,597    |
| Nitroprussiato   | 9              | 8,65       | 4     | 14,81      | 5      | 6,49       | 0,175    |
| Noradrenalina    | 5              | 4,80       | 1     | 3,70       | 4      | 5,19       | 0,612    |
| Dopamina         | 3              | 2,88       | 2     | 7,41       | 1      | 1,30       | 0,164    |
| Dobutamina       | 2              | 1,92       | 2     | 7,41       | 0      | 0,00       | 0,065    |

Tabela 21. Análise descritiva das variáveis contínuas (numéricas) no pós-operatório.

| VARIÁVEIS                     | VALORES  |             |         |        |        |                   |                   |
|-------------------------------|----------|-------------|---------|--------|--------|-------------------|-------------------|
|                               | <i>n</i> | Média±dp    | Mediana | Mínimo | Máximo | Quartile superior | Quartile inferior |
| Tempo TOT/dias                | 102      | 8,02±27,23  | 1,43    | 0,083  | 183,42 | 0,70              | 4,02              |
| Tempo POI/dias                | 104      | 11,99±27,42 | 4,27    | 0,469  | 183,42 | 2,47              | 8,33              |
| Tempo total/dias              | 104      | 16,47±28,38 | 7,93    | 0,563  | 183,53 | 5,40              | 14,94             |
| Tempo de sobrevida/m          | 104      | 20,86±20,17 | 17,35   | 0,02   | 60,89  | 0,73              | 37,96             |
| Gradiente bandagem            | 17       | 58,71±18,98 | 60,00   | 27,00  | 110,00 | 53,00             | 60,00             |
| Número drogas                 | 100      | 1,05±0,67   | 1,00    | 0,000  | 2,00   | 1,00              | 1,50              |
| Dose adrenalina/ <b>µg</b>    | 43       | 0,22±0,32   | 0,10    | 0,050  | 2,00   | 0,05              | 0,30              |
| Dose noradrenalina/ <b>µg</b> | 5        | 0,33±0,38   | 0,20    | 0,050  | 1,00   | 0,10              | 0,30              |
| Dose dobutamina/ <b>µg</b>    | 2        | 5,00±0,00   | 5,00    | 5,000  | 5,00   | 5,00              | 5,00              |
| Dose milrinona/ <b>µg</b>     | 45       | 0,50±0,18   | 0,50    | 0,300  | 1,00   | 0,40              | 0,50              |
| Dose dopamina/ <b>µg</b>      | 3        | 5,67±2,31   | 7,00    | 3,000  | 7,00   | 3,00              | 7,00              |
| Dose nitroprusiato/ <b>µg</b> | 9        | 1,53±0,84   | 1,50    | 0,500  | 3,00   | 1,00              | 2,00              |

**µg** = µg/Kg/min, TOT= entubação traqueal, POI= pós-operatório infantil, m= meses

Tabela 22. Análise univariada das variáveis contínuas (numéricas) no pós-operatório por grupo.

| VARIÁVEIS                   | VALORES           |                    |               |     |       |            |             |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|---------------|-----|-------|------------|-------------|
|                             | Média/dp<br>G PRE | Média/dp<br>G CONT | Valor de<br>t | df  | p     | n<br>G PRE | n<br>G CONT |
| Tempo TOT/dias              | 3,16±4,29         | 9,77±31,52         | -1,084        | 100 | 0,281 | 27         | 75          |
| Tempo POI/dias              | 5,82±4,82         | 14,16±31,51        | -1,366        | 102 | 0,175 | 27         | 77          |
| Tempo total/dias            | 10,38±5,25        | 18,61±32,63        | -1,300        | 102 | 0,196 | 27         | 77          |
| Tempo de sobrevida/m        | 16,49±20,24       | 22,39±20,05        | -1,311        | 102 | 0,192 | 27         | 77          |
| Gradiente bandagem          | 63,10±21,10       | 52,43±14,65        | 1,152         | 15  | 0,267 | 10         | 7           |
| Número drogas               | 1,15±0,61         | 1,01±0,69          | 0,915         | 98  | 0,362 | 26         | 74          |
| Dose adrenalina/ $\mu$ g    | 0,10±0,04         | 0,26±0,35          | -1,368        | 41  | 0,178 | 10         | 33          |
| Dose noradrenalina/ $\mu$ g | 0,30±0,00         | 0,34±0,44          | -0,075        | 3   | 0,944 | 1          | 4           |
| Dose milrinona/ $\mu$ g     | 0,58±0,24         | 0,47±0,15          | 1,787         | 43  | 0,081 | 12         | 33          |
| Dose dopamina/ $\mu$ g      | 5,00±2,83         | 7,00±0,00          | -0,577        | 1   | 0,666 | 2          | 1           |
| Dose nitroprusiato/ $\mu$ g | 1,53±1,08         | 1,54±0,73          | -0,025        | 7   | 0,981 | 4          | 5           |

$\mu$ g =  $\mu$ g/Kg/min, TOT= entubação traqueal, POI= pós-operatório infantil, m= meses

### **3.4.4-Análise descritiva e univariada das variáveis ecocardiográficas contínuas (numéricas) repetidas no pós-operatório**

A média do gradiente de pico na região da coarctação no pré-operatório foi de  $62,20 \pm 23,38$  mmHg (tabela 23) sem diferença estatística entre as médias do Grupo PRE ( $64,06 \pm 25,38$  mmHg) e do Grupo CONT ( $61,66 \pm 22,97$  mmHg) ( $p=0,712$ ) (tabela 24).

No período pós-operatório imediato a média de gradiente na região da anastomose diminuiu para  $20,71 \pm 11,08$  mmHg e tardiamente foi de  $27,12 \pm 13,56$  mmHg (tabela 23). Em ambos os períodos o gradiente foi maior estatisticamente no Grupo CONT ( $23,22 \pm 11,34$  mmHg e  $29,13 \pm 13,23$  mmHg) se comparado com o Grupo PRE ( $14,00 \pm 6,90$  mmHg e  $18,25 \pm 11,77$  mmHg) ( $p < 0,001$  e  $p < 0,010$ ) (tabela 24).

A média da Fração de Ejeção (FE) do ventrículo esquerdo no período pré-operatório foi de  $62,64 \pm 17,48\%$  (tabela 23). Houve aumento da média da FE no pós-operatório imediato ( $63,52 \pm 13,74\%$ ) e no seguimento tardio ( $72,60 \pm 9,13\%$ ). A análise univariada da evolução da FE demonstrou que houve aumento da mesma, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos períodos pré-operatório ( $p=0,858$ ), pós-operatório ( $p=0,907$ ) e tardio ( $p=0,428$ ) (tabela 24).

A análise de variância para medidas repetidas demonstrou que houve diminuição estatisticamente significativa do gradiente na região da anastomose no Grupo PRE ( $p=0,035$ ) (gráfico 1). A análise de variância demonstrou também que houve aumento da FE no Grupo PRE, porém sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,122$ ) (gráfico 2).

Tabela 23. Análise descritiva das variáveis contínuas (numéricas) ecocardiográficas no pós-operatório.

| VARIÁVEIS             | VALORES  |             |         |        |        |                   |                   |
|-----------------------|----------|-------------|---------|--------|--------|-------------------|-------------------|
|                       | <i>n</i> | Média±dp    | Mediana | Mínimo | Máximo | Quartile superior | Quartile inferior |
| Gradiente pré         | 76       | 62,20±23,38 | 60,00   | 27,00  | 140,00 | 45,00             | 76,50             |
| Gradiente pós         | 99       | 20,71±11,08 | 20,00   | 0,00   | 60,00  | 13,00             | 27,00             |
| Gradiente tardio      | 65       | 27,12±13,56 | 26,00   | 0,00   | 67,00  | 19,00             | 34,00             |
| FEVE pré              | 33       | 62,64±17,48 | 68,00   | 27,00  | 86,00  | 54,00             | 77,00             |
| FEVE pós              | 40       | 63,52±13,74 | 68,00   | 36,00  | 85,00  | 52,00             | 73,50             |
| FEVE última avaliação | 61       | 72,60±9,13  | 72,85   | 45,00  | 91,00  | 67,32             | 79,49             |
| FEVE enfermaria       | 35       | 68,19±15,19 | 70,00   | 22,00  | 87,00  | 60,00             | 79,00             |

FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Tabela 24. Análise univariada das variáveis contínuas (numéricas) ecocardiográficas no pós-operatório por grupo.

| VARIÁVEIS             | VALORES           |                    |               |    |                  |            |             |
|-----------------------|-------------------|--------------------|---------------|----|------------------|------------|-------------|
|                       | Média/dp<br>G PRE | Média/dp<br>G CONT | Valor de<br>t | df | p                | n<br>G PRE | n<br>G CONT |
| Gradiente pré         | 64,06±25,38       | 61,66±22,97        | 0,370         | 74 | 0,712            | 17         | 59          |
| Gradiente pós         | 14,00±6,90        | 23,22±11,34        | -3,952        | 97 | <b>&lt;0,001</b> | 27         | 72          |
| Gradiente tardio      | 18,25±11,77       | 29,13±13,23        | -2,621        | 63 | <b>0,010</b>     | 12         | 53          |
| FEVE pré              | 61,57±18,46       | 62,93±17,57        | -0,179        | 31 | 0,858            | 7          | 26          |
| FEVE pós              | 63,92±13,59       | 63,36±14,04        | 0,116         | 38 | 0,907            | 12         | 28          |
| FEVE última avaliação | 74,49±7,85        | 72,13±9,43         | 0,798         | 59 | 0,428            | 12         | 49          |
| FEVE enfermaria       | 71,83±13,67       | 66,92±15,74        | 0,832         | 33 | 0,411            | 9          | 26          |

FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo

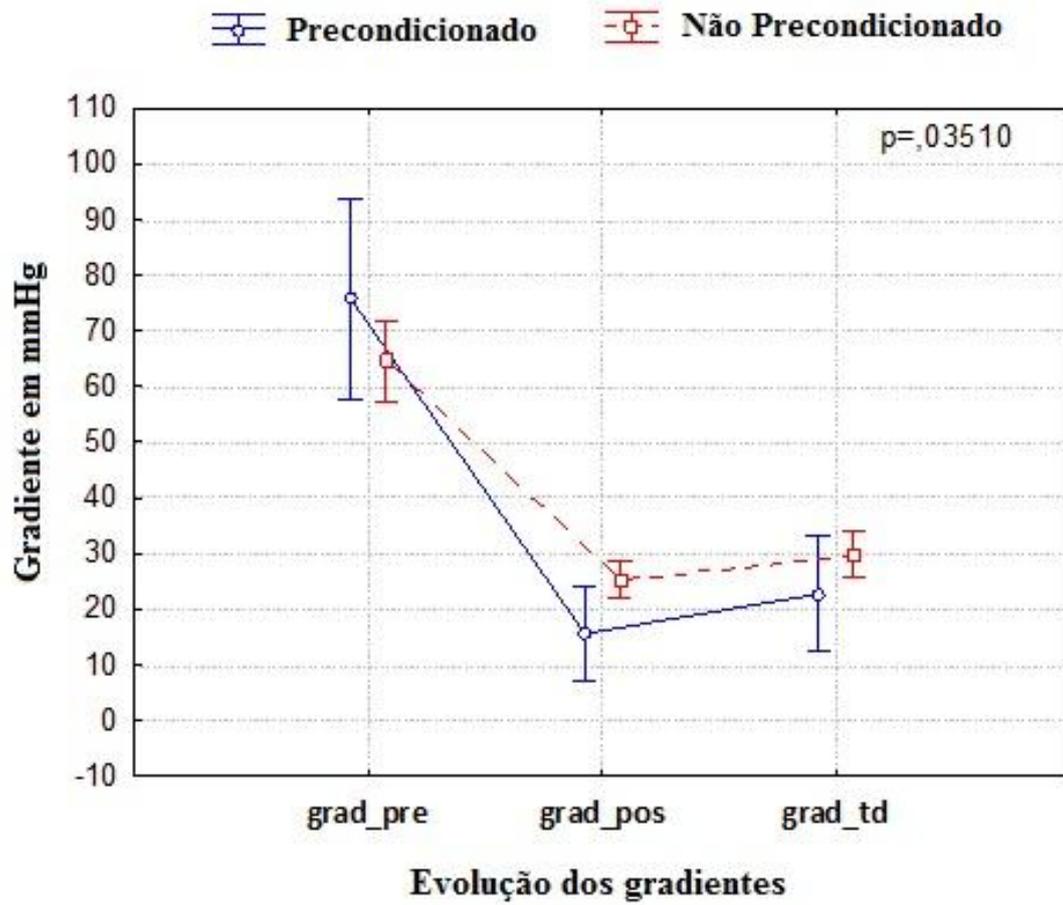


Gráfico 1. Análise de variância do gradiente de pressão (mmHg) nos períodos estudados.

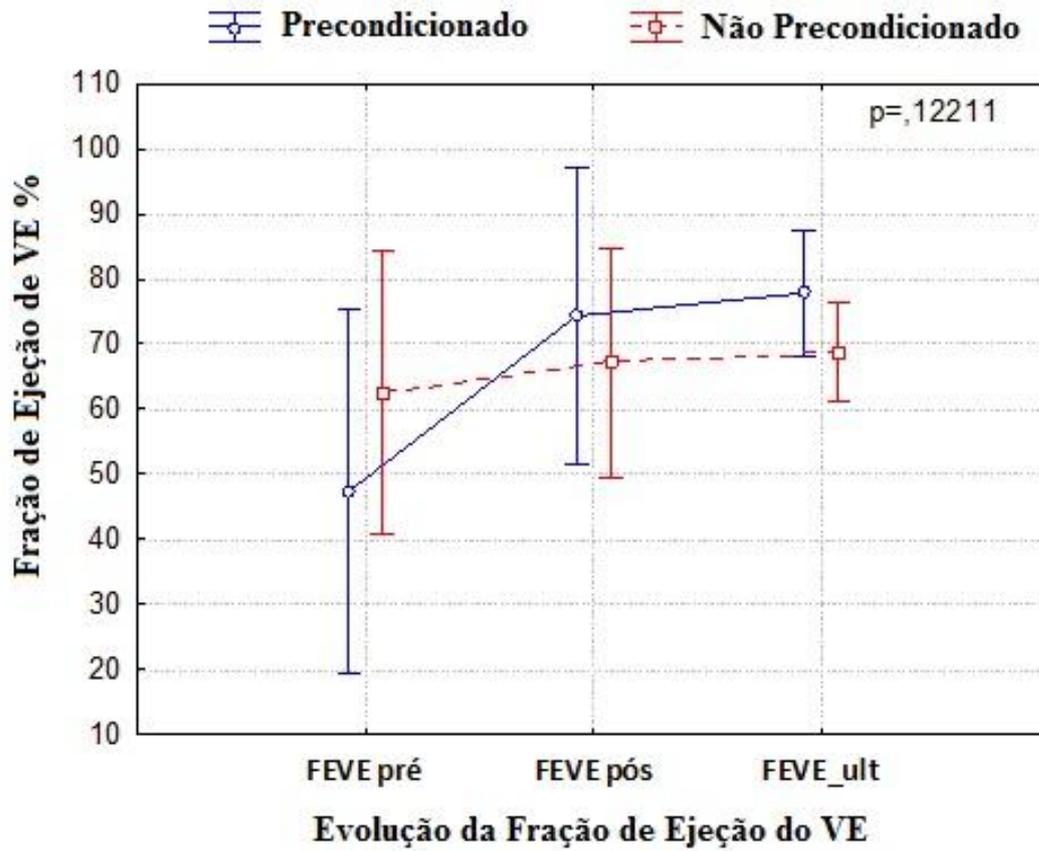


Gráfico 2. Análise de variância da Fração de ejeção nos períodos estudados.

### 3.4.5-Análise descritiva e univariada das variáveis laboratoriais contínuas e repetidas no pós-operatório

A média das medidas da creatinina no pré-operatório foi de  $0,48 \pm 0,31$  mg/dL, no pós-operatório imediato foi de  $0,47 \pm 0,23$  mg/dL e com 24 horas de evolução foi de  $0,46 \pm 0,17$  mg/dL (tabela 25) sem haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 26). A análise de variância para medidas repetidas demonstrou que houve diminuição da creatinina sérica nos períodos estudados sem haver diferença estatística ( $p=0,421$ ) (gráfico 3).

A média do *Clearance* de creatinina no pré-operatório foi de  $54,72 \pm 21,47$  ml/min, no pós-operatório imediato foi de  $51,56 \pm 17,79$  ml/min, e com 24 horas de pós-operatório foi de  $54,39 \pm 21,52$  ml/min (tabela 25). O Grupo PRE apresentou um aumento do *Clearance* de creatinina enquanto o Grupo CONT apresentou uma diminuição evolutiva nos períodos estudados (tabela 26). Não houve diferença estatística do *Clearance* de creatinina nos períodos estudados pela análise de variância para medidas repetidas ( $p=0,324$ ) (gráfico 4).

A média das medidas de ureia no pré-operatório foi de  $22,90 \pm 15,79$  mg/dL, no pós-operatório imediato foi de  $19,49 \pm 11,40$  mg/dL e com 24 horas foi de  $22,35 \pm 14,95$  mg/dL (tabela 25). As médias da ureia foram menores no Grupo PRE ( $15,88 \pm 8,49$  mg/dL) quando comparadas com o Grupo CONT ( $20,69 \pm 12,03$ ) no pós-operatório imediato, sem haver diferença estatística ( $p=0,073$ ) (tabela 26). No período de 24 horas de pós-operatório a média da uréia foi estatisticamente menor no Grupo PRE ( $16,37 \pm 5,68$  mg/dL) se comparada com o Grupo CONT ( $25,34 \pm 17,20$  mg/dL) ( $p=0,049$ ) (tabela 26). A análise de variância para medidas repetidas de ureia foram menores no Grupo PRE, porém sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,902$ ) (gráfico 5).

A média da contagem de leucócitos no pré-operatório foi de  $11298,82 \pm 3536,25 / \text{mm}^3$ . Houve um leve aumento no pós-operatório imediato ( $11674,00 \pm 5063,48 / \text{mm}^3$ ) e com 24 horas ( $12545,00 \pm 5021,38 / \text{mm}^3$ ) (tabela 25). Não houve diferença da contagem de leucócitos

entre os grupos dentro dos períodos estudados. A análise da variância das medidas de leucócitos nos períodos estudados não demonstrou variação significativa ( $p=0,296$ ) (tabela 26).

A média das medidas de Proteína C Reativa (PCR) foi de  $1,84\pm 2,76$  mg/L no pré-operatório, de  $5,76\pm 5,23$  mg/L no pós-operatório imediato e de  $8,16\pm 7,25$  mg/L com 24 horas de pós-operatório. A média da medida da PCR no pré-operatório foi ligeiramente maior no Grupo PRE ( $2,67\pm 3,32$  mg/L) se comparada com a média do Grupo CONT ( $1,20\pm 2,08$  mg/L) sem apresentar diferença estatística ( $p=0,090$ ) (tabelas 25 e 26). A análise da variância das medidas da PCR nos períodos estudados demonstrou um aumento abrupto sem haver variação estatisticamente significativa ( $p=0,422$ ) (gráfico 6).

As médias das medidas da hemoglobina e do hematócrito não apresentaram variações significativas pela análise de variância de medidas repetidas ( $p= 0,404$  e  $p= 0,344$ ). Tanto a hemoglobina como o hematócrito não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, nos períodos estudados (tabela 26).

A média das medidas da glicose no pré-operatório foi de  $88,04\pm 33,06$  mg/dL, com uma elevação abrupta para  $183,72\pm 90,29$  mg/dL no per operatório. A média no pós-operatório imediato foi de  $167,32\pm 77,99$  mg/dL, com retorno à estabilidade com 24 horas,  $112,38\pm 40,78$  mg/dL (tabela 25). A média de medida da glicose no pré-operatório foi maior estatisticamente no Grupo PRE ( $105,93\pm 52,27$  mg/dL) se comparada com o Grupo CONT ( $81,77\pm 19,83$  mg/dL) ( $p<0,001$ ).

Houve maior estabilização da medida da glicose com 24 horas de pós-operatório no Grupo PRE ( $98,46\pm 20,75$  mg/dL) se comparado com o Grupo CONT ( $117,40\pm 44,99$  mg/dL) ( $p=0,041$ ) (tabela 26). A análise da variância das medidas repetidas da glicose nos períodos estudados demonstrou um retorno mais rápido dos níveis no Grupo PRE, depois do aumento abrupto no per operatório ( $p=0,036$ ) (gráfico 7).

A análise das gasometrias revelou uma média da medida de pH no pré-operatório de  $7,41\pm 0,09$ . Houve uma queda abrupta na média da medida no per operatório ( $7,30\pm 0,13$ ) com retorno a estabilidade com 24 horas ( $7,36\pm 0,11$ ) (tabela 25). No período per operatório os níveis de pH foram estatisticamente menores no Grupo CONT ( $7,28\pm 0,13$ ) se comparados com os níveis do Grupo PRE ( $7,35\pm 0,09$ ) ( $p=0,018$ ) (tabela 26).

As medidas do pH tanto no pós-operatório imediato como em 24 horas tiveram melhor tendência à estabilidade no Grupo PRE ( $p=0,060$  e  $p=0,088$ ). As curvas da análise da variância das medidas repetidas do pH nos períodos estudados demonstraram uma maior estabilidade do pH no Grupo PRE, mesmo sem haver variação estatisticamente significativa ( $p=0,404$ ) (gráfico 8).

Os níveis de bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ) e o excesso de base (BE) se comportaram com queda abrupta no período per operatório, como observado nas curvas de análise de variância das medidas repetidas (gráficos 9 e 10). As variações do bicarbonato e excesso de base entre os grupos, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos períodos estudados.

As curvas da análise de variância demonstram maior tendência de estabilidade do bicarbonato e excesso de base nos períodos de pós-operatório imediato e com 24 horas, mesmo sem diferença estatística. Houve uma tendência de maior excesso de base no Grupo PRE ( $-3,20\pm 2,98$  mEq/L) no período de pós-operatório imediato se comparado com o Grupo CONT ( $-4,85\pm 4,29$  mEq/L) ( $p=0,069$ ) (tabela 26). A reposição de bicarbonato foi semelhante entre o Grupo PRE (22,22%) e o Grupo CONT (28,57%) ( $p=0,185$ ) (tabela 19)

A média das medidas do lactato no pré-operatório foi de  $1,17\pm 1,13$  mmol/L, com uma elevação para  $2,29\pm 2,04$  mmol/L no per operatório (tabela 25). A média no pós-operatório imediato foi de  $2,03\pm 1,80$  mmol/L e houve leve queda com 24 horas sem retorno aos níveis iniciais ( $1,94\pm 2,65$  mmol/L). A média de medida do lactato no pré-operatório, per operatório

e pós-operatório imediato foram semelhantes entre os grupos. Houve maior estabilização da medida do lactato com 24 horas de pós-operatório no Grupo PRE ( $1,16 \pm 0,64$  mmol/L) se comparado com o Grupo CONT ( $2,22 \pm 3,02$  mmol/L) ( $p=0,086$ ) (tabela 26). A análise da variância das medidas repetidas do lactato nos períodos estudados demonstrou menor elevação e retorno total dos níveis em 24hs, sem haver diferença estatística ( $p=0,166$ ) (gráfico 11).

A análise comparativa das médias do lactato entre o grupo que apresentou EAP e o grupo que não apresentou EAP demonstrou diferença estatisticamente significativa em todos os momentos estudados (tabela 27). O grupo que apresentou EAP teve tendência de aumento progressivo do lactato sem haver estabilização em 24hs (gráfico 12).

Tabela 25. Análise descritiva das variáveis contínuas (numéricas) no pós-operatório.

| VARIÁVEIS                 | VALORES  |                  |          |         |          |                   |                   |
|---------------------------|----------|------------------|----------|---------|----------|-------------------|-------------------|
|                           | <i>n</i> | Média±dp         | Mediana  | Mínimo  | Máximo   | Quartile inferior | Quartile superior |
| Creatinina pré            | 97       | 0,48±0,31        | 0,42     | 0,15    | 3,00     | 0,34              | 0,51              |
| Creatinina pós imed       | 96       | 0,47±0,23        | 0,44     | 0,04    | 2,00     | 0,35              | 0,54              |
| Creatinina de 24h         | 47       | 0,46±0,17        | 0,45     | 0,18    | 0,90     | 0,30              | 0,53              |
| <i>Clearance</i> pré      | 97       | 54,72±21,47      | 51,62    | 18,39   | 134,91   | 40,47             | 65,82             |
| <i>Clearance</i> pós imed | 96       | 51,56±17,79      | 49,28    | 15,37   | 113,57   | 38,96             | 61,37             |
| <i>Clerance</i> de 24h    | 47       | 54,39±21,52      | 50,48    | 22,74   | 114,72   | 41,30             | 68,83             |
| Ureia pré                 | 97       | 22,90±15,79      | 18,00    | 0,45    | 98,00    | 13,00             | 27,00             |
| Ureia pós imed            | 96       | 19,49±11,40      | 17,50    | 5,00    | 56,00    | 11,00             | 24,00             |
| Ureia de 24h              | 48       | 22,35±14,95      | 17,00    | 7,00    | 66,00    | 13,00             | 25,50             |
| Leucócitos pré            | 102      | 11298,82±3536,25 | 10800,00 | 4590,00 | 23900,00 | 9180,00           | 13200,00          |
| Leucócitos pós imed       | 99       | 11674,00±5063,48 | 11600,00 | 1600,00 | 27600,00 | 8400,00           | 15500,00          |
| Leucócitos de 24h         | 76       | 12545,00±5021,38 | 11750,00 | 1200,00 | 27400,00 | 9215,00           | 16350,00          |
| PCR pré                   | 41       | 1,84±2,76        | 0,38     | 0,03    | 8,30     | 0,03              | 2,66              |
| PCR pós imed              | 19       | 5,76±5,23        | 4,08     | 0,09    | 17,60    | 0,99              | 8,00              |
| PCR de 24h                | 35       | 8,16±7,25        | 7,59     | 0,03    | 38,00    | 2,86              | 11,00             |

| VARIÁVEIS            | VALORES  |              |         |        |        |                   |                   |
|----------------------|----------|--------------|---------|--------|--------|-------------------|-------------------|
|                      | <i>n</i> | Média±dp     | Mediana | Mínimo | Máximo | Quartile inferior | Quartile superior |
| Hemoglobina pré      | 100      | 12,10±1,79   | 11,90   | 8,50   | 16,70  | 10,85             | 13,65             |
| Hemoglobina per      | 58       | 11,22±2,19   | 11,20   | 6,20   | 18,50  | 9,60              | 12,40             |
| Hemoglobina pós imed | 98       | 12,22±2,34   | 12,20   | 7,20   | 17,80  | 10,40             | 13,40             |
| Hemoglobina de 24h   | 87       | 11,69±2,04   | 12,00   | 6,40   | 17,80  | 10,20             | 13,00             |
| Hematócrito pré      | 104      | 36,19±5,52   | 35,70   | 25,70  | 50,20  | 32,05             | 40,95             |
| Hematócrito per      | 99       | 33,18±6,20   | 33,00   | 19,40  | 56,60  | 29,40             | 36,20             |
| Hematócrito pós imed | 104      | 36,33±6,81   | 36,00   | 21,60  | 52,90  | 31,50             | 40,55             |
| Hematócrito de 24h   | 100      | 35,24±6,68   | 35,75   | 18,70  | 58,10  | 30,80             | 39,15             |
| Glicose pré          | 104      | 88,04±33,06  | 84,00   | 41,00  | 286,00 | 69,50             | 97,00             |
| Glicose per          | 104      | 183,72±90,29 | 170,50  | 68,00  | 817,00 | 129,00            | 224,50            |
| Glicose pós imed     | 103      | 167,32±77,99 | 154,00  | 51,00  | 575,00 | 113,00            | 209,00            |
| Glicose de 24h       | 98       | 112,38±40,78 | 102,00  | 51,00  | 349,00 | 89,00             | 125,00            |
| pH pré               | 100      | 7,41±0,09    | 7,40    | 7,12   | 7,60   | 7,35              | 7,46              |
| pH per               | 103      | 7,30±0,13    | 7,31    | 6,94   | 7,63   | 7,23              | 7,37              |
| pH pós imed          | 103      | 7,32±0,11    | 7,32    | 6,82   | 7,66   | 7,26              | 7,39              |
| pH 24h               | 100      | 7,36±0,11    | 7,38    | 6,66   | 7,59   | 7,31              | 7,42              |
| HCO <sub>3</sub> pré | 101      | 24,06±4,44   | 23,10   | 13,00  | 41,20  | 21,00             | 26,50             |
| HCO <sub>3</sub> per | 102      | 21,96±4,48   | 21,30   | 13,30  | 35,00  | 18,60             | 24,20             |

| VARIÁVEIS                 | VALORES  |            |         |        |        |                   |                   |
|---------------------------|----------|------------|---------|--------|--------|-------------------|-------------------|
|                           | <i>n</i> | Média±dp   | Mediana | Mínimo | Máximo | Quartile inferior | Quartile superior |
| HCO <sub>3</sub> pós imed | 103      | 21,16±3,93 | 21,00   | 12,00  | 35,70  | 19,00             | 23,00             |
| HCO <sub>3</sub> de 24h   | 100      | 21,67±4,04 | 21,25   | 5,20   | 35,50  | 19,25             | 24,05             |
| BE pré                    | 101      | -0,13±4,19 | -0,80   | -8,80  | 14,70  | -3,30             | 3,00              |
| BE per                    | 103      | -3,83±4,39 | -4,00   | -15,80 | 10,30  | -6,70             | -1,50             |
| BE pós imed               | 103      | -4,42±4,04 | -4,40   | -17,90 | 7,30   | -7,10             | -1,80             |
| BE de 24h                 | 99       | -2,91±4,65 | -2,70   | -27,10 | 11,20  | -5,20             | -0,50             |
| Lactato pré               | 100      | 1,17±1,13  | 0,85    | 0,20   | 10,30  | 0,60              | 1,50              |
| Lactato per               | 99       | 2,29±2,04  | 1,80    | 0,30   | 14,30  | 1,10              | 2,80              |
| Lacatato pós imed         | 100      | 2,03±1,80  | 1,50    | 0,20   | 11,00  | 0,91              | 2,60              |
| Lactato de 24h            | 96       | 1,94±2,65  | 1,40    | 0,20   | 23,00  | 0,95              | 2,00              |

Tabela 26. Análise univariada das variáveis contínuas (numéricas) no pós-operatório por grupo.

| VARIÁVEIS           | VALORES           |                    |               |     |              |            |             |
|---------------------|-------------------|--------------------|---------------|-----|--------------|------------|-------------|
|                     | Média/dp<br>G PRE | Média/dp<br>G CONT | Valor de<br>t | df  | p            | n<br>G PRE | n<br>G CONT |
| Creatinina pré      | 0,49±0,22         | 0,44±0,15          | 1,257         | 95  | 0,212        | 26         | 71          |
| Creatinina pós imed | 0,45±0,13         | 0,49±0,25          | -0,821        | 94  | 0,413        | 24         | 72          |
| Creatinina de 24h   | 0,45±0,18         | 0,46±0,17          | -0,296        | 45  | 0,768        | 15         | 32          |
| Clearance pré       | 53,87±26,35       | 55,04±19,59        | -0,236        | 95  | 0,813        | 26         | 71          |
| Clearance pós imed  | 53,98±18,96       | 50,76±17,45        | 0,767         | 94  | 0,444        | 24         | 72          |
| Clearance de 24h    | 57,50±21,65       | 52,94±21,65        | 0,673         | 45  | 0,504        | 15         | 32          |
| Ureia pré           | 19,48±7,47        | 24,22±17,88        | -1,329        | 95  | 0,187        | 27         | 70          |
| Ureia pós imed      | 15,88±8,49        | 20,69±12,03        | -1,814        | 94  | 0,072        | 24         | 72          |
| Ureia de 24h        | 16,37±5,68        | 25,34±17,20        | -2,022        | 46  | <b>0,049</b> | 16         | 32          |
| Leucócitos pré      | 10952,22±4042,65  | 11423,60±3356,48   | -0,592        | 100 | 0,555        | 27         | 75          |
| Leucócitos pós imed | 12353,60±4973,59  | 11444,41±5106,37   | 0,774         | 97  | 0,440        | 25         | 74          |
| Leucócitos de 24h   | 11840,40±5087,02  | 12890,39±5003,02   | -0,855        | 74  | 0,395        | 25         | 51          |
| PCR pré             | 2,67±3,32         | 1,20±2,08          | 1,737         | 39  | 0,090        | 18         | 23          |
| PCR pós imed        | 6,97±4,39         | 4,88±5,81          | 0,852         | 17  | 0,406        | 8          | 11          |
| PCR de 24h          | 10,48±10,05       | 6,79±4,69          | 1,477         | 33  | 0,149        | 13         | 22          |

| VARIÁVEIS            | VALORES           |                    |               |     |                  |            |             |
|----------------------|-------------------|--------------------|---------------|-----|------------------|------------|-------------|
|                      | Média/dp<br>G PRE | Média/dp<br>G CONT | Valor de<br>t | df  | p                | n<br>G PRE | n<br>G CONT |
| Hemoglobina pré      | 12,00±1,59        | 12,13±1,86         | -0,303        | 98  | 0,762            | 25         | 75          |
| Hemoglobina per      | 11,20±1,76        | 11,22±2,36         | -0,033        | 56  | 0,974            | 16         | 42          |
| Hemoglobina pós imed | 12,34±2,00        | 12,17±2,45         | 0,297         | 96  | 0,767            | 25         | 73          |
| Hemoglobina de 24h   | 11,71±1,93        | 11,68±2,10         | 0,064         | 85  | 0,949            | 24         | 63          |
| Hematócrito pré      | 36,55±4,75        | 36,07±5,79         | 0,386         | 102 | 0,699            | 27         | 77          |
| Hematócrito per      | 34,83±4,86        | 32,63±6,53         | 1,546         | 97  | 0,125            | 25         | 74          |
| Hematócrito pós imed | 37,00±5,94        | 36,09±7,11         | 0,592         | 102 | 0,555            | 27         | 77          |
| Hematócrito de 24h   | 34,73±5,25        | 35,42±7,13         | -0,453        | 98  | 0,651            | 26         | 74          |
| Glicose pré          | 105,93±52,27      | 81,77±19,83        | 3,434         | 102 | <b>&lt;0,001</b> | 27         | 77          |
| Glicose per          | 197,81±145,20     | 178,78±61,17       | 0,942         | 102 | 0,348            | 27         | 77          |
| Glicose pós imed     | 156,30±103,34     | 171,24±67,16       | -0,854        | 101 | 0,395            | 27         | 76          |
| Glicose de 24h       | 98,46±20,75       | 117,40±44,99       | -2,063        | 96  | <b>0,041</b>     | 26         | 72          |
| pH pré               | 7,42±0,08         | 7,40±0,09          | 0,895         | 98  | 0,373            | 27         | 73          |
| pH per               | 7,35±0,09         | 7,28±0,13          | 2,387         | 101 | <b>0,018</b>     | 27         | 76          |
| pH pós imed          | 7,35±0,08         | 7,31±0,12          | 1,898         | 101 | 0,060            | 27         | 76          |
| pH 24h               | 7,39±0,08         | 7,35±0,12          | 1,719         | 98  | 0,088            | 26         | 74          |
| HCO <sub>3</sub> pré | 23,91±3,59        | 24,11±4,74         | -0,198        | 99  | 0,843            | 27         | 74          |
| HCO <sub>3</sub> per | 22,02±4,25        | 21,94±4,58         | 0,079         | 100 | 0,937            | 27         | 75          |

| VARIÁVEIS                 | VALORES           |                    |               |     |          |            |             |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------|-----|----------|------------|-------------|
|                           | Média/dp<br>G PRE | Média/dp<br>G CONT | Valor de<br>t | df  | <i>p</i> | n<br>G PRE | n<br>G CONT |
| HCO <sub>3</sub> pós imed | 21,73±2,48        | 20,96±4,33         | 0,876         | 101 | 0,383    | 27         | 76          |
| HCO <sub>3</sub> de 24h   | 22,40±3,53        | 21,41±4,19         | 1,072         | 98  | 0,286    | 26         | 74          |
| BE pré                    | -0,10±3,72        | -0,14±4,38         | 0,047         | 99  | 0,963    | 27         | 74          |
| BE per                    | -3,17±3,54        | -4,07±4,66         | 0,915         | 101 | 0,362    | 27         | 76          |
| BE pós imed               | -3,20±2,98        | -4,85±4,29         | 1,835         | 101 | 0,069    | 27         | 76          |
| BE de 24h                 | -1,89±3,64        | -3,28±4,93         | 1,310         | 97  | 0,193    | 26         | 73          |
| Lactato pré               | 1,26±0,67         | 1,14±1,26          | 0,440         | 98  | 0,660    | 27         | 73          |
| Lactato per               | 1,96±1,51         | 2,41±2,19          | -0,956        | 97  | 0,341    | 25         | 74          |
| Lato pós imed             | 1,74±1,11         | 2,13±1,98          | -0,942        | 98  | 0,348    | 26         | 74          |
| Lactato de 24h            | 1,16±0,64         | 2,22±3,02          | -1,732        | 94  | 0,086    | 25         | 71          |

Tabela 27. Análise univariada dos níveis de lactato com presença ou não de EAP no pós-operatório.

| VARIÁVEIS      | VALORES                   |                           |               |    |               |            |             |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------|----|---------------|------------|-------------|
|                | Média/dp<br>Grupo sem MAE | Média/dp<br>Grupo com MAE | Valor de<br>t | df | <i>P</i>      | n<br>G PRE | n<br>G CONT |
| Lactato pré    | 1,04±0,62                 | 1,88±2,38                 | -2.84         | 98 | <b>0,0054</b> | 84         | 16          |
| Lactato per    | 2,01±1,54                 | 3,56±3,29                 | -3.03         | 97 | <b>0,0031</b> | 81         | 18          |
| Lato pós imed  | 1,82±1,43                 | 2,98±2,83                 | -2.54         | 98 | <b>0,0125</b> | 82         | 18          |
| Lactato de 24h | 1,58±1,49                 | 3,79±5,35                 | -3.18         | 94 | <b>0,0019</b> | 80         | 16          |

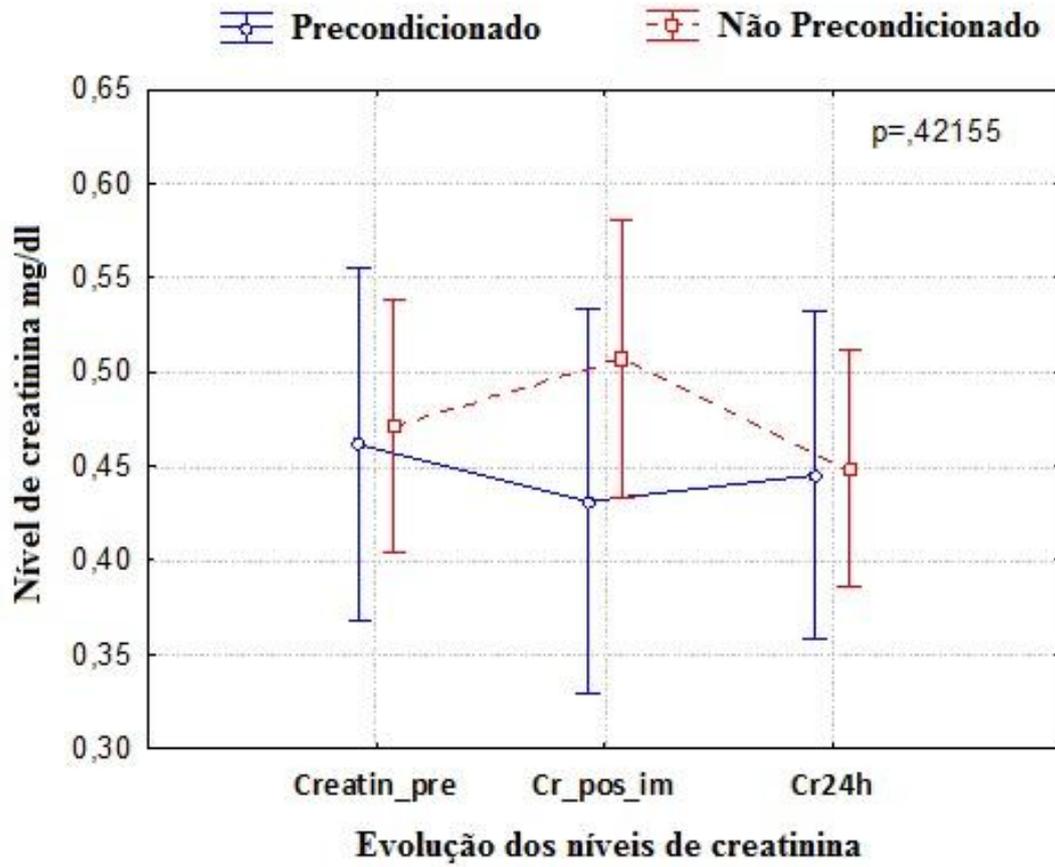


Gráfico 3. Análise de variância dos níveis de creatinina (mg/dL) nos períodos estudados.

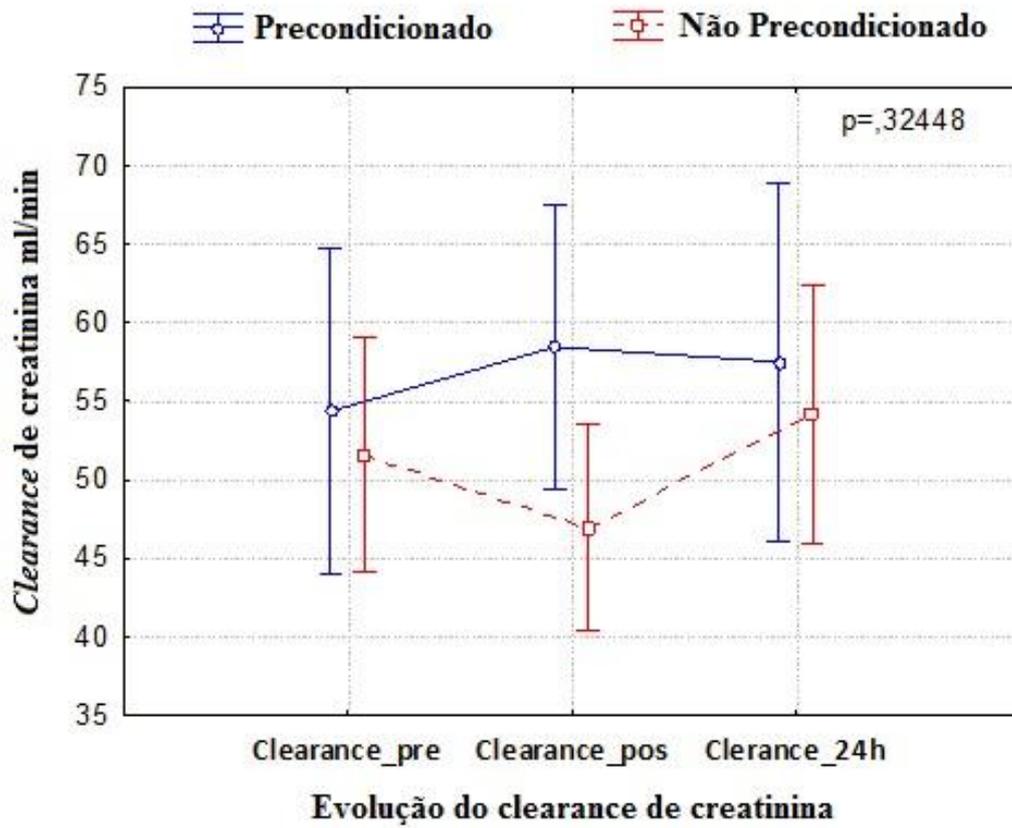


Gráfico 4. Análise de variância dos níveis do *clearance* de creatinina (ml/min.) nos períodos estudados.

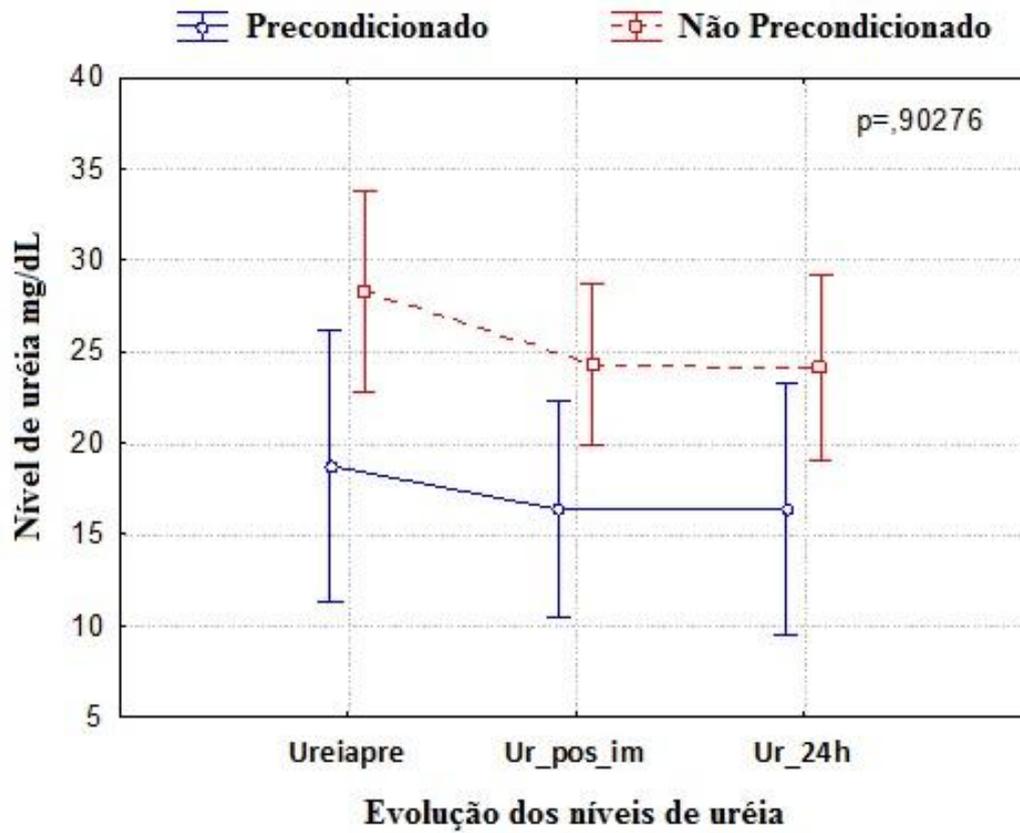


Gráfico 5. Análise de variância dos níveis de ureia (mg/dL) nos períodos estudados.

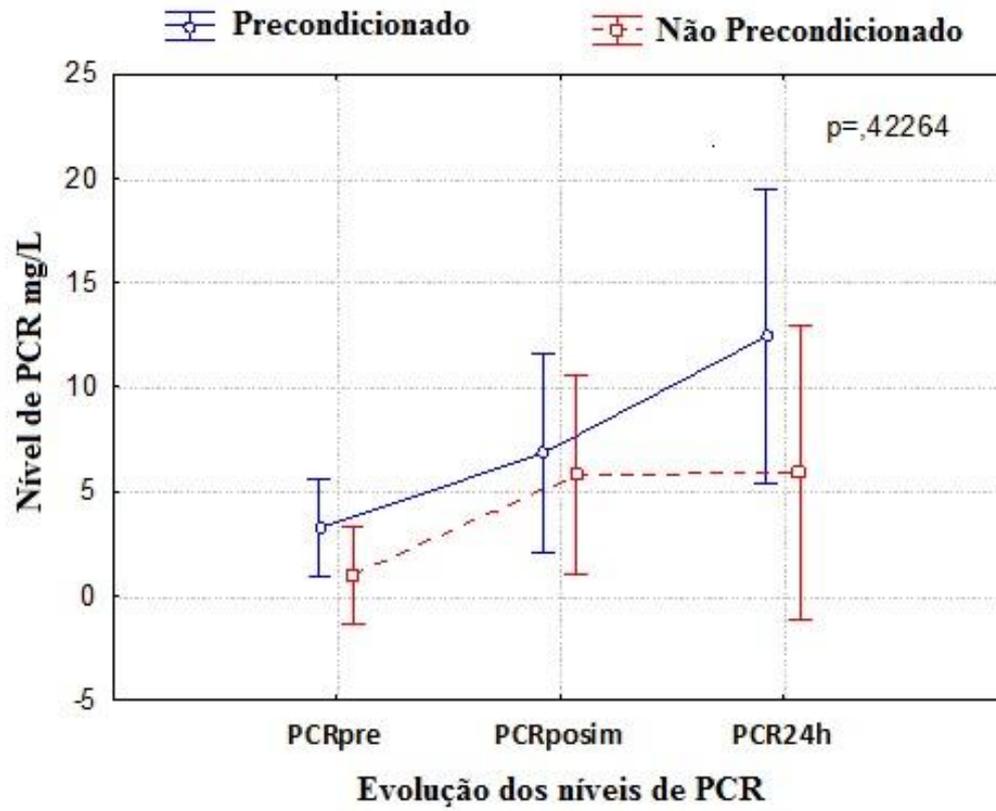


Gráfico 6. Análise de variância dos níveis de PCR (mg/L) nos períodos estudados.

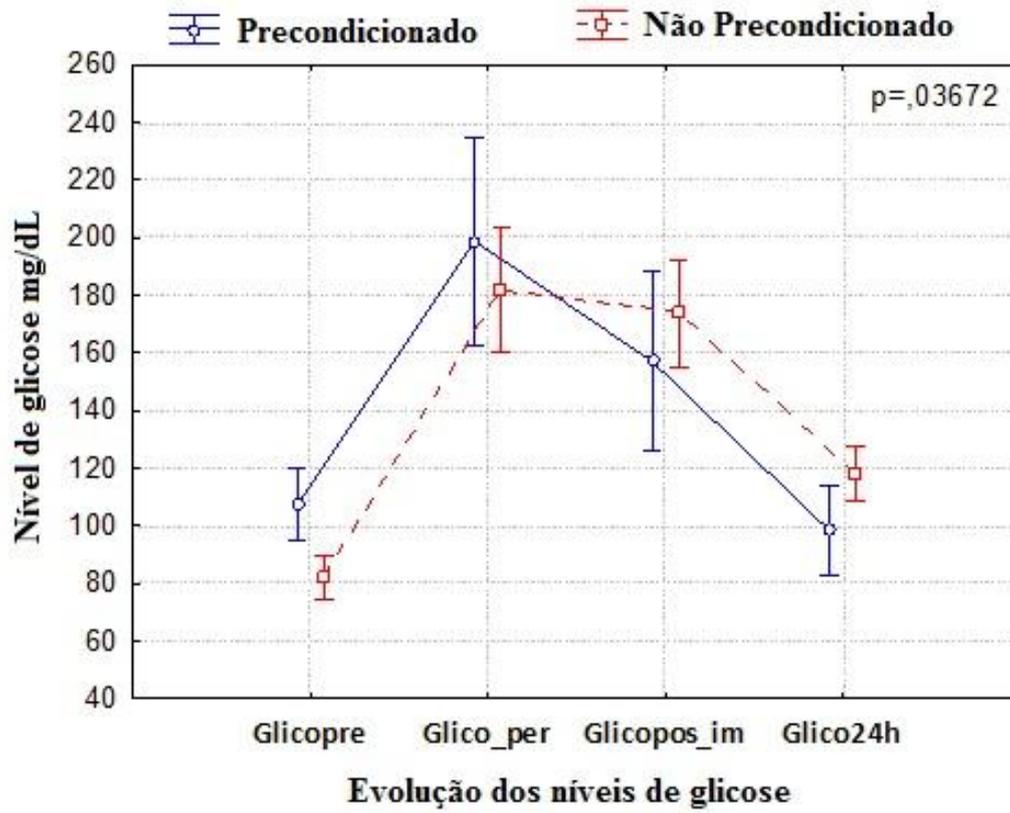


Gráfico 7. Análise de variância dos níveis de glicose (mg/dL) nos períodos estudados.

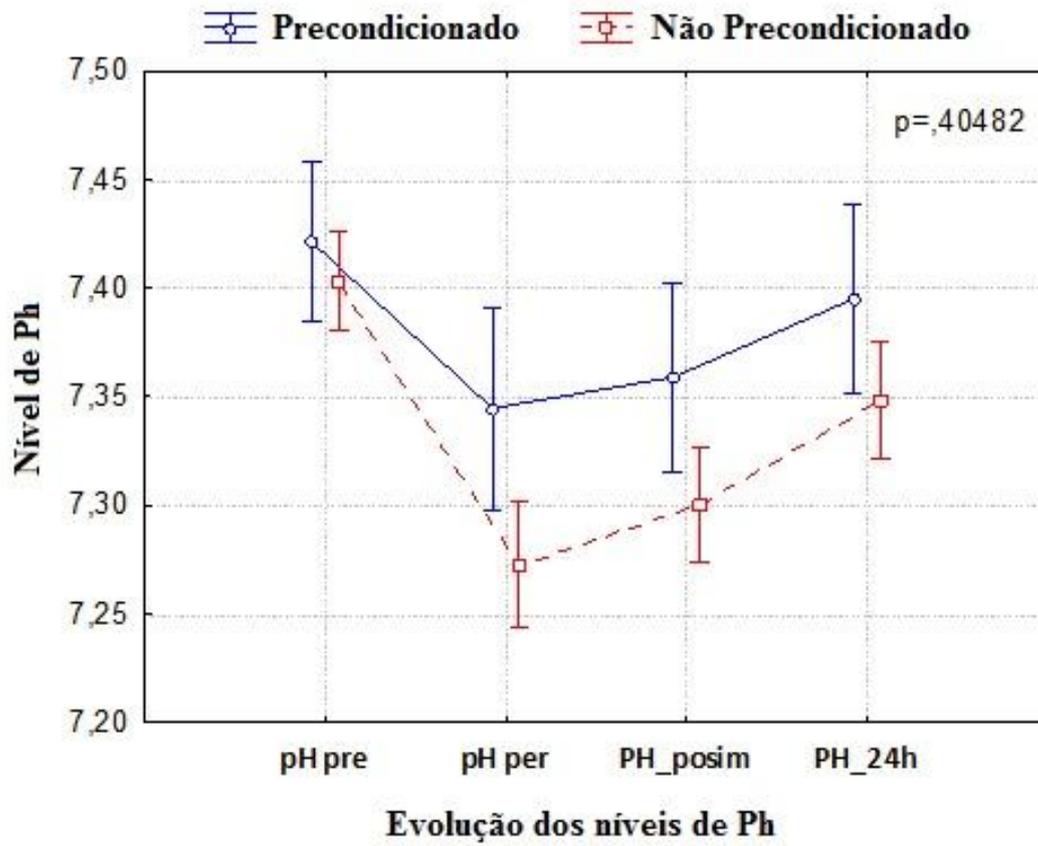


Gráfico 8. Análise de variância dos níveis de pH nos períodos estudados.

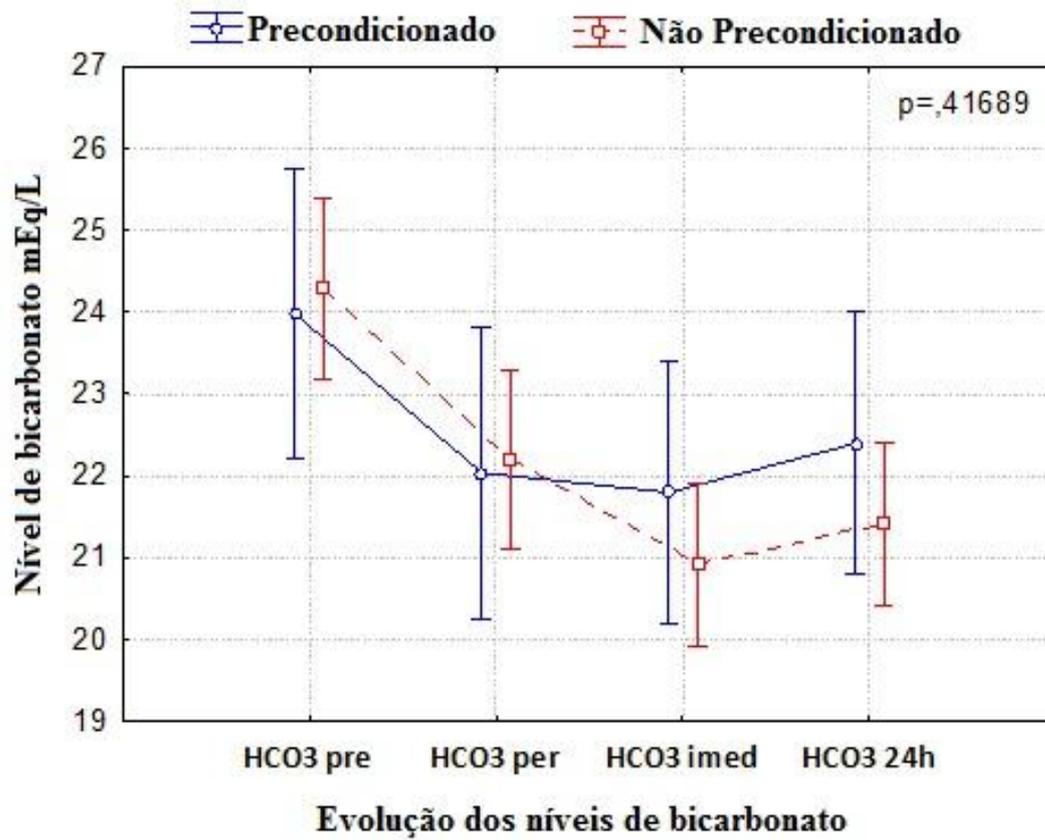


Gráfico 9. Análise de variância dos níveis de bicarbonato (mEq/L) nos períodos estudados.

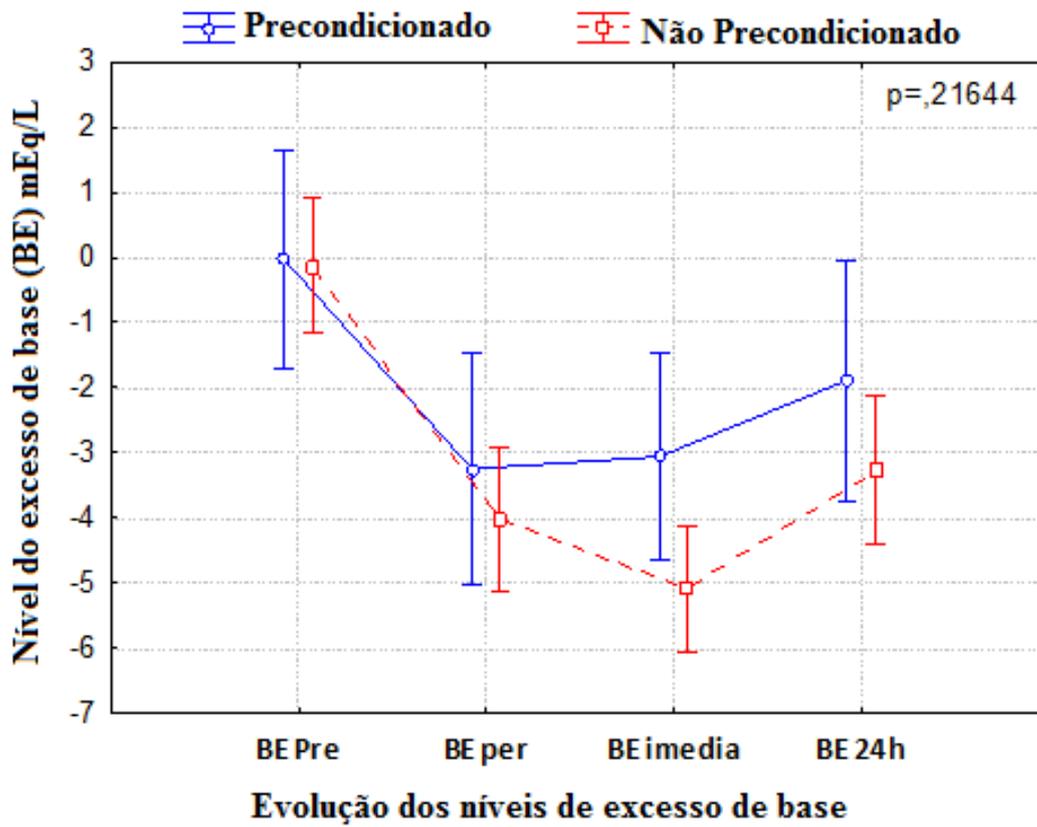


Gráfico 10. Análise de variância de excesso de base (mEq/L) nos períodos estudados.

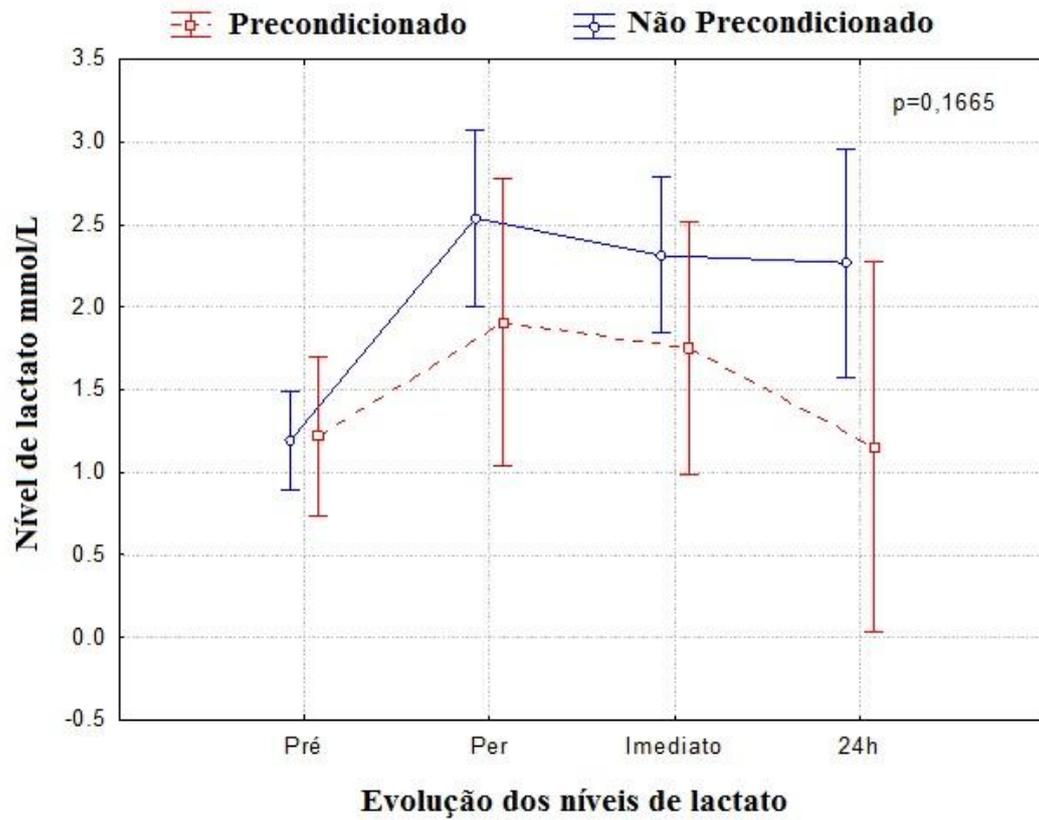


Gráfico 11. Análise de variância dos níveis de lactato (mmol/L) nos períodos estudados.

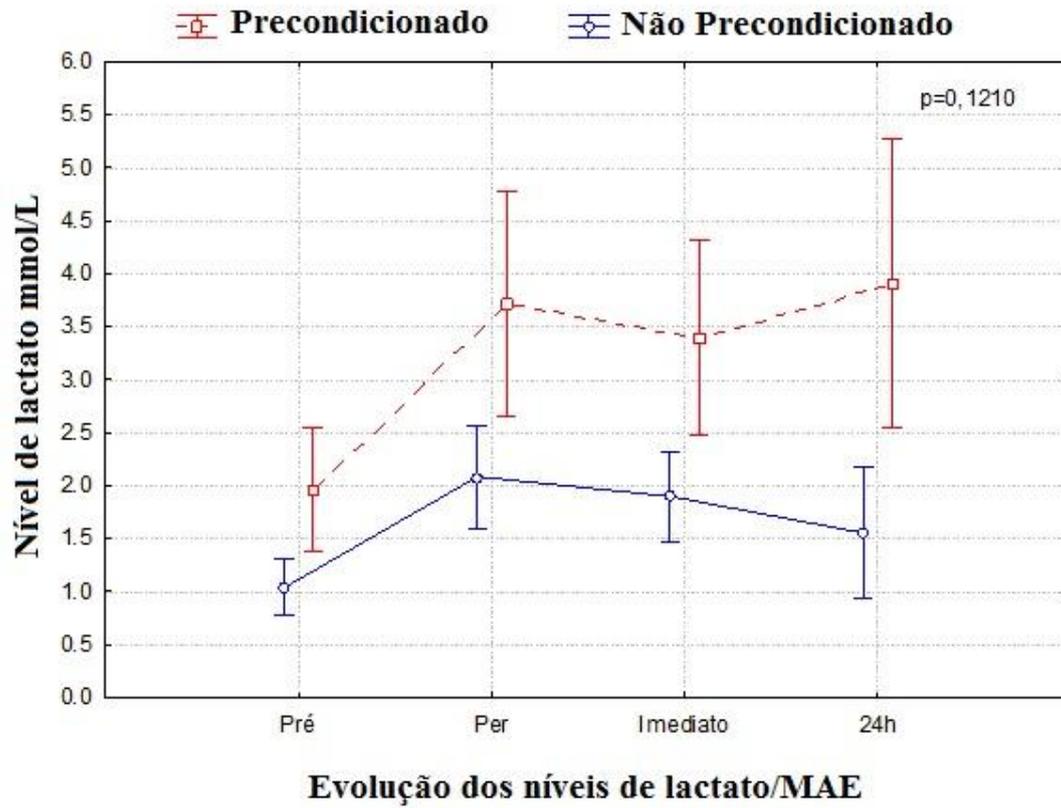


Gráfico 12. Análise de variância dos níveis de lactato/EAP (mg/dL) nos períodos estudados.

### **3.4.5-Análise descritiva, univariada e cumulativa dos desfechos primários e secundários**

Todos os eventos maiores associadas com desfecho primário aconteceram no Grupo CONT como descrito anteriormente na sessão de complicações. Mesmo assim não houve diferença estatisticamente significativa comparando os dois grupos com relação aos desfechos (tabela 28).

Os Eventos Adversos Principais (EAP) mais comuns foram os abdominais, com predomínio da isquemia intestinal em nove pacientes (8,65%). Houve superioridade do Grupo CONT com proximidade de significância estatística ( $p=0,058$ ). Todos os outros eventos abdominais ocorreram no Grupo CONT sem haver diferença estatística entre os grupos (tabela 28).

Ocorreram doze óbitos (11,53%) durante o período de acompanhamento. Os óbitos cirúrgicos, até 30 dias da cirurgia, ocorreram em três pacientes (2,88%), todos do Grupo CONT (3,90%) ( $p=0,401$ ). Nove pacientes (8,65%) tiveram óbito na mesma internação da cirurgia sendo que um paciente (3,70%) era do Grupo PRE e oito (10,39%) do Grupo CONT. Não houve diferença significativa entre os grupos ( $p=0,265$ ) (tabela 28).

Dos nove óbitos tardios (8,65%), após 30 dias de cirurgia, somente seis aconteceram na mesma internação. Dos três pacientes que morreram fora do período de internação inicial, um faleceu em outra cirurgia cardíaca, um paciente faleceu em uma internação clínica e um paciente faleceu em casa (tabela 28).

A curva cumulativa de sobrevida de Kaplan-Meier livre de eventos adversos principais (EAP), foi estatisticamente favorável para o Grupo PRE com 100% dos pacientes livres de desfechos primários em 30 dias ( $p=0,007$ ) (gráfico 13).

A curva de sobrevida Cumulativa de Kaplan-Meier livre de eventos durante o período de acompanhamento de até 60 meses após a cirurgia, demonstrou ser estatisticamente

favorável para o Grupo PRE, com 74,07% dos pacientes livres de eventos adversos maiores ( $p=0,017$ ) (gráfico 14).

Tabela 28. Análise descritiva dos desfechos primários e secundários.

| VARIÁVEIS                 | VALORES |            |       |            |        |            |              |
|---------------------------|---------|------------|-------|------------|--------|------------|--------------|
|                           | Geral   | Percentual | G PRE | Percentual | G CONT | Percentual | <i>p</i>     |
| Isquemia intestinal       | 9       | 8,65       | 0     | 0,00       | 9      | 11,69      | <b>0,058</b> |
| Distensão abdominal       | 7       | 6,73       | 0     | 0,00       | 7      | 9,09       | 0,113        |
| Convulsão                 | 5       | 4,8        | 0     | 0,00       | 5      | 6,49       | 0,215        |
| Hemorragia digestiva      | 4       | 3,84       | 0     | 0,00       | 4      | 5,19       | 0,294        |
| Insuficiência renal aguda | 2       | 1,92       | 0     | 0,00       | 2      | 2,60       | 0,546        |
| Diálise peritoneal        | 2       | 1,92       | 0     | 0,00       | 2      | 2,60       | 0,546        |
| Enterocolite              | 1       | 0,96       | 0     | 0,00       | 1      | 1,30       | 0,740        |
| Coma                      | 1       | 0,96       | 0     | 0,00       | 1      | 1,30       | 0,740        |
| Qualquer óbito            | 12      | 11,53      | 1     | 3,70       | 11     | 14,29      | 0,125        |
| Óbito cirúrgico           | 3       | 2,88       | 0     | 0,00       | 3      | 3,90       | 0,401        |
| Óbito mesma internação    | 9       | 8,65       | 1     | 3,70       | 8      | 10,39      | 0,265        |
| Óbito tardio > 30 dias    | 9       | 8,65       | 1     | 3,70       | 8      | 10,39      | 0,265        |

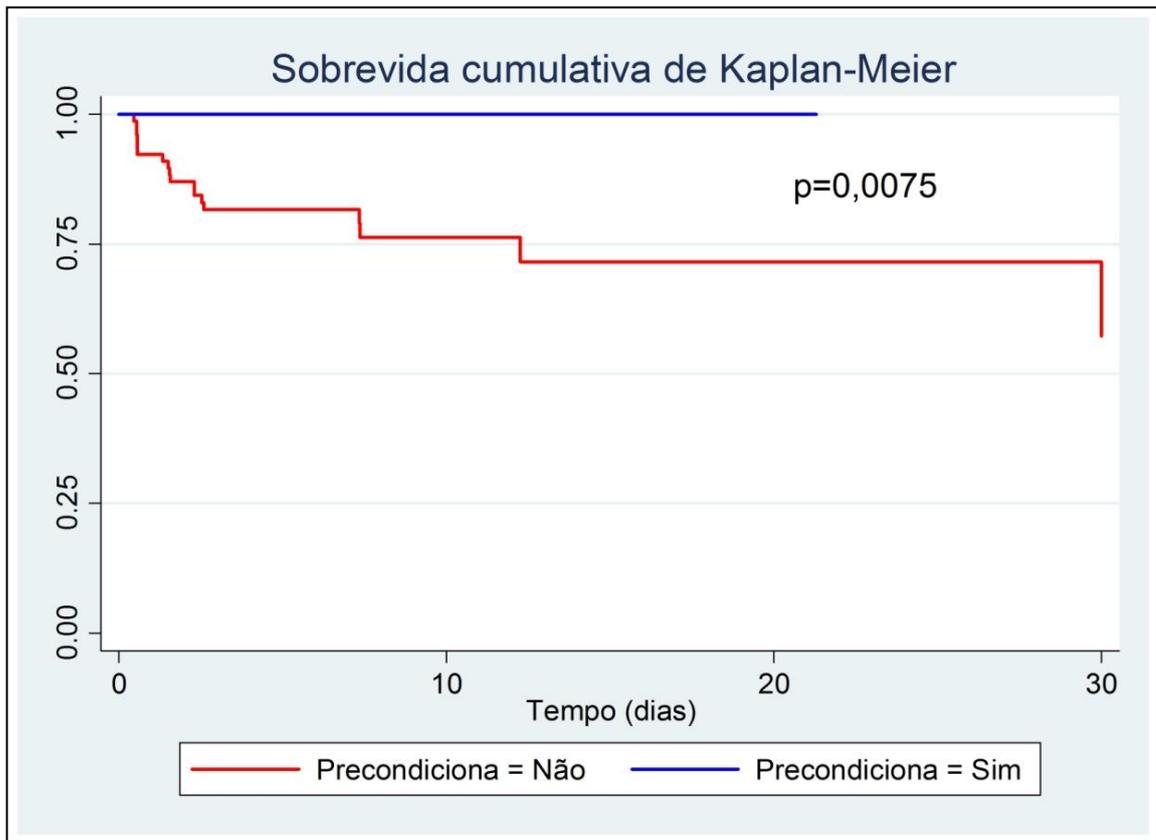


Gráfico 13. Curva cumulativa de sobrevivência de Kaplan-Meier livre de eventos adversos principais (EAP) em 30 dias.

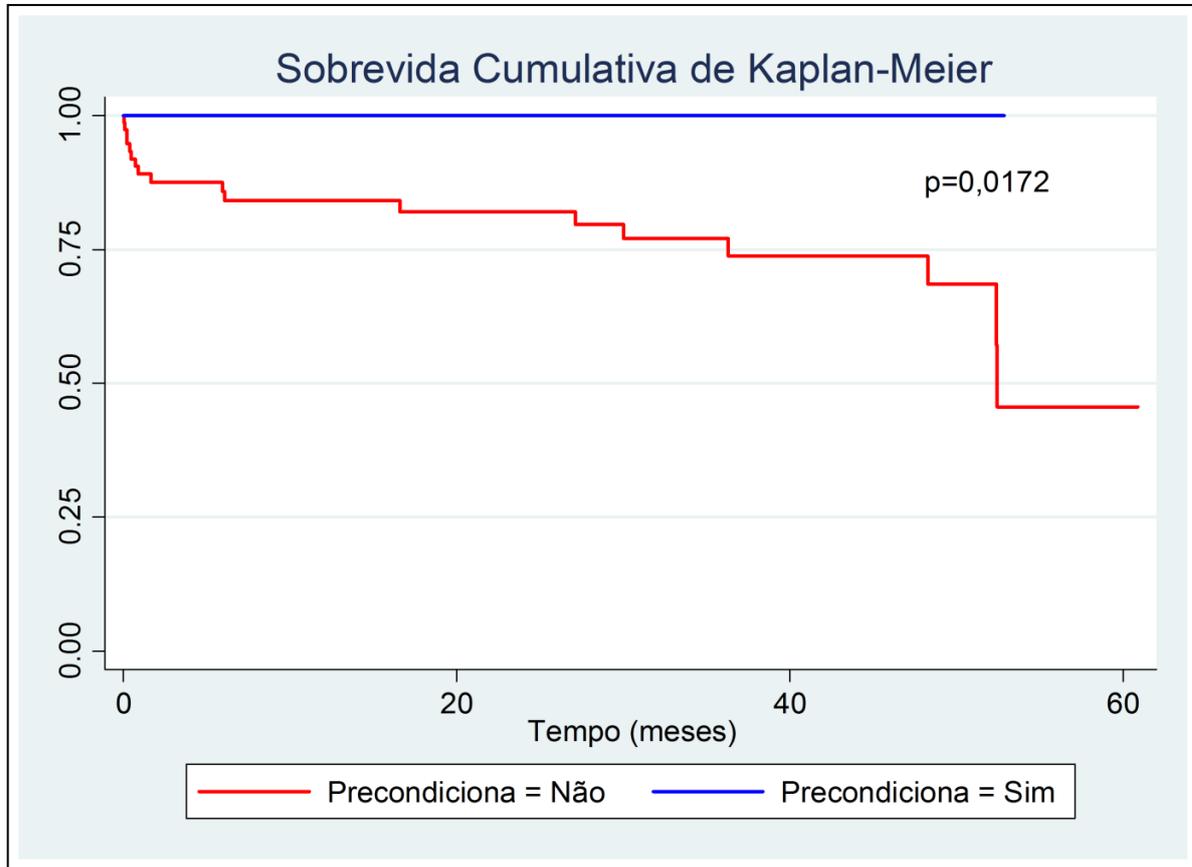


Gráfico 14. Curva de sobrevida Cumulativa de Kaplan-Meier livre de eventos durante o período de acompanhamento de até 60 meses.

### 3.5-ANÁLISE BIVARIADA E MULTIVARIADA PARA ASSOCIAÇÃO DE VARIÁVEIS RELACIONADAS COM O DESFECHO

A análise bivariada de COX considera o tempo até o acontecimento do Evento Adverso Principal (EAP), ou óbito, ou o tempo até a alta do CTI pós-operatório se não tiver ocorrido eventos. O desfecho escolhido foi EAP ou óbito cirúrgico e foi realizada estratificação de risco por ter sido submetido ou não ao estímulo do condicionamento isquêmico.

Considerando o impacto de cada variável estudada até o tempo do desfecho, observamos a associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) de todas as variáveis que se seguem (tabela 29) com o aparecimento de Eventos Adversos Principais (EAP) ou óbito cirúrgico (até 30 dias):

- Cateterismo venoso pré-operatório
- Interrupção de arco aórtico
- Dias de CTI pré-operatório
- Cardiopatia associada
- Cardiopatia complexa associada
- Tempo tubo endotraqueal / dias
- Ventrículo único (VU)
- Óxido nítrico
- Cianose
- Número de drogas no pós-operatório
- Ureia pós-operatório imediato (mg/dL)
- Adrenalina pós-operatório ( $\mu\text{g/Kg/min}$ )
- Noradrenalina pós-operatório ( $\mu\text{g/Kg/min}$ )
- Reposição de bicarbonato
- Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
- Pneumonia
- Lactato de 24h (mg/dL)
- Lactato pré-operatório (mg/dL)

- Transposição dos Grandes Vasos da Base (TGVB)
- New York Heart Association 3 ou 4
- $FiO_2$ , fração de  $O_2$  com 24h de pós-operatório (%)
- Tempo de entubação traqueal > 24h (dias)
- Transfusão de hemácia pré-operatório
- Hematócrito pós-operatório imediato (%)
- Lactato per operatório ( $\mu\text{mol/L}$ )
- Comunicação Interventricular (CIV)

Todas as variáveis citadas apresentaram associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) com o desfecho (EAP ou óbito cirúrgico). Os respectivos valores de  $p$  podem ser observados na tabela que se encontra em anexo (tabela 29).

As variáveis que se seguem possuem  $p > 0,05$  e  $p < 1,0$ . Apresentam uma tendência de associação com o desfecho (EAP ou óbito cirúrgico).

- Dupla Via de Saída do Ventrículo Direito (DVSVD)
- Glicose pós-imediato (mg/dL)
- Hemoglobina pós-imediato (g/dL)
- Drogas vasoativas pré- operatório
- Válvula Aórtica Bicúspide
- Sexo Masculino
- Cirurgia prévia
- Membrana sub aórtica
- Gradiente pós-operatório (mmHg)
- Idade (meses)

A análise Multivariada observou cinco variáveis indicadas previamente pela análise bivariada como indicadoras independentes para o aumento do risco nesta população. As cinco variáveis estão estatisticamente associadas ao aumento de desfecho (EAP/óbito cirúrgico) nos pacientes que se submetem ao estímulo do pré-condicionamento isquêmico (tabela 30).

Desta forma observamos que o condicionamento é benéfico para quase todos os pacientes e não seria indicado, ou até contra indicado, nos pacientes com as variáveis abaixo listadas:

- Cateterismo venoso prévio a cirurgia
- Interrupção de arco aórtico
- Ventrículo único
- Hipertensão arterial pulmonar
- Dupla via de saída de ventrículo direito

Todos pensam que o condicionamento pode ser indicado em todos os pacientes. O que encontramos com a análise multivariada foram os pacientes com características que contraindicam o procedimento (tabela 30).

Tabela 29. Análise bivariada das variáveis relacionadas com desfecho até 30 dias (EAP/óbito em 30 dias).

| VARIÁVEIS                             | VALORES        |             |                 |                |                  |
|---------------------------------------|----------------|-------------|-----------------|----------------|------------------|
|                                       | Razão de risco | Erro padrão | IC 95% inferior | IC95% superior | <i>p</i>         |
| Cateterismo venoso pré-operatório     | 5,8755         | 2,8687      | 2,2566          | 15,2984        | <b>&lt;0,001</b> |
| Interrupção de arco aórtico           | 17,2519        | 13,9358     | 3,5420          | 84,0282        | <b>&lt;0,001</b> |
| Dias CTI pré-operatório               | 1,0332         | 0,0099      | 1,0139          | 1,0528         | <b>0,001</b>     |
| Cardiopatia associada                 | 0,1187         | 0,0813      | 0,0310          | 0,4547         | <b>0,002</b>     |
| Cardiopatia complexa associada        | 4,7082         | 2,3249      | 1,7886          | 12,3934        | <b>0,002</b>     |
| Tempo tubo endotraqueal / dias        | 1,0117         | 0,0039      | 1,0039          | 1,0195         | <b>0,003</b>     |
| Ventrículo único (VU)                 | 5,4759         | 3,1453      | 1,7763          | 16,8807        | <b>0,003</b>     |
| Oxido nítrico                         | 6,6584         | 4,2856      | 1,8858          | 23,5093        | <b>0,003</b>     |
| Cianose                               | 3,9867         | 1,9679      | 1,5151          | 10,4902        | <b>0,005</b>     |
| Número de drogas no pós-operatório    | 2,9560         | 1,1560      | 1,3734          | 6,3622         | <b>0,006</b>     |
| Ureia pós-operatório imediato (mg/dL) | 1,0449         | 0,0193      | 1,0077          | 1,0835         | <b>0,017</b>     |
| Adrenalina pós-operatório             | 3,5441         | 1,8716      | 1,2589          | 9,9778         | <b>0,017</b>     |
| Noradrenalina pós-operatório          | 4,5700         | 2,9225      | 1,3048          | 16,0053        | <b>0,017</b>     |
| Reposição de bicarbonato              | 3,1004         | 1,4840      | 1,2133          | 7,9223         | <b>0,018</b>     |

|  |        |        |        |         |              |
|--|--------|--------|--------|---------|--------------|
| Hipertensão arterial pulmonar (HAP)              | 5,6259 | 4,2890 | 1,2626 | 25,0680 | <b>0,023</b> |
| Pneumonia  | 3,0624 | 1,5262 | 1,1530 | 8,1335  | <b>0,025</b> |
| Lactato de 24h (mmol/L)                          | 1,1131 | 0,0536 | 1,0128 | 1,2223  | <b>0,026</b> |
| Lactato pré-operatório (mmol/L)                  | 1,2218 | 0,1160 | 1,0143 | 1,4718  | <b>0,035</b> |
| Transposição dos Grandes Vasos da Base (TGVB)    | 3,4860 | 2,0688 | 1,0893 | 11,1554 | <b>0,035</b> |
| New York Heart Association 3 ou 4                | 3,0754 | 1,6448 | 1,0781 | 8,7731  | <b>0,036</b> |
| Fração de O <sub>2</sub> 24h (%)                 | 1,0186 | 0,0092 | 1,0007 | 1,0369  | <b>0,041</b> |
| Tempo de entubação traqueal > 24h (dias)         | 0,2131 | 0,1619 | 0,0480 | 0,9448  | <b>0,042</b> |
| Transfusão de hemácia pré-operatório             | 2,7793 | 1,4028 | 1,0334 | 7,4744  | <b>0,043</b> |
| Hematócrito pós-operatório imediato (%)          | 1,0704 | 0,0366 | 1,0009 | 1,1448  | <b>0,047</b> |
| Lactato per operatório (mmol/L)                  | 1,1453 | 0,0788 | 1,0007 | 1,3108  | <b>0,049</b> |
| Comunicação Interventricular (CIV)               | 2,7306 | 1,3962 | 1,0023 | 7,4391  | <b>0,049</b> |
| Dupla Via de Saída do Ventrículo Direito (DVSVD) | 3,5460 | 2,3115 | 0,9882 | 12,7238 | <b>0,052</b> |
| Glicose pós-imediato (mg/dL)                     | 0,9146 | 0,0424 | 0,8551 | 1,0018  | <b>0,055</b> |
| Hemoglobina pós-imediato (g/dL)                  | 1,2151 | 0,1260 | 0,9916 | 1,4890  | <b>0,060</b> |
| Drogas vasoativas pré-operatório                 | 2,4540 | 1,1718 | 0,9625 | 6,2567  | <b>0,060</b> |
| Válvula Aórtica Bicúspide                        | 0,3057 | 0,1951 | 0,0875 | 1,0680  | <b>0,063</b> |
| Sexo Masculino                                   | 3,0960 | 1,9607 | 0,8948 | 10,7118 | <b>0,074</b> |
| Cirurgia prévia                                  | 3,1271 | 2,0119 | 0,8861 | 11,0353 | <b>0,076</b> |

|   |        |        |        |         |              |
|---|--------|--------|--------|---------|--------------|
| Membrana subaórtica                                   | 6,3757 | 6,6600 | 0,8229 | 49,3957 | <b>0,076</b> |
| Gradiente pós-operatório (mmHg)                       | 0,6896 | 0,1513 | 0,4486 | 1,0602  | <b>0,090</b> |
| Idade (meses)   | 1,0537 | 0,0336 | 0,9899 | 1,1216  | <b>0,100</b> |
| Transusão de hemácias pré-operatório                  | 2,1647 | 1,0312 | 0,8509 | 5,5068  | 0,105        |
| Ph pós-operatório 24h                                 | 0,9762 | 0,0150 | 0,9471 | 1,0061  | 0,118        |
| Ureia pós-operatório 24h (mg/dL)                      | 1,0235 | 0,0152 | 0,9940 | 1,0540  | 0,119        |
| Glicose pré-operatória (mg/dL)                        | 1,1963 | 0,1378 | 0,9544 | 1,4996  | 0,120        |
| Creatinina pós-operatório imediato (mg/dL)            | 1,1050 | 0,0718 | 0,9728 | 1,2552  | 0,124        |
| Lactato pós-operatório imediato ( $\mu\text{mol/L}$ ) | 1,1506 | 0,1052 | 0,9617 | 1,3765  | 0,125        |
| Número de reposição de bicarbonato                    | 1,4511 | 0,3522 | 0,9017 | 2,3352  | 0,125        |
| Pressão Arterial Sistólica (PAS)                      | 0,9187 | 0,0514 | 0,8231 | 1,0253  | 0,130        |
| Uso prostaglandina pré-operatório                     | 1,9277 | 0,9170 | 0,7588 | 4,8974  | 0,168        |
| Adrenalina per-operatório ( $\mu\text{g/kg/min}$ )    | 1,9044 | 0,9050 | 0,7503 | 4,8337  | 0,175        |
| Leucócitos pós-imediato / $\text{mm}^3$               | 0,9306 | 0,0502 | 0,8372 | 1,0344  | 0,183        |
| Comunicação Interatrial (CIA)                         | 0,4729 | 0,2686 | 0,1553 | 1,4399  | 0,187        |
| Dupla Via de Entrada                                  | 3,7598 | 3,9130 | 0,4889 | 28,9105 | 0,203        |
| Infecção pré-operatório                               | 1,8517 | 0,9031 | 0,7119 | 4,8166  | 0,206        |
| Gradiente Bandagem de Artéria Pulmonar (mmHg)         | 0,9289 | 0,0546 | 0,8276 | 1,0425  | 0,211        |
| Ureia pré-operatório (mg/dL)                          | 1,0136 | 0,0110 | 0,9921 | 1,0355  | 0,215        |

|  |        |        |        |         |       |
|--|--------|--------|--------|---------|-------|
| Sepses pré-operatório  | 1,7616 | 0,8384 | 0,6931 | 4,4773  | 0,234 |
| <i>Clearance</i> creatinina pós-operatório 24 hs (ml/min)    | 1,0126 | 0,0108 | 0,9916 | 1,0342  | 0,239 |
| <i>Coprehensive Aristotle</i>                                | 1,1169 | 0,1075 | 0,9247 | 1,3489  | 0,251 |
| PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> pós-operatório imediato    | 0,9973 | 0,0022 | 0,9929 | 1,0018  | 0,254 |
| Excesso de base pós-operatório imediato (mEq/L)              | 1,0631 | 0,0574 | 0,9563 | 1,1818  | 0,257 |
| Entubação traqueal pré-operatória                            | 1,7002 | 0,8081 | 0,6697 | 4,3163  | 0,264 |
| Milrinona pós-operatório                                     | 1,6878 | 0,8033 | 0,6639 | 4,2903  | 0,271 |
| Hemoglobina pré-operatória (g/dL)                            | 0,8607 | 0,1185 | 0,6570 | 1,1276  | 0,276 |
| Colonização com ESBL   | 1,7087 | 0,8484 | 0,6457 | 4,5219  | 0,281 |
| Sepses ativa na cirurgia                                     | 1,9852 | 1,2675 | 0,5679 | 6,9391  | 0,283 |
| HCO <sub>3</sub> pós-operatório imediato (mEq/L)             | 1,0515 | 0,0502 | 0,9574 | 1,1548  | 0,293 |
| FiO <sub>2</sub> pós-operatório imediato (%)                 | 1,0108 | 0,0104 | 0,9906 | 1,0315  | 0,295 |
| Fração de Ejeção última avaliação (%)                        | 1,0517 | 0,0507 | 0,9569 | 1,1560  | 0,295 |
| Comorbidades   | 1,6432 | 0,7805 | 0,6478 | 4,1691  | 0,296 |
| <i>Clearance</i> creatinina pós-operatório imediato (ml/min) | 0,9840 | 0,0151 | 0,9548 | 0,0142  | 0,297 |
| Meropenen profilático  | 1,8152 | 1,0400 | 0,5905 | 5,5798  | 0,298 |
| Glicose pós-operatório de 24h (mg/dL)                        | 1,0516 | 0,0522 | 0,9541 | 1,1592  | 0,310 |
| Fração de Ejeção na enfermaria (%)                           | 1,0329 | 0,0330 | 0,9700 | 1,0998  | 0,312 |
| Defeito de Septo Atrioventricular forma Total                | 2,7353 | 2,8420 | 0,3569 | 20,9606 | 0,333 |

|   |        |        |        |         |       |
|---|--------|--------|--------|---------|-------|
| Reintubação   | 1,7578 | 1,0303 | 0,5572 | 5,5449  | 0,336 |
| Leucócitos pós-operatório de 24 h (/mm <sup>3</sup> )   | 0,9482 | 0,0547 | 0,8467 | 1,0619  | 0,358 |
| Cirurgia de urgência                                    | 1,5293 | 0,7384 | 0,5936 | 3,9399  | 0,379 |
| Cefepime profilático                                    | 1,7155 | 1,0954 | 0,4907 | 5,9970  | 0,398 |
| PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> pós-operatório de 24h | 0,9984 | 0,0017 | 0,9949 | 1,0002  | 0,399 |
| Dopamina per operatória (µg/Kg/min)                     | 2,3700 | 2,4559 | 0,3109 | 18,0635 | 0,405 |
| Disfunção de Ventrículo Esquerdo na enfermaria          | 0,4339 | 0,4472 | 0,0575 | 3,2709  | 0,418 |
| Ph pós-operatório imediato                              | 1,0160 | 0,0205 | 0,9766 | 1,0571  | 0,429 |
| Droga vasoativa pós-operatório                          | 1,6515 | 1,0487 | 0,4757 | 5,7335  | 0,430 |
| pH pré-operatório                                       | 1,0217 | 0,0281 | 0,9679 | 1,0785  | 0,435 |
| Droga vasoativa per operatório                          | 1,5032 | 0,7954 | 0,5328 | 4,2407  | 0,441 |
| Excesso de Base pós-operatório de 24h (mEq/L)           | 0,9676 | 0,0419 | 0,8889 | 1,0533  | 0,448 |
| Creatinina pós-operatório de 24h (mg/dL)                | 0,8741 | 0,1563 | 0,6157 | 1,2411  | 0,452 |
| Ampicilina profilática                                  | 2,1436 | 2,2147 | 0,2829 | 16,2402 | 0,461 |
| Entubada previamente                                    | 1,4336 | 0,7209 | 0,5351 | 3,8412  | 0,474 |
| Tempo pinçamento da aorta (min)                         | 1,1867 | 0,2855 | 0,7405 | 1,9017  | 0,477 |
| Gentamicina profilática                                 | 0,5857 | 0,4451 | 0,1320 | 2,5975  | 0,482 |
| Disfunção de Ventrículo Esquerdo pré-operatório         | 0,5962 | 0,4475 | 0,1369 | 2,5960  | 0,491 |
| Excesso de Base pré-operatório (mEq/L)                  | 1,0396 | 0,0590 | 0,9300 | 1,1620  | 0,494 |

|   |        |        |        |         |       |
|---|--------|--------|--------|---------|-------|
| PCR pós-operatório (mg/L)                       | 1,0551 | 0,0834 | 0,9036 | 1,2320  | 0,497 |
| PO <sub>2</sub> pós-operatório imediato         | 0,9963 | 0,0054 | 0,9858 | 1,0070  | 0,505 |
| Fração de Ejeção pós-operatório (%)             | 0,9774 | 0,0336 | 0,9136 | 1,0456  | 0,507 |
| Hemoglobina pós-operatório de 24 h (g/dL)       | 1,0846 | 0,1358 | 0,8486 | 1,3863  | 0,516 |
| Insuficiência Cardíaca Congestiva               | 1,9395 | 2,0006 | 0,2568 | 14,6461 | 0,521 |
| Recoarctação                                    | 0,6167 | 0,4685 | 0,1391 | 2,7339  | 0,525 |
| Ph per operatório                               | 0,9896 | 0,0170 | 0,9569 | 1,0236  | 0,547 |
| Cirurgia de Bandagem de Artéria Pulmonar        | 1,4707 | 0,9469 | 0,4163 | 5,1953  | 0,549 |
| Hematócrito pré-operatório (%)                  | 0,9751 | 0,0412 | 0,8974 | 0,8974  | 0,552 |
| HCO <sub>3</sub> per operatório (mEq/L)         | 1,0255 | 0,0495 | 0,9329 | 1,1274  | 0,601 |
| <i>Basic Aristotle</i>                          | 1,0848 | 0,1715 | 0,7956 | 1,4789  | 0,607 |
| HCO <sub>3</sub> pré-operatório (mEq/L)         | 1,0269 | 0,0544 | 0,9255 | 1,1394  | 0,616 |
| Disfunção de Ventrículo Esquerdo pós-operatório | 0,7314 | 0,4631 | 0,2114 | 2,5300  | 0,621 |
| Uso de Fio de Polidioxona                       | 1,2782 | 0,6402 | 0,4789 | 3,4114  | 0,624 |
| Cefazolina profilático                          | 0,7977 | 0,3815 | 0,3124 | 2,0369  | 0,637 |
| Milrinona per operatório                        | 0,6271 | 0,6472 | 0,0829 | 4,7412  | 0,651 |
| PCR pré-operatório (mg/L)                       | 0,9188 | 0,1812 | 0,6242 | 1,3525  | 0,668 |
| Vancomicina profilático                         | 1,2257 | 0,5905 | 0,4767 | 3,1515  | 0,673 |
| Síndrome genética                               | 1,3553 | 1,0231 | 0,3086 | 5,9513  | 0,687 |

|   |        |        |        |        |       |
|---|--------|--------|--------|--------|-------|
| Gradiente na coarctação pré-operatório (mmHg)   | 1,0557 | 0,1485 | 0,8012 | 1,3911 | 0,700 |
| Cirurgia de Persistência de Canal Arterial      | 1,2103 | 0,6055 | 0,4539 | 3,2269 | 0,703 |
| Nitroprussiato pós-operatório (mg/Kg/min)       | 0,6746 | 0,6976 | 0,0888 | 5,1207 | 0,704 |
| Clearance creatinina pré-operatório (ml/min)    | 1,0045 | 0,0199 | 0,9812 | 1,0283 | 0,706 |
| Reintervenção na aorta                          | 0,6812 | 0,7038 | 0,8991 | 5,1617 | 0,710 |
| Persistência de Canal Arterial associada        | 1,1941 | 0,5775 | 0,4627 | 3,0815 | 0,714 |
| Cirurgia combinada                              | 1,2138 | 0,6414 | 0,4308 | 3,4198 | 0,714 |
| Creatinina pré-operatória (mg/dL)               | 1,0552 | 0,1551 | 0,7910 | 1,4075 | 0,715 |
| Hipoplasia de arco aórtico                      | 1,2661 | 0,8212 | 0,3550 | 4,5142 | 0,716 |
| Anastomose estendida no arco aórtico            | 1,1757 | 0,5657 | 0,4578 | 3,0194 | 0,737 |
| Cirurgia cardíaca não aórtica                   | 1,2865 | 0,9774 | 0,2902 | 5,7033 | 0,740 |
| Leucócitos pré-operatório (/mm <sup>3</sup> )   | 0,9786 | 0,0713 | 0,8484 | 1,1289 | 0,767 |
| Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar           | 0,9958 | 0,0175 | 0,9619 | 1,0308 | 0,813 |
| Disfunção de Ventrículo Esquerdo pré-operatório | 0,8629 | 0,5466 | 0,2493 | 2,9865 | 0,816 |
| Colonização com MRSA                            | 0,8669 | 0,6519 | 0,1985 | 3,7857 | 0,849 |
| Hematócrito pós-operatório de 24 h (%)          | 0,9940 | 0,0334 | 0,9306 | 1,0618 | 0,860 |
| Nitroprussiato per operatório (mg/kg/min)       | 0,8442 | 0,8758 | 0,1105 | 6,4493 | 0,870 |
| PCR pós-operatório de 24h (mg/l)                | 0,9859 | 0,0868 | 0,8296 | 1,1718 | 0,873 |
| Excesso de Base per operatória (mEq/L)          | 1,0078 | 0,0496 | 0,9151 | 1,1099 | 0,874 |

|   |        |        |        |        |       |
|---|--------|--------|--------|--------|-------|
| Hematócrito per operatório (%)                  | 1,0059 | 0,0378 | 0,9344 | 1,0828 | 0,875 |
| Baixo peso < 2,5 kg                             | 0,8927 | 0,6715 | 0,2043 | 3,8996 | 0,880 |
| PO <sub>2</sub> pós-operatório de 24hs          | 0,9991 | 0,0061 | 0,9872 | 1,0113 | 0,896 |
| Uso de Prótese na aorta                         | 0,8812 | 0,9151 | 0,1151 | 6,7454 | 0,903 |
| HCO <sub>3</sub> pós-operatório de 24 h (mEq/L) | 1,0066 | 0,0552 | 0,9038 | 1,1210 | 0,905 |
| Fração de Ejeção pré-operatória (%)             | 0,0079 | 0,0267 | 0,9469 | 1,0517 | 0,940 |
| Glicose per operatória (mg/dL)                  | 0,9973 | 0,0398 | 0,9222 | 1,0785 | 0,948 |
| Pressão Arterial Diastólica (mmHg)              | 1,0046 | 0,1157 | 0,8014 | 1,2592 | 0,968 |
| Gradiente na aorta tardio (mmHg)                | 0,9946 | 0,2935 | 0,5577 | 1,7737 | 0,986 |
| Hemoglobina per operatória (g/dL)               | 1,0000 | 0,1221 | 0,7874 | 1,2709 | 0,997 |
| Dobutamina per operatória (µg/Kg/min)           | 2,0201 | 1,2731 | -      | -      | 1,000 |
| Dopamina  | 4,4603 | 1,1422 | -      | -      | 1,000 |

Tabela 30. Análise Multivariada de COX das variáveis associadas ao risco de desfecho nos pacientes submetidos ao condicionamento.

| VARIÁVEIS                     | VALORES        |             |                 |                 |              |
|-------------------------------|----------------|-------------|-----------------|-----------------|--------------|
|                               | Razão de risco | Erro padrão | IC 95% inferior | IC 95% superior | <i>p</i>     |
| Cateterismo venoso prévio     | 6,87           | 3,92        | 2,24            | 21,03           | <b>0,001</b> |
| Interrupção de arco aórtico   | 51,54          | 48,31       | 8,21            | 323,64          | <b>0,000</b> |
| Ventrículo único              | 6,60           | 4,27        | 1,86            | 23,50           | <b>0,004</b> |
| Hipertensão arterial pulmonar | 9,90           | 8,40        | 1,88            | 52,25           | <b>0,007</b> |
| Dupla via de saída de VD      | 11,19          | 8,8         | 2,39            | 52,39           | <b>0,002</b> |

## 4-DISCUSSÃO

Os resultados da correção da coarctação da aorta são geralmente julgados pela mortalidade, morbidade e recoarctação. Mesmo com a grande melhoria nos resultados da correção da coarctação da aorta nas últimas décadas, ainda concentramos o foco principalmente nas técnicas cirúrgicas mais eficazes contra a recoarctação e deixamos de lado os cuidados com os aspectos de morbidade cirúrgica.<sup>67</sup>

Desde a primeira cirurgia de coarctação realizada por Crafoord et al<sup>46</sup> em 1945, já se passaram mais de cinquenta anos. Nesse período houve grandes avanços nos cuidados pré-operatórios, como a introdução da prostaglandina e a melhoria das técnicas de ecocardiografia, que permitiram que as correções fossem realizadas sem necessidade de cateterismo e com estabilidade hemodinâmica. Por outro lado, quase não houve acréscimo de tecnologia nos mecanismos de proteção celular no per operatório. O acréscimo foi principalmente da hipotermia tópica<sup>2-5</sup> e algumas drogas anestésicas. Esses fatores deixaram os cirurgiões satisfeitos por décadas e com a sensação de que se trata de uma patologia de fácil correção.

Como já dizia Brom<sup>71</sup>, *“It is with coarctation surgery as with love; rather easy to do but difficult to understand.”*, e por isso muitos pacientes surpreendem experientes cirurgiões, devido à falsa simplicidade de um procedimento que pode desencadear complicações graves do ponto de renal, abdominal e principalmente neurológico.<sup>67</sup> Brom<sup>71</sup> publicou com muita sagacidade um periódico com o título: *“Estreitamento do istmo aórtico e alargamento da mente”*. É com esse pensamento que tentamos associar as modernas técnicas de proteção celular desencadeadas pelo condicionamento isquêmico com a correção de uma patologia que realiza uma parada circulatória de mais da metade do corpo, por período que pode chegar à até uma hora.

A crescente complexidade dos pacientes operados de coarctação da aorta se deve também aos avanços na obstetrícia e melhoria e disseminação do diagnóstico precoce, inclusive intraútero. Esses fatores fazem com que os centros de referência concentrem o tratamento principalmente em um período precoce de idade.<sup>58</sup> A nossa casuística não foi diferente, apresentando uma média de idade de  $2,50 \pm 7,05$  meses. A média de peso dos pacientes ( $3,82 \pm 2,05$  kg) também acompanhou essa regra com presença de 11,54% de pacientes com pesos menores que 2,5 kg. O peso menor que 2,5 kg não foi fator de risco para o desfecho em análise bivariada de Cox. Outros grupos também observaram baixos níveis de complicações e de recoarctação em longo prazo em crianças operadas com menos de 2,0 kg.

72

Em nossa casuística, 52,88%, dos pacientes foram encaminhados para cirurgia em caráter de emergência e 5,77% estavam em classe funcional IV de insuficiência cardíaca. Fesseha et al<sup>73</sup> publicaram os resultados de 13 crianças operadas em choque cardiogênico com bom resultado em curto e longo prazo. Em nossa casuística (35,57%) das crianças foram para cirurgia em uso de prostaglandina para estabilização hemodinâmica. O Grupo submetido ao condicionamento apresentou maior índice de cirurgias realizadas em caráter de emergência (81,48%) ( $p < 0,001$ ), o que caracterizou maior gravidade dos pacientes desse grupo. Os fatores infecciosos pré-operatórios estavam presentes em 43,26% dos pacientes. A única variável infecciosa relacionada com o desfecho foi à pneumonia com  $p = 0,025$  na análise bivariada de Cox.

A utilização de cateter venoso prévio a cirurgia foi o único fator de risco não cardiológico ( $p = 0,001$ ) associado com o desfecho quando submetido ao condicionamento. Todas as outras variáveis associadas ao desfecho, na análise multivariada de Cox, apresentavam base anatômica com sobrecarga ventricular de pressão ou volume (tabela 30). A sobrecarga de volume também deve ter acontecido com os pacientes com cateter venoso

prévio. O aporte excessivo de líquidos intravasculares e consequente distensão das fibras musculares cardíacas pode ter sido um dos fatores relacionados com a associação com desfecho. Esses pacientes também são mais graves já que necessitaram provavelmente de uso de drogas vasoativas ou tratamento de infecção com antibióticos.

Schroeder et al <sup>68</sup> demonstraram que os pacientes operados de coarctação apresentaram melhor evolução com restrição hídrica e com uso de diuréticos. Schroeder salientou também que a sobrecarga de volume e de pressão ocasionadas pelas cardiopatias associadas e pela própria hipertensão da coarctação da aorta ocasionam uma evolução mais arrastada no pós-operatório.

A hipoplasia do arco aórtico foi mais frequente no Grupo PRE (33,33%) ( $p=0,010$ ). Isso reflete a necessidade da realização de cirurgia mais agressiva, com alargamento e extensão da anastomose em direção ao arco. Esse é um dos fatores relacionados com a diferença estatística extremamente significativa entre as médias do *Basic Aristotle Score* e do *Comprehensive Score* <sup>70</sup> entre os Grupos PRE e CONT.

O aumento da complexidade cirúrgica faz com que o tempo de cirurgia e de clampeamento da aorta sejam maiores, o que impõe a necessidade de maior proteção contra isquemia abaixo da aorta torácica. Observamos que em consequência da complexidade dos casos, o tempo de pinçamento da aorta foi mais longo no Grupo PRE, com proximidade de diferença estatisticamente significativa ( $p=0,063$ ).

O uso de anastomose estendida da aorta em direção ao arco tem sido advogada por vários grupos como a técnica de escolha. <sup>57-59</sup> Os resultados em longo prazo tem demonstrado menores índices de recoarctação e de reintervenções, mesmo com aumento da complexidade cirúrgica. Em nossa casuística essa técnica foi empregada em 50,96% dos casos com um predomínio no Grupo PRE (81,48%) ( $p<0,001$ ).

O uso do condicionamento permite maior conforto, pois o cirurgião pode utilizar uma técnica de reconstrução mais complexa, sem prejudicar o paciente com o aumento do tempo de isquemia. Como a anastomose pode ser realizada com mais calma, a mesma pode ser confeccionada de forma mais delicada. Isso reflete nos gradientes de pressão na região da anastomose, que foram estaticamente menores no Grupo de PRE na avaliação imediata ( $p < 0,001$ ) e em longo prazo ( $p = 0,011$ ). A análise de variância demonstrou que o Grupo PRE apresentou gradientes evolutivamente menores e com diferença estatisticamente significativa se comparada com o Grupo CONT ( $p = 0,035$ ) (gráfico 1).

Através da análise univariada observou-se que os pacientes submetidos ao condicionamento isquêmico da aorta torácica apresentaram menores índices de complicações (22,22% vs. 66,23%) ( $p < 0,001$ ). Os índices de infecção foram menores no Grupo PRE para sepses, pneumonia e hemocultura positiva. Esses dados podem ter refletido em menor tempo de tubo traqueal, três vezes menor no Grupo PRE.

Barker et al <sup>64</sup> desenvolveram um preditor de risco de infecção baseado no banco de dados da Sociedade Americana de Cirurgia Cardiorádica. Ele associou a presença de infecção com uso de antibiótico, reoperação, maiores tempos de internação, uso de drogas, ventilação mecânica prolongada e consequentemente maiores índices de óbito.

As complicações abdominais são normalmente graves e associadas ao tempo prolongado de isquemia abdominal seguido de reperfusão. Observamos que as complicações abdominais foram mais frequentes no Grupo CONT. Em nossa casuística a isquemia intestinal ocorreu em nove pacientes (11,69%) e apresentou proximidade de diferença estatística quando comparada entre os Grupos ( $p = 0,058$ ).

Essas alterações abdominais foram descritas por Sealy <sup>65</sup> como síndrome pós coarctectomia. Fox et al <sup>66</sup> discriminaram uma gama de eventos abdominais sempre associados à hipertensão paradoxal. Fox <sup>66</sup> descreveu em 1980, que os vasos mesentéricos

sofreriam uma lesão intimal ocasionadas pelo aumento de tensão após a correção da coarctação, o que levaria ao dano endotelial e trombose vascular.

Hoje sabemos que esse fenômeno, denominado de lesão de isquemia e reperfusão, é consequência de estresse oxidativo com liberação de espécies reativas de oxigênio e consequente lesão endotelial. A lesão endotelial se deve as alterações celulares, principalmente ao nível mitocondrial, com abertura de canais que ocasionam sua destruição e consequente morte celular.<sup>13-27</sup>

Weinbrenner et al<sup>75</sup> descreveram que os mecanismos de condicionamento infrarenal se dão por intermédio de receptores de opióides e pela liberação de radicais livres. É paradoxal como esse mecanismo tão sofisticado de proteção, com curtos episódios de isquemia e reperfusão de forma controlada, liberam radicais livres na quantidade adequada para estimular o mecanismo. Oliveira et al<sup>76</sup> demonstraram em estudo experimental que o uso de n-acetilcisteína, um potente antioxidante, bloqueia o mecanismo de condicionamento em corações isolados de ratos.

Oliveira et al<sup>76</sup> observaram que somente dois ciclos de isquemia e reperfusão seriam suficientes para estimular o mecanismo de condicionamento isquêmico no coração e Günaydin et al<sup>77</sup> descreveram a utilização de somente dois ciclos de estímulo para o condicionamento remoto. O pinçamento da aorta torácica descendente possivelmente promove um condicionamento mais amplo, pois são estimulados ao mesmo tempo os rins, intestinos, musculatura inferior, medula espinhal e todos os órgãos da cavidade abdominal. No presente estudo a área estimulada foi grande e por isso os dois ciclos de 3 minutos devem ter sido suficientes para deflagrar o mecanismo de proteção.

A evolução hospitalar do grupo submetido ao estímulo de condicionamento foi melhor se comparado com o grupo controle. Isso pode ser evidenciado por um tempo de intubação traqueal três vezes maior, tempo de internação no CTI 2,44 vezes maior e tempo de

internação hospitalar 1,7 vezes maior no Grupo CONT. Com relação aos óbitos cirúrgicos, todos ocorreram no Grupo CONT, 2,88%, e somente um tardio ocorreu no Grupo PRE, sem diferença estatística. Isso reflete um incremento na proteção celular com menores índices clínicos de inflamação, infecção e melhor evolução dos pacientes submetidos ao estímulo.

Takagi et al <sup>78</sup>, Alreja et al <sup>79</sup> e Pilcher et al <sup>80</sup> demonstraram através de metanálises e revisões sistemáticas, que os resultados do condicionamento remoto sobre os marcadores miocárdicos e sobre a função renal foram superiores nos pacientes estimulados. Alreja et al <sup>79</sup> demonstraram os benefícios renais nos pacientes submetidos à correção cirurgia de aneurisma de aorta abdominal.

No estudo atual, as curvas cumulativas de sobrevida livres de EAP ou óbito foram estatisticamente favoráveis para o Grupo PRE, com 100% dos pacientes livres de desfechos primários em 30 dias ( $p=0,007$ ) e 74,07% livres de desfechos em até 60 meses ( $p=0,017$ ). Hoole et al <sup>81</sup> demonstraram que a ocorrência de eventos adversos maiores após seis anos de seguimento de pacientes não diabéticos submetidos ao condicionamento remoto em angioplastia coronariana eletiva foi estatisticamente menor no grupo condicionado ( $p=0,045$ ).

A análise Multivariada observou cinco variáveis com associação estatisticamente significativa ( $p<0,05$ ) com o aumento de risco de desenvolvimento de desfecho (EAP ou óbito cirúrgico) na população submetida ao condicionamento. Isso significa que os pacientes com as variáveis; cateterismo venoso prévio a cirurgia, interrupção de arco aórtico, ventrículo único, hipertensão arterial pulmonar e dupla via de saída de ventrículo direito estão estatisticamente relacionados com o aumento de desfecho quando submetidas ao condicionamento. Lee et al <sup>82</sup> também observaram que crianças com hipertensão arterial pulmonar submetidas à correção de comunicação interventricular não apresentaram benefício

nos níveis das enzimas cardíacas e performance pulmonar quando receberam estímulo de condicionamento remoto.

Dekker et al <sup>83</sup> demonstraram experimentalmente que o condicionamento tem efeito negativo sobre o músculo papilar com falência devido ao aumento da duração do processo de desacoplamento elétrico induzido por isquemia. O condicionamento atrasa o momento da lesão isquêmica irreversível.

Quatro das cinco variáveis relacionadas com a ausência de benefício do condicionamento estão diretamente relacionadas com sobrecarga de volume e pressão do ventrículo. Huang et al <sup>84,85</sup> demonstraram experimentalmente que curtos períodos de sobrecarga do ventrículo esquerdo condicionaram o miocárdio de coelhos através de mecanismo não dependente da ativação de receptores de adenosina. Essa pode ser a explicação pela qual as variáveis diretamente relacionadas com a sobrecarga de volume ventricular podem ter influenciado negativamente os benefícios que o condicionamento traria sobre os eventos maiores relacionados. Esses pacientes possivelmente possuem o mecanismo deflagrado anteriormente pela sobrecarga e não respondem a novo estímulo ou podem ter uma saturação dos receptores relacionados ao condicionamento.

## **5-CONCLUSÕES**

O uso de condicionamento isquêmico da aorta torácica descendente nesse grupo de pacientes submetidos à correção de coarctação da aorta foi benéfico. O Grupo PRE apresentou melhores índices de inflamação clínica, infecção, de complicações e mortalidade.

A sobrevida livre de desfecho em 30 dias e até 60 meses foi favorável para o grupo condicionado.

Os pacientes com cateterismo venoso prévio a cirurgia, interrupção de arco aórtico, ventrículo único, hipertensão arterial pulmonar e dupla via de saída de ventrículo direito tem maior risco de apresentarem eventos adversos maiores se submetidos ao estímulo de condicionamento.

## **6-LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo retrospectivo e por isso não apresenta o mesmo poder estatístico e controle metodológico de um estudo prospectivo e randomizado.

Uma avaliação laboratorial dos níveis de fatores inflamatórios nos momentos estudados seria importante para avaliar o impacto do condicionamento por pinçamento da aorta torácica descendente na inflamação.

Será necessário um estudo com maior número de pacientes no Grupo PRE para determinar se realmente existe diferença estatística de algumas variáveis estudadas.

## **7-RECOMENDAÇÕES**

Recomendamos a realização de um estudo prospectivo randomizado com avaliação dos níveis laboratoriais de inflamação.



## 8-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Naef AP. The mid-century revolution in thoracic and cardiovascular surgery. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg*. 2003;2:219-26.
- 2.Sealy WC. Hypothermia: Its possible role in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1989;47:788-91.
- 3.Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia. its possible role in cardiac surgery: An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg* 1950;132:849-66.
- 4.Bigelow WG, Lindsay RC, Harrison RA, Gordon RA, Greenwood WF. Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures. *Am J Physiol* 1950;160:125-37.
- 5.Bigelow WG, McBirnie JE. Further experiences with hypothermia for intracardiac surgery in monkeys and ground-hogs. *Ann Surg* 1953;37:361-5.
- 6.Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* 1953;33:52-9.
- 7.Swan H, Zeavin I, Blount SG Jr, Virtue RW. Surgery by direct vision in the open heart during hypothermia. *JAMA* 1953;153:1081-5.
- 8.Melrose DG, Dreyer DM, Levine FH, Baker JBG. Elective Cardiac arrest. *Lancet* 1955; 2:921.
- 9.Ko W, Krieger KH, Isom OW. A historical perspective to current review of myocardial protection in cardiac operation. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:529-43.
- 10.Takaba T, Inoue K. Past and present in myocardial protection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000;6:3-8.
- 11.Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay in lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
- 12.Vaage J, Valen G. Preconditioning and Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S709 - 14.

13. Bartling B, Friedrich I, Silber R, Sinn A. Ischemic Preconditioning is Not Cardioprotective in Senescent Human Myocardium. *Ann Thorac Surg* 2003;76:105-11.
14. Cleveland J C Jr., Meldrum D, Rowland R T, Banerjee A, Harken A H. Optimal Myocardial Preservation: Cooling, Cardioplegia, and Conditioning. *Ann Thorac Surg* 1996;61:760-68.
15. Vinten-Johansen J, Zhao Z, Corvera J S, Morris C D, Budde J M, Thourani V H, Guyton R A. Adenosine in Myocardial Protection in On-Pump and Off-Pump Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S691-9.
16. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MMH, Cherepanov V, et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 2004; 19:143-50.
17. Kristiansen SB, Henning O, Kharbanda RK, Nielsen-Kudsk JE, Schmidt MR, Redington AN, et al. Remote preconditioning reduces ischemic injury in the explanted heart by a KATP channel-dependent mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H1252-H1256.
18. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre P A. Ischemic Preconditioning in Humans. Models, Mediators, and Clinical Relevance. *Circulation*. 1999;100:559-563.
19. Liu G S, Thornton J, Van Winkle D M, Stanley A W H, Olsson D A, Downey J M. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation*. 1991;84:350-56.
20. Ytrehus Y, Liu Y, Downey JM. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by Protein Kinase C activation. *Am J Physiol*. 1994;226:H1145-H1152.
21. Nakano A, Baines CP, Kim SO, Pelech SL, Downey JM, Cohen MV, et al. Ischemic Preconditioning Activates MAPKAPK2 in the Isolated Rabbit Heart. Evidence for Involvement of p38 MAPK. *Circulation Research*. 2000;86:144-51.
22. Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, Murray HN, Darbenzio RB, D'Alonzo AJ, et al. Cardioprotective Effect of Diazoxide and Its Interaction With Mitochondrial ATP-Sensitive K<sup>+</sup> Channels. *Circulation Research*. 1997; 81:1072-82.

23. McCully JD, Levitsky S. The Mitochondrial KATP Channel and Cardioprotection. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:S667-73.
24. Pain T, Yang XM, Critz SD, Yue Y, Nakano A, Liu GS, et al. Opening of mitochondrial KATP channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. *Circ Res.* 2000;87:460-66.
25. Forbes RA, Steenbergen C, Murphy E. Diazoxide-induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism. *Circ Res.* 2001;88:802-9.
26. Garlid KD, Paucek P. The mitochondrial potassium cycle. *IUBMB Life* 2001;52:153-8.
27. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993;87:893-9.
28. McClanahan T, Nao B, Wolke L, Martin BJ, Mezt TE. Brief renal occlusion and reperfusion reduces myocardial infarct size in rabbits. (Abstract). *FASEB J* 1993; 7:A18.
29. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation.* 1996; 94:2193-200.
30. Cheung MMH, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Li J, et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: First clinical application in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2277-82.
31. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovascular Research* 2008; 79: 377-86.
32. Pell TJ, Baxter GF, Yellon DM, Drew GM. Renal ischemia preconditions myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. *Am J Physiol* 1998; 275:H1542–H1547.
33. Schoemaker RG, van Heijningen CL. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H1571–H1576.

34. Patel HH, Moore J, Hsu AK, Gross GJ. Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:1317-23.
35. Dickson EW, Reinhardt CP, Renzi FP, Becker RC, Porcaro WA, Heard SO. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 8:123-29.
36. Dickson EW, Lorbar M, Porcaro WA, Fenton RA, Reinhardt CP, Gysembergh A, et al. Rabbit heart can be 'preconditioned' via transfer of coronary effluent. *Am J Physiol* 1999;277:H2451-H2457.
37. Dickson EW, Porcaro WA, Fenton RA, Heard SO, Reinhardt CP, Renzi FP et al. 'Preconditioning at a distance' in the isolated rabbit heart. *Acad Emerg Med* 2000; 7:311-17.
38. Konstantinov IE, Arab S, Li J, Coles JG, Boscarino C, Mori A et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies gene expression in mouse myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1326-32.
39. Peralta C, Fernandez L, Panes J, Prats N, Sans M, Pique JM et al. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology* 2001;33:100-13.
40. Zoli S, Etz CD, Roder F, Brenner RM, Bodian CA, Kleinman G, et al. Experimental Two-Stage Simulated Repair of Extensive Thoracoabdominal Aneurysms Reduces Paraplegia Risk. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:722-29.
41. Strauch JT, Lauten A, Spielvogel D, et al. Mild hypothermia protects the spinal cord from ischemic injury in a chronic porcine model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:708-15.
42. Coselli JS, Lemaire SA, Koksoy C, Schmittling ZC, Curling PE. Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: results of a randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2002; 35:631-9.
43. Abraham VS, Swain JA, Forgash AJ, Williams BL, Musulin MM. Ischemic preconditioning protects against paraplegia after transient aortic occlusion in the rat. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:475-79.

44. Toumpoulis IK, Papakostas JC, Matsagas MI, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Drossos GE, DeRose JJ, Anagnostopoulos CE. Superiority of early relative to late ischemic preconditioning in spinal cord protection after descending thoracic aortic occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:724-30.
45. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei SA, Akthar AM, et al. Remote Ischemic Preconditioning Reduces Myocardial and Renal Injury After Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair : A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2007; 116:I-98-I-105
46. Crafoord C, Nyhlin G. Congenital coarctation of the aorta and its surgical management. *J Thorac Surg* 1945;14:347-61.
47. Blalock A, Park EA. Surgical treatment of experimental coarctation (atresia) of aorta. *Ann Surg* 1944;199:455.
48. Gross RE, Hufnagel CA. Coarctation of the aorta. Experimental studies regarding its surgical correction. *N Engl J Med* 1945;233:287.
49. Kvitting JPE, Olin CL. Clarence Crafoord: A Giant in Cardiothoracic Surgery, the First to Repair Aortic coarctation. *Ann Thorac Surg* 2009;87:342-46.
50. Johnson AL, Ferencz C, Wiglesworth FW, et al. Coarctation of the aorta complicated by patency of the ductus (physiologic considerations in the classification of coarctation of the aorta). *Circulation* 1951; 4: 242-50.
51. Santos MA, Azevedo VMP. Coarctação da Aorta. Anomalia Congênita com Novas Perspectivas de Tratamento. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80:340-46.
52. Zannini L, Gargiulo G, Albanese SB, Santorelli MC, Frascaroli G, Picchio FM, et al. Aortic coarctation with hypoplastic arch in neonates: A spectrum of anatomic lesions requiring different surgical options. *Ann Thorac Surg* 1993;56:288-94.
53. Kanter KR, Vincent RN, Fyfe DA. Reverse subclavian flap repair of hypoplastic transverse aorta in infancy. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1530-6.
54. Waldhausen JA, Nahrwold DL. Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966;51: 532-3.

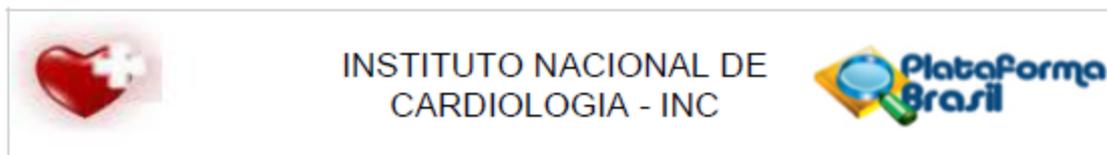
55. Backer CL, Paape K, Zales VR, et al. Coarctation of the aorta. Repair with polytetrafluoroethylene patch aortoplasty. *Circulation* 1995;92(Suppl):II-132-6.
56. Wood AE, Javadpour H, Duff D, Oslizlok P, Walsh K. Is extended arch aortoplasty the operation of choice for infant aortic coarctation? Results of 15 years' experience in 181 patients. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1353-58.
57. Vouhe PR, Trinquet F, Lecompte Y, et al. Aortic coarctation with hypoplastic aortic arch. Results of extended end-to-end aortic arch anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:557-63.
58. Lacour-Gayet F, Bruniaux J, Serraf A, et al. Hypoplastic transverse arch and coarctation in neonates. Surgical reconstruction of the aortic arch: a study of sixty-six patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:808-16.
59. Kaushal S, Backer CL, Patel JN, Patel SK, Walker BL, Weigel TJ, et al. Coarctation of the Aorta: Midterm Outcomes of Resection With Extended End-to-End Anastomosis. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1932-38.
60. Sakurai T, Stickley J, Stümper O, Khan N, Timothy J. Jones TJ, et al. Repair of isolated aortic coarctation over two decades: impact of surgical approach and associated arch hypoplasia. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* (2012) 1-6. doi:10.1093/icvts/ivs265.
61. Kansy A, Tobota Z, Maruszewski P, Maruszewski B. Analysis of 14,843 Neonatal Congenital Heart Surgical Procedures in the European Association for Cardiothoracic Surgery Congenital Database. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1255-59.
62. Amitay M, Welch RW, Byrne PJ, Robertson MA, Penkoske PA. Neonatal spinal cord syndrome associated with hypoplastic aortic arch and anemia. *Ann Thorac Surg* 1993;56:568-70.
63. Crawford FA, Sade RM. Spinal cord injury associated with hyperthermia during aortic coarctation repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:616-8.
64. Moraes CR, Rodrigues JV, Lima RC, et al. Spontaneous development of paraplegia after repair of coarctation of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:942-3.

65. Sealy WC. Indications for surgical treatment of coarctation of the aorta *Surg Gynecol Obstet* 1953;97:301-306.
66. Fox S, Pierce WS, Waldhausen JA. Pathogenesis of Paradoxical Hypertension after Coarctation Repair. *Ann Thorac Surg* 1980;29:135-41.
67. Lerberg DB, Hardesty RL, Siewers RD, Zuberbuhler JR, Bahnson HT. Coarctation of the Aorta in Infants and Children: 25 Years of Experience. *Ann Thorac Surg* 1982;33:159-70.
68. Schroeder VA, DiSessa TG, Douglas WI. Postoperative fluid balance influences the need for antihypertensive therapy following coarctation repair. *Pediatr Crit Care Med*. 2004 Nov;5(6):539-41.
69. Leanage R, Taylor JF, de Leval MR, Stark J, Macartney FJ. Surgical management of coarctation of aorta with ventricular septal defect. Multivariate analysis. *Br Heart J*. 1981 Sep;46(3):269-77.
70. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, et al, the Aristotle Committee. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:911-24.
71. Brom AG: Narrowing of the aortic isthmus and enlargement of the mind. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;50:166.
72. Sudarshan CD, Cochrane AD, Jun ZH, Soto R, Brizard CP. Repair of Coarctation of the Aorta in Infants Weighing Less Than 2 Kilograms *Ann Thorac Surg* 2006;82:158-63.
73. Fesseha AK, Eidem BW, Dibardino DJ, Cron SG, DeanMcKenzie E, Fraser CD, et al. Neonates With Aortic Coarctation and Cardiogenic Shock: Presentation and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1650-55.
74. Barker GM, O'Brien SM, Welke KF, Jacobs ML, Jacobs JP, Benjamin Jr. DK, et al. Major Infection After Pediatric Cardiac Surgery: A Risk Estimation Model. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89(3): 843-50.
75. Weinbrennera C, Schulzea F, Strassera RH. Remote preconditioning by infrarenal aortic occlusion is operative via  $\gamma$ 1-opioid receptors and free radicals in vivo in the rat heart. *Cardiovascular Research*. 2004;61: 591-99.

76. Oliveira DM, Gomes ES, Mussivand T, Fiorelli AI, Gomes OM. Effects of n-acetylcysteine on ischemic preconditioning. Study in isolated rat hearts. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; 24(1): 23-30.
77. Günaydin B, Cakici I, Soncul H, Kalaycioglu S, Cevik C. Does remote organ ischaemia trigger cardiac preconditioning during coronary artery surgery? *Pharmacol Res.* 2000;41:493-96.
78. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto SN, Umemoto T. Review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials of remote ischemic preconditioning in cardiovascular surgery. *Am J Cardiol.* 2008 Dec 1; 102(11):1487-8
79. Alreja G, Bugano D, Lotfi A. Effect of remote ischemic preconditioning on myocardial and renal injury: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Invasive Cardiol.* 2012; 24(2):42-8.
80. Pilcher JM, Young P, Weatherall M, Rahman I, Bonser RS, Beasley RW. A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischaemic preconditioning in open cardiac surgery. *J R Soc Med.* 2012; 105(10):436-45.
81. Hoole S, Watson W, Brown A, Davies W, Dutka D. TCT-614 Remote ischemic preconditioning improves outcome out to 6-years following elective percutaneous coronary intervention: the CRISP-Stent trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:(17\_S).
82. Lee JH, Park YH, Byon HJ, Kim HS, Kim CS, Kim JT. Effect of remote ischaemic preconditioning on ischaemic-reperfusion injury in pulmonary hypertensive infants receiving ventricular septal defect repair. *Br J Anaesth.* 2012; 108(2):223-8.
83. Dekker LR, Rademaker H, Vermeulen JT, Opthof T, Coronel R, Spaan JA, Janse MJ. Cellular uncoupling during ischemia in hypertrophied and failing rabbit ventricular myocardium: effects of preconditioning. *Circulation.* 1998 May 5;97(17):1724-30.
84. Huang CH, Wang JS, Chiang SC, Wang YY, Lai ST, Weng ZC. Brief pressure overload of the left ventricle preconditions rabbit myocardium against infarction. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(2):628-33.

85. Huang CH, Tsai SK, Chiang SC, Wang YY, Chih CL, Weng ZC, et al. Brief pressure overload preconditions rabbit myocardium independent of adenosine receptor activation. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92(5):1727-32.

## 9 - ANEXOS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da resposta clínica, inflamatória e infecciosa de crianças submetidas à cirurgia de coarctação da aorta com e sem uso de condicionamento isquêmico da aorta torácica descendente.

**Pesquisador:** Denoel Marcelino de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 11120612.6.0000.5272

**Instituição Proponente:** Instituto Nacional de Cardiologia - INC

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 181.186

**Data da Relatoria:** 18/12/2012

#### Apresentação do Projeto:

De acordo com o projeto, a literatura mostra que curtos episódios de isquemia e reperfusão aplicados antes de um evento isquêmico prolongado, procedimento este denominado pré-condicionamento isquêmico, reduzem o tamanho da área do infarto e melhora a função cardíaca. Estudos sobre pré-condicionamento em cirurgia cardíaca têm demonstrado resultados conflitantes, porém a maioria deles relata que o pré-condicionamento é um adjunto efetivo na proteção miocárdica. A correção cirúrgica da coarctação de aorta, condição habitualmente congênita, é feita com necessidade de interrupção da circulação dos órgãos abdominais e da medula espinhal. As variações anatômicas da coarctação da aorta podem estar acompanhadas de hipoplasia de segmentos da aorta ístmica ou transversa que ocasionam um aumento do período de clameamento durante a realização da anastomose, o que pode trazer complicações como colite isquêmica, insuficiência renal e paralisia ou paraplegia medular. Os trabalhos em pré-condicionamento em cirurgia cardíaca têm demonstrado resultados conflitantes, porém a maioria deles relata que o pré-condicionamento é um adjunto efetivo na proteção miocárdica e que as complicações poderiam ser evitadas com o uso de condicionamento isquêmico dos órgãos e membros irrigados pela aorta torácica. A diminuição dessas complicações deverá estar relacionada com menores períodos de intimação, menores taxas de infecção e de mortalidade precoce dos pacientes submetidos a cirurgia para correção da coarctação da aorta. O estudo pretende avaliar retrospectivamente os dados de prontuários de 50 pacientes submetidos a cirurgia para

**Endereço:** Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

**Bairro:** Laranjeiras

**CEP:** 22.240-006

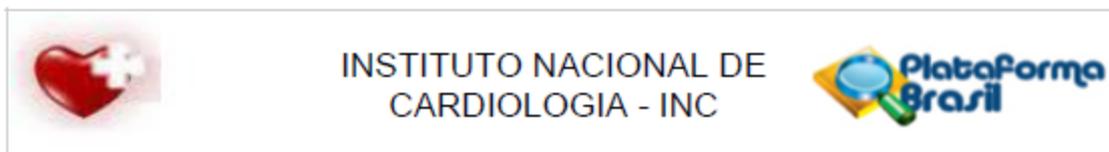
**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3037-2307

**Fax:** (21)3037-2307

**E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com



tratamento da coarctação da aorta, sendo 20 com uso e 30 sem uso de pré-condicionamento isquêmico da aorta torácica. Serão analisados e comparados os dados dos pacientes dos grupos com e sem pré-condicionamento isquêmico quanto aos aspectos demográficos, clínicos pré-operatórios, cirúrgicos, clínicos no pós-operatório e a evolução dos pacientes no longo prazo. Serão incluídos pacientes neonatos, lactentes e crianças com menos de 10 anos de idade submetidos à cirurgia para coarctação da aorta entre 2007 e 2012. Serão excluídos os pacientes submetidos a cirurgia de coarctação de aorta realizada com circulação extracorpórea (CEC), assim como os portadores de patologias complexas associadas com coarctação da aorta corrigidas em único tempo. Os dados a serem estudados serão coletados em planilha do programa Microsoft Excel, sendo posteriormente analisados e tratados estatisticamente.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo primário: Avaliar os desfechos clínicos, inflamatórios e infecciosos de crianças submetidas à cirurgia de coarctação da aorta com e sem uso de preconditionamento isquêmico da aorta torácica realizadas no Instituto Nacional de Cardiologia. Como desfechos primários serão avaliados o óbito cirúrgico (óbito em até 30 dias) e o óbito tardio (após 30 dias).

Objetivos secundários:

1-Avaliar os fatores clínicos pré-operatórios relacionados com a morbidade e a mortalidade cirúrgicas. 2-Avaliar os fatores clínicos pré-operatórios relacionados com inflamação e infecção. 3-Avaliar a influência do uso do preconditionamento isquêmico nos índices de inflamação e infecção. 4-Analisar os fatores relacionados com as complicações. 5-Avaliar os fatores relacionados com o óbito cirúrgico e tardio.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Aparentemente não há riscos para o paciente. Há risco de dificuldades na obtenção dos dados nos prontuários.

Benefícios: Avaliar as vantagens do uso do preconditionamento isquêmico em cirurgias cardíacas habituais.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Não há obstáculos éticos a apreciar.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O TCLE não será obrigatório em função do estudo buscar apenas dados de prontuários.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há.

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar  
 Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-006  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3037-2307 Fax: (21)3037-2307 E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGIA - INC



**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O colegiado concordou com o parecer do relator.

RIO DE JANEIRO, 26 de Dezembro de 2012

---

**Assinador por:**  
monica moura de vasconcellos  
(Coordenador)

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar  
Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-006  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3037-2307 Fax: (21)3037-2307 E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com

