

**Impacto do Controle da Glicemia no Pós-Operatório de Cirurgia  
Cardíaca - Dados Observacionais do Hospital de Clínicas de Porto  
Alegre**

Dissertação de Mestrado

Clarissa Both Pinto

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências**  
**Cardiovasculares**

**Impacto do controle da glicemia no pós-operatório de cirurgia**  
**cardíaca - dados observacionais do Hospital de Clínicas de Porto**  
**Alegre**

Autora: Clarissa Both Pinto

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Carisi Anne Polanczyk

*Dissertação submetida como requisito para  
obtenção do grau de Mestre ao programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área  
de Concentração: Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares, Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2019



## **Agradecimentos**

Agradeço aos meus pais, Maurício e Kátia, pelo privilégio de estudo, por sempre me oferecerem o melhor que puderam e por sempre acreditarem nos meus sonhos.

Agradeço à minha irmã, Rafaela, pelo apoio incondicional.

Agradeço aos amigos Vinícius, Claudia e Letícia, por estarem presentes em momentos que precisei muito.

Agradeço aos amigos e estudantes Dillan, Elisa, Francine, Gabriela e Manoela, por terem abraçado a ideia do estudo Vision e por terem me ajudado nesta árdua tarefa de pesquisa.

Agradeço à amiga Geórgia, pela ajuda constante e pelo companheirismo.

Agradeço à co-orientadora Mariana Vargas Furtado, por ter me acompanhado e me apoiado desde o terceiro semestre da faculdade.

Agradeço à professora Carisi, por ser inspiração desde o início da faculdade, por ter sempre me oferecido oportunidades de crescimento e por ter acreditado em mim, mesmo quando eu achei que não conseguiria.



## Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	17
2.REVISÃO DA LITERATURA .....	19
3.JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	33
4.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	34
6.CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
ANEXOS .....	41

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

<b>ADA</b>	Associação Americana de Diabetes
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Encefálico
<b>CEC</b>	Circulação Extra-Corpórea
<b>CRM</b>	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
<b>DAC</b>	Doença Arterial Coronariana
<b>DCV</b>	Doenças Cardiovasculares
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DM1</b>	Diabetes Mellitus tipo 1
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus tipo 2
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<b>DRC</b>	Doença Renal Crônica
<b>DRT</b>	Doença Renal Terminal
<b>DVP</b>	Doença Vascular Periférica
<b>EA</b>	Estenose Aórtica
<b>FA</b>	Fibrilação Atrial
<b>FE</b>	Fração de Ejeção
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>HbA1C</b>	Hemoglobina glicada
<b>HP</b>	Hipertensão Pulmonar
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IC</b>	Insuficiência Cardíaca
<b>ICP</b>	Intervenção Coronária Percutânea
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>IRA</b>	Insuficiência Renal Aguda
<b>MACE</b>	Major Adverse Cardiovascular Events
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PCR</b>	Parada Cardiorrespiratória
<b>RR</b>	Risco Relativo
<b>SARA</b>	Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto
<b>TEP</b>	Tromboembolismo Pulmonar
<b>TVP</b>	Trombose Venosa Profunda

<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>VD</b>	Ventrículo Direito
<b>VE</b>	Ventrículo Esquerdo



## Resumo

**Introdução:** Diabetes mellitus (DM) é um fator de risco conhecido para doenças cardiovasculares, as quais são a principal causa de mortalidade nesses pacientes. Pacientes com DM têm doença arterial coronariana mais extensa e são um subgrupo com maior probabilidade de se beneficiar de procedimentos cirúrgicos ao invés de procedimentos percutâneos. A cirurgia cardíaca é um procedimento complexo, e o perfil de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca mudou significativamente nas últimas décadas, incluindo mais pacientes com DM e com múltiplas comorbidades. Estudos prévios mostram que a presença de DM está associada à maior morbimortalidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Além disso, o EuroScore II é amplamente utilizado para avaliar riscos de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, embora tenha sido desenvolvido a partir de coortes europeias e sua precisão possa diferir em outros contextos clínicos.

**Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto do DM nas complicações pós-operatórias de cirurgia cardíaca; avaliar se o diabetes é um preditor independente de morte e MACE; avaliar se o protocolo de insulina intravenosa para correção da hiperglicemia persistente em unidade de terapia intensiva e a hemoglobina glicada pré-operatória são preditores independentes para os desfechos analisados; descrever a acurácia do EuroScore II para prever a morte e os principais eventos.

**Métodos:** Estudo de coorte prospectiva de pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca entre 2015 e 2018 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A coleta de dados foi realizada antes da cirurgia, por meio da aplicação de questionário e da busca em prontuário eletrônico; e durante a cirurgia até a alta hospitalar, por meio do prontuário eletrônico. Na análise estatística, foi realizada regressão de Poisson univariada com ajuste robusto nas variâncias, adotando-se  $p < 0,2$  para inclusão no modelo multivariado. Foram considerados significativos valores de  $p \leq 0,05$ .

**Resultados:** Este estudo incluiu 541 pacientes, 241 submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, 161 cirurgias valvares e 71 procedimentos combinados. A prevalência de indivíduos com DM foi de 32%. Observou-se que os pacientes com DM eram mais velhos (idade média dos diabéticos  $65,8 \pm 8,8$ , idade média dos pacientes sem diabetes  $60 \pm 12,9$ ,  $p < 0,001$ ), mais hipertensos (91% vs 67%,  $p < 0,001$ ), apresentaram mais história prévia de infarto agudo do miocárdio (35% vs 25%,  $p = 0,01$ ), de acidente vascular cerebral (16% vs 11%,  $p = 0,04$ ) e doença vascular periférica (8,9% vs 3,8%,  $p = 0,01$ ). Quanto ao desfecho óbito, os pacientes com DM

apresentaram maior mortalidade (11% vs. 4,9%, HR 2,5, IC95% 1,3-4,6 p <0,003), bem como MACE (22,4% vs. 11,8% em pacientes não diabéticos; HR 1,97; IC95% 1,3-2,9 p <0,001). Pacientes com DM também apresentaram maior incidência de infecção (22,4% vs. 11,8%, FC 1,8, IC 95% 1,2-2,66, p = 0,003) e novos episódios de fibrilação atrial (28% vs. 19,8%; HR 1,4, IC 95% 1,05-1,96, p = 0,023). O protocolo de insulina na UTI e a hemoglobina glicada > 6,5% não foram preditores para os desfechos analisados. A acurácia do EuroScore II para prever a morte foi de (AUC) 0,81 (IC 0,74-0,87) e para MACE (AUC) foi de 0,70 (IC). 0,63-0,77).

Conclusão: Independentemente de todos os avanços no cuidado perioperatório, os pacientes com DM apresentaram mais comorbidades e maior morbimortalidade após cirurgia cardíaca. Cuidados focados devem ser adotadas para melhorar os resultados para esses pacientes. Hiperglicemia persistente com necessidade de protocolo de insulina na UTI e hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% não foram preditores independentes de morte e MACE. A capacidade preditiva do EuroScore II permaneceu adequada para morte e eventos importantes e pode ser usada para avaliação de risco pré-operatória.

## **Abstract**

**Introduction:** Diabetes mellitus (DM) is a known risk factor for cardiovascular disease, which is the leading cause of mortality in these patients. Patients with DM have more extensive coronary artery disease and are a subgroup most likely to benefit from surgical instead of percutaneous procedures. Cardiac surgery is a complex procedure, and the profile of patients undergoing cardiac surgery has changed significantly in the last decades, including more patients with DM and with multiple morbidities. Previous studies show that the presence of DM is associated with higher morbidity and mortality in the postoperative period of cardiac surgery. Besides that, EuroScore II is widely used to risk assess patients undergoing cardiac surgery, although it was developed from European Cohorts and its accuracy might differ in other settings.

**Objective:** This study aimed to evaluate the impact of DM in postoperative complications of cardiac surgery; to assess whether diabetes is an independent predictor of death and MACE; to evaluate whether intravenous insulin protocol for correction of persistent hyperglycemia in intensive care unit and preoperative glycated hemoglobin are independent predictors for the outcomes analyzed; describe the accuracy of EuroScore II to predict death and major events.

**Methods:** Prospective cohort study of adult patients undergoing cardiac surgery between 2015 and 2018 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Data collection was performed before surgery, through the application of a questionnaire and search in electronic medical records; and during surgery until hospital discharge, through electronic medical records. In the statistical analysis, univariate Poisson regression was performed with robust variance adjustment, adopting  $p < 0.2$  for inclusion in the multivariate model. Significant values of  $p \leq 0,05$  were considered.

**Results:** The study included 541 patients, 241 submitted to CABG, 161 valvular surgeries, 71 combined procedures. The prevalence of individuals with DM was 32%. It was observed that patients with DM were older (mean age of diabetic patients  $65.8 \pm 8.8$ , mean age of patients without diabetes  $60 \pm 12.9$ ,  $p < 0.001$ ), more hypertensive (91% vs 67%,  $p < 0,001$ ), had more previous history of acute myocardial infarction (35% vs 25%,  $p = 0.01$ ), stroke (16% vs 11%,  $p = 0.04$ ) and peripheral vascular disease (8.9% vs 3.8%,  $p = 0.01$ ). Regarding the death outcome, patients with DM presented higher mortality (11% diabetic patients and 4.9% in non-diabetic patients, HR 2.5, 95% CI 1.3-4.6  $p < 0.003$ ), as well as MACE (22.4% in diabetic patients and 11.8% in non-diabetic

patients, HR 1.97, 95% CI 1.3-2.9 p<0.001). Patients with DM also had a higher incidence of infection (22.4% vs. 11.8%, HR 1.8, CI 95% 1.2-2.66, p= 0.003) and new episodes of atrial fibrillation (28% vs. 19.8%; HR 1.4, CI 95% 1.05-1.96, p=0.023). Insulin protocol in the ICU and glycated hemoglobin > 6.5% were not predictors for the outcomes analyzed. The overall accuracy of EuroScore II to predict death was (AUC) 0.81 (CI 0.74-0.87) and for MACE (AUC) it was 0.70 (CI 0.63-0.77).

**Conclusion:** Regardless of all advances in perioperative care, patients with DM had more comorbidities and still have a much higher morbidity and mortality following cardiac surgery. Dedicated care pathways should be pursued to improve outcomes for these patients. Persistent hyperglycemia requiring insulin protocol in the ICU and glycated hemoglobin greater than or equal to 6.5% were not independent predictors of death and MACE. EuroScore II predictive capacity remained adequate for death and major events and could be used for preoperative risk assessment.

**Key words:** cardiovascular surgery, diabetes, insulin protocol, glycated hemoglobin.

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de óbito mundialmente e o diabetes mellitus (DM) é um importante fator de risco para o desenvolvimento destas. Dados da Organização Mundial da Saúde de 2012 estimam que a prevalência de DM seja de 8-10%. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2018 e da Federação Internacional de Diabetes de 2015, o Brasil é o quarto país com maior número de indivíduos com diabetes, com cerca de 14 milhões de pessoas com diabetes. Além disso, conforme relatório da Organização Mundial de Saúde, tanto as doenças cardiovasculares quanto as cerebrovasculares são a principal causa de morte em pessoas com diabetes e pacientes com diabetes apresentam pior prognóstico após eventos cardiovasculares em comparação com pessoas sem diabetes (1).

As cirurgias cardíacas são consideradas procedimentos de alto risco, com mortalidade que varia de 1 a 9,5% dependendo do tipo de cirurgia cardíaca (2). A parcela de pacientes com DM submetidos à cirurgia cardíaca, especialmente cirurgia de revascularização do miocárdio tem aumentado nos últimos anos (1). Por ser um procedimento de alta complexidade e por envolver, muitas vezes, pacientes gravemente enfermos, complicações pós-operatórias são esperadas.

Diversos estudos evidenciam que presença de diabetes mellitus está associada a piores desfechos no período perioperatório, bem como à menor sobrevida a curto e a longo prazo após cirurgia de revascularização do miocárdio. Os pacientes com diabetes apresentam mais chances de desenvolver complicações, tais como fibrilação atrial, infecções, insuficiência renal, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio (3,4,5,6).

Como o subgrupo de pacientes com diabetes submetidos à cirurgia cardíaca é crescente, torna-se indispensável estabelecer um manejo peri-operatório adequado, a fim de mitigar as complicações pós-operatórias. Sabe-se que tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia no pós-operatório são fatores de risco para desfechos adversos (7). Estudos em que o controle glicêmico moderadamente estrito é aplicado em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca no ambiente de terapia intensiva demonstram redução nas taxas de infecção e fibrilação atrial, mas sem diferença em mortalidade (8). Além disso, não é conhecido qual o nível glicêmico adequado em pré e peri-operatório de cirurgia cardíaca, incluindo o alvo da hemoglobina glicada.

O EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) é um dos escores mais utilizados atualmente para avaliar o perfil de risco dos pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca. Reformulado em 2011, este escore avalia características clínicas, variáveis relacionadas à função cardíaca e variáveis relacionadas ao tipo de cirurgia. Como foi baseado em pacientes europeus, novos estudos são necessários para avaliar sua validação externa em diferentes populações (9).

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **Diabetes como fator de risco para doenças cardiovasculares**

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), das 57 milhões de mortes em 2008, 17,3 milhões (30%) foram devido a doenças cardiovasculares, sendo que aproximadamente 80% dessas mortes ocorrem em países de baixa renda (1).

Diabetes é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV). No ano de 2008, a prevalência global do diabetes foi cerca de 10%, sendo responsável por cerca de 1,3 milhão de mortes no mundo (1). Nos países de baixa renda, estima-se que a prevalência seja de 8%, enquanto que nos países de renda média a alta, tal prevalência aumenta para cerca de 10%. As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em pessoas com diabetes, sendo responsáveis por quase 60% da mortalidade. Em pessoas com diabetes, o risco de eventos cardiovasculares é de duas a três vezes maior comparado a pessoas sem diabetes (1). Além de maior risco para doenças cardiovasculares, os pacientes com diabetes apresentam pior prognóstico após eventos cardiovasculares em comparação com pessoas sem diabetes (1).

A ocorrência de diabetes tende a ocorrer em conjunto com outros fatores de risco cardiovasculares conhecidos, como obesidade, hipertensão e dislipidemia. A não detecção precoce e o manejo inadequado do diabetes geram complicações graves, incluindo aumento de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, amputações e cegueira.

O acesso aos cuidados primários para aferir a glicemia, bem como controle dos demais riscos cardiovasculares, além do acesso aos medicamentos essenciais, associados à adesão a medidas não farmacológicas, podem diminuir a chance de doenças cardiovasculares em pessoas com diabetes (1).

### **Cirurgias cardíacas e complicações relacionadas a este procedimento**

As cirurgias cardíacas são consideradas procedimentos de alto risco. Segundo dados da Sociedade de Cirurgias Torácicas, que inclui 95% das cirurgias cardíacas realizadas nos Estados Unidos, a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) permanece sendo a cirurgia cardíaca mais realizada - 156.931 cirurgias realizadas no ano de 2016-, seguida por troca valvar aórtica isolada, por cirurgia de revascularização do miocárdio e troca valvar aórtica combinadas, por troca de válvula mitral e por correções de aneurismas aórticos (2).

A mortalidade relacionada a cirurgias cardíacas permanece estável ao longo dos anos, variando de 9,5% para cirurgias combinadas (CRM e troca de válvula mitral) a 1,1% para reparo de válvula mitral. Além disso, a cirurgia combinada de revascularização do miocárdio e troca de válvula mitral é a que tem maior morbidade (2). No Brasil, segundo dados do DATASUS, cerca de 100 mil cirurgias cardíacas foram realizadas no ano de 2012, sendo a maior parte delas cirurgias de revascularização do miocárdio (10). Por ser um procedimento de alta complexidade e por envolver, muitas vezes, pacientes gravemente enfermos, complicações pós-operatórias são esperadas.

### **Sangramento**

A definição de sangramento excessivo e maciço varia na literatura, mas a maioria das definições admite como sangramento aumentado quando há uma drenagem por dreno torácico maior do que 200 mL/h ou 1.500 mL em 8 horas. Já sangramento maciço é definido como mais de 2.000 mL de sangramento do dreno torácico nas 12 horas ou necessidade de mais de 10 unidades de hemoderivados (11,12).

Algum grau de sangramento é esperado após a realização de cirurgia cardíaca, devido a coagulopatia inerente à utilização de circulação extracorpórea (12). Em sua grande maioria, o sangramento não é de grande monta e se resolve sem necessidade de uso de hemoderivados. No entanto, em cerca de 10% dos pacientes, ocorre sangramento mais acentuado, o qual confere maior morbimortalidade no pós-operatório. Apenas em 3% dos casos é necessária re-intervenção cirúrgica para controle de sangramento (13).

Independentemente da definição utilizada, o sangramento aumentado no pós-operatório deve inspirar cuidados, visto que se associa a um risco aumentado de morte (14).

### **Lesões neurológicas**

Lesões neurológicas também estão associadas à cirurgia cardíaca. As complicações neurológicas variam desde algum comprometimento cognitivo leve até acidente vascular cerebral (AVC) (15). Estima-se uma incidência de AVC de cerca de 4% em cirurgias de revascularização do miocárdio, aumentando para 10% em cirurgias de troca valvar ou em cirurgias que envolvem reparo aórtico (16). A maioria dos eventos são embólicos, podendo ocorrer devido a embolização aterosclerótica durante a manipulação cirúrgica. No entanto, tais lesões também podem ocorrer devido à

microembolização do ar, à formação de trombos durante a circulação extracorpórea (CEC), à hipoperfusão cerebral durante a CEC ou até mesmo devido à doença cerebrovascular pré-existente (16).

Diversos estudos evidenciam que a ocorrência de acidente vascular cerebral no período pós-operatório está associada a desfechos marcadamente piores a longo prazo (17). A incidência de acidente vascular cerebral em paciente diabéticos e não diabéticos será abordado adiante.

### **Complicações pulmonares**

As complicações pulmonares também podem ser eventos comuns após cirurgias cardíacas, embora apenas 5 a 8% dos pacientes necessitem de ventilação mecânica prolongada (18). Dentre as causas de insuficiência respiratória, observam-se pneumonia, edema pulmonar, lesão do nervo frênico e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (19). Dentre tais complicações, a pneumonia é a mais frequente após cirurgia valvar mitral, ocorrendo em cerca de 5,5% dos pacientes. Estudos evidenciam que esta complicação aumenta o tempo de internação hospitalar, bem como custos. Já o risco de SARA é dependente do tipo de cirurgia realizada. Dados demonstram que cerca de 17% dos pacientes submetidos à troca valvar aórtica podem desenvolver SARA, fato que pode conferir maior mortalidade (19).

### **Insuficiência renal aguda**

O desenvolvimento de insuficiência renal aguda (IRA) também é uma complicação significativa após cirurgia cardíaca. A incidência desta complicação varia de 2,9 a 7,7%. Os mecanismos que justificam esta complicação são diversos, envolvendo hipoperfusão, hemólise e aumento das citocinas inflamatórias (20).

Os fatores de risco para desenvolvimento de IRA podem ser divididos em pré e intraoperatórios. Dentre os fatores de risco pré-operatórios, incluem injúria renal prévia, insuficiência cardíaca, idade, diabetes, uso de tabaco e realização de angiografia (21). Já os fatores de risco intraoperatórios incluem tempo prolongado de CEC, tempos prolongados de pinçamento aórtico, hipotensão e perfusão renal prejudicada (22).

Estima-se que cerca de 50% dos pacientes apresentam algum comprometimento da função renal, sendo necessária terapia de substituição renal em até 5% dos pacientes (22).

Estudo realizado Loef e colaboradores analisou 843 pacientes que foram submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea no ano de 1991. Neste estudo, a incidência de deterioração da função renal pós-operatória foi de 17,2%. Nos pacientes com perda da função renal, a mortalidade intra-hospitalar foi de 14,5%, contra 1,1% nos pacientes sem deterioração renal. A longo prazo, a mortalidade também foi significativamente aumentada nos pacientes com deterioração da função renal comparados àqueles sem deterioração (HR 1,83; IC 95% 1,38 a 3,20). Além disso, o desenvolvimento de insuficiência renal aguda aumenta de forma significativa não só o risco de mortalidade a curto e a longo prazo, mas também outros desfechos, como tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e tempo de internação hospitalar (23).

### **Infecções**

A incidência de infecções nosocomiais em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca varia de 10-20%. As infecções do sítio cirúrgico podem ser infecções da ferida operatória/esternal, classificadas como profundas ou superficiais, levando ou não ao desenvolvimento de mediastinite. Estima-se que a incidência de mediastinite varie de 1 a 2% dos pacientes, podendo alcançar uma mortalidade de até 50%. Os fatores de risco para infecções incluem diabetes, obesidade, necessidade de re-intervenção cirúrgica, uso de artérias mamárias internas, transfusão de hemoderivados, tempo de ventilação mecânica e tempo de internação na UTI prolongados (11, 24).

Estudo de coorte prospectivo publicado recentemente por Perrault e colaboradores analisou a incidência de infecção mediastinal, definida como infecção profunda da ferida esternal, mediastinite, pericardite ou miocardite infecciosa. Dos 5.158 pacientes incluídos, 43 apresentaram infecções mediastinais, com uma incidência cumulativa de 0,79% (IC 95%, 0,60% a 1,06%). Destas 43 infecções mediastinais, 26 foram classificadas como infecção profunda de esterno (61%), 12 mediastinites (28%) e 5 miocardites e pericardites (12%). Comparado com pacientes que não desenvolveram infecções, pacientes com infecções do mediastino geralmente apresentavam maior índice de massa corporal, maior creatinina, menor hemoglobina e menor fração de ejeção. Também eram mais propensos a receber suporte circulatório pré-operatório (oxigenação extracorpórea por membrana, balão intra-aórtico, dispositivo de assistência ventricular), ter diabetes, insuficiência renal ou doença vascular periférica (25).

O uso de profilaxia antibiótica no perioperatório diminui acentuadamente o risco de infecção, existindo diretrizes específicas dependendo do germe responsável. Além disso, em pacientes colonizados por germes meticilina resistentes, a descontaminação nasal com mupirocina e banhos de esponja clorexidina também diminuem a taxa de infecção (12).

Outros focos de infecção envolvem uso de cateteres vasculares e urinários. O racional é que todos os cateteres devem ser removidos logo que não forem mais necessários. Da mesma forma que os cateteres vasculares, deve-se objetivar remoção das sondas urinárias. Estudos evidenciam que é possível reduzir em 50% a chance de infecção quando os o cateter é removido no segundo dia de pós-operatório (13).

### **Tromboembolismo Venoso**

Estudos demonstram que até 20% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca desenvolvem trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (TEP), embora nem todos sejam sintomáticos. Pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea apresentam risco maior de desenvolver TVP, provavelmente relacionado aos efeitos pró-trombóticos relacionados à circulação extracorpórea. A profilaxia para eventos trombóticos é item essencial, mas há poucos dados sobre profilaxia especificamente relacionado ao contexto de cirurgia cardíaca. Em pacientes com baixo risco para eventos trombóticos, compressão pneumática parece ser suficiente, enquanto que, naquelas pacientes com risco aumentado ou que desenvolvem complicações, como sangramento, faz-se necessária profilaxia farmacológica (11, 27).

### **Fibrilação atrial**

A fibrilação atrial (FA) pode ser uma condição benigna e autolimitada. No entanto, também pode ser deletéria, resultando em instabilidade hemodinâmica, aumentando não só a morbimortalidade no período pós-operatório, como também aumentando tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e em enfermaria, acarretando maiores custos (11). Dados do ano de 2018 da Sociedade de Cirurgiões Torácicos evidenciam que desenvolvimento de fibrilação atrial em pacientes sem esta condição previamente permanece como a complicação pós-operatória mais comum e, apesar de anos de investigação e inúmeras estratégias para manejar tal condição, persiste como uma condição frequente em até um terço dos pacientes.

Estudo de coorte retrospectivo recente realizado por Ismail e colaboradores analisou 252 pacientes adultos submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea, entre novembro de 2013 e dezembro de 2015, em centro único, na Arábia Saudita. Neste estudo, observou-se que a incidência de fibrilação atrial (FA) no período pós-operatória eram mais velhos, apresentavam diabetes e uma menor fração de ejeção comparados àqueles sem FA pós-operatória. Em relação aos desfechos, pacientes que desenvolveram FA pós-operatória tiveram maior incidência de sangramento e desenvolveram mais choque cardiogênico. Além disso, a permanência na UTI, o tempo de ventilação e o tempo de internação hospitalar foram estatisticamente mais longos no grupo com FA do que no grupo sem FA (28).

### **Choque Refratário**

O choque refratário pós-cardiotomia pode se manifestar ainda na sala de cirurgia, como falha na separação da CEC, mas tipicamente se apresenta na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) como hipotensão sustentada, hipoperfusão ou colapso hemodinâmico súbito (11).

A síndrome vasoplégica consiste em um estado de resistência vascular muito diminuída, que ocorre em até 25% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. A causa para o desenvolvimento de tal condição muito provavelmente está relacionada a uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada. Além disso, pode estar associada ao uso no período pré-operatório de medicações, como inibidores da enzima conversora de angiotensina, tempos de CEC prolongados, disfunção prévia de ventrículo esquerdo e necessidade de hemoderivados. Esta condição normalmente requer altas doses de vasopressores, fato que confere um aumento significativo na morbimortalidade (11, 29). Além da síndrome vasoplégica, tamponamento cardíaco deve sempre ser suspeitado no cenário pós-operatório de baixo débito cardíaco. As coleções pericárdicas são tipicamente de sangue não drenado ou de coágulo. Já os derrames pericárdicos inflamatórios desenvolvem-se mais tarde, cerca de 5 a 7 dias após a cirurgia (11, 30).

O choque refratário também pode ser decorrente de disfunção ventricular. A disfunção de ventrículo esquerdo (VE) pode ser resultado de tempo prolongado de circulação extracorpórea, tempos prolongados de pinçamento aórtico, baixa perfusão coronariana e patologia valvares. Já a falha de ventrículo direito (VD) pode ser

provocada por miocárdio atordoado, má perfusão coronariana ou falha do ventrículo esquerdo (11, 31, 32).

### **Diabetes como fator de risco para doenças cardiovasculares e cirurgia de revascularização do miocárdio como modalidade de tratamento para pacientes com diabetes e com doença arterial coronariana**

Diabetes é um fator de risco estabelecido para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana (DAC). Dados provenientes do estudo Framingham evidenciaram que diabetes é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares. Dos mais de 30 mil participantes acompanhados em um período de cerca de 20 anos, a incidência de diabetes na população masculina foi de 3,9% e na população feminina cerca de 3,1%. Mesmo após ajuste para outros fatores de risco para doenças cardiovasculares, tais como idade, pressão arterial, tabagismo e colesterol, a presença de diabetes conferiu um risco relativo para morte por doença cardiovascular de 1,7 em homens e de 3,3 em mulheres comparado com pacientes sem diabetes (33).

A complexidade e severidade da doença arterial coronariana também parecem ser influenciadas pela presença de diabetes. Estudos com angiografia que documentaram o grau de doença arterial coronariana evidenciaram que pacientes com diabetes apresentam mais doença multiarterial e mais acometimento da artéria descendente anterior esquerda, comparado a pacientes sem diabetes (34, 35, 36). Além disso, estudos post mortem confirmam o aumento da incidência e da gravidade da doença arterial coronariana em pacientes com diabetes comparados com controle (37).

A parcela de pacientes com diabetes submetidos a revascularização do miocárdio tem aumentado nos últimos anos, chegando a corresponder a quase 50%, segundo dados de 2018 da Sociedade de Cirurgiões Torácicos (2). Pacientes com diabetes mellitus apresentam três a quatro vezes mais chance de morrer de cardiopatia isquêmica do que pacientes sem diabetes (38). Além disso, os pacientes com diabetes são particularmente propensos à doença arterial coronariana difusa e multiarterial (39), para os quais existem evidências de que a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é superior à intervenção coronária percutânea (ICP) na redução das taxas de morte e infarto do miocárdio (40). Logo, pacientes com diabetes com DAC multiarterial se beneficiam mais da revascularização miocárdica em comparação com a intervenção coronária percutânea (ICP) (41, 42). Desde a década de 1970, a cirurgia de

revascularização miocárdica (CRM) é um tratamento razoável em pacientes com doença arterial coronariana multiarterial (43). Os principais objetivos deste modo de revascularização também são melhorar a qualidade de vida, aliviando os sintomas de precordialgia, bem como aumento da expectativa de vida. Aceita-se, também, que cirurgia de revascularização miocárdica possa ser um tratamento útil, mas paliativo, de uma doença progressiva, já que a doença arterial coronariana pode continuar a progredir mesmo após a revascularização. O estudo FREEDOM foi desenhado para avaliar os benefícios das atuais técnicas de angioplastia (que usam stents farmacológicos) e de revascularização do miocárdio em combinação com terapia medicamentosa agressiva em pacientes com diabetes. Os resultados da mortalidade geral, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral foram significativamente menores no grupo de cirurgia. Este estudo confirmou que a CRM é a estratégia de revascularização preferida em pacientes com diabetes com doença multiarterial (43).

### **Diabetes e complicações pós-operatórias na cirurgia cardíaca**

Pacientes com diabetes e com doença arterial coronariana constituem um grupo crescente de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, especialmente cirurgia de revascularização do miocárdio. Estudos com pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio relatam uma prevalência de pacientes com diabetes mellitus que varia de 19 a 49% (2). Sendo assim, considerando que pacientes com diabetes são uma parcela crescente e apresentam doença mais grave e mais complexa, este constitui um segmento desafiador de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Diversos estudos evidenciam que presença de diabetes mellitus está associada à maior morbimortalidade no período perioperatório, bem como à menor sobrevida a curto e a longo prazo após cirurgia de revascularização do miocárdio. Estudo de coorte prospectivo realizado por Herlitz et al., entre os anos de 1988 e 1991, analisou 2129 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio. Neste estudo, a prevalência de pacientes com diabetes foi de 13%. Pode-se observar que pacientes com diabetes apresentaram maior morbimortalidade a curto e a longo prazo. Nos primeiros 30 dias após cirurgia de revascularização, a mortalidade foi de 6,7% nos pacientes com diabetes versus 3% em pacientes sem diabetes. No seguimento de dois anos desta coorte, a mortalidade em pacientes com diabetes foi de 13,9% versus 6,5% em pacientes sem diabetes. Além da mortalidade, os pacientes com diabetes também apresentaram mais complicações neurológicas, com incidência de acidente vascular cerebral de 6,3%

em pacientes com diabetes versus 2,5% em pacientes sem diabetes (3). Resultados semelhantes foram observados em uma análise de uma coorte prospectiva com 1034 pacientes com história de diabetes e 3350 sem história de diabetes (4). Nesta população, a mortalidade em 30 dias em pacientes com diabetes foi de 5% enquanto que em pacientes não-diabéticos foi de 2,5%. Contrariando os resultados de estudos prévios, o estudo realizado por Morricone e colaboradores em 1999 não verificou mortalidade aumentada em pacientes com diabetes submetidos a cirurgia cardíaca (5). Este estudo analisou 700 pacientes (350 diabéticos e 350 não diabéticos) submetidos a cirurgia cardíaca (incluindo cirurgias valvares). Neste estudo, a presença de diabetes foi fator de risco independente para reoperação (OR 1,58,  $p=0,033$ ), necessidade de hemoderivados (OR 2,2,  $p=0,006$ ), maior taxa de complicações neurológicas (OR 3,5,  $p=0,03$ ), disfunção renal (OR 5,6,  $p=0,003$ ) e tempo de internação de unidade de terapia intensiva maior que dois dias (OR 1,54,  $p=0,006$ ). No entanto, diabetes não aumentou a taxa de mortalidade. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo realizado por Calafiore e colaboradores (6). Neste estudo, observou-se que diabetes é fator de risco apenas para morte por causa cardíaca. Dos 3360 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio entre janeiro de 1988 a dezembro de 1999, 767 pacientes (22,8%) eram diabéticos e 2593 (77,2%) eram não diabéticos. Foram analisadas as taxas de mortalidade nos primeiros 30 dias e sobrevida a longo prazo. Diferentemente de estudos prévios, não houve diferença significativa em relação a mortalidade geral entre os grupos analisados, sendo de 3,3% no grupo de pacientes com diabetes e 1,9% para pacientes sem diabetes. No entanto, analisando apenas a mortalidade cardíaca precoce, a taxa foi de 2,2% para os pacientes com diabetes e de 1,1% para pacientes sem diabetes. Neste estudo, diabetes foi um fator de risco independente apenas para morte cardíaca e não para óbito por qualquer causa. Analisando a sobrevida em cinco anos, observou-se que entre os diabéticos 92,5% estavam vivos em 5 anos, enquanto que entre os não diabéticos a taxa foi de 93,9%, diferença esta significativa. Analisando a sobrevida apenas para morte cardíaca, diabetes foi um fator de risco independente para tal desfecho (94,9%  $\pm$  0,9% nos pacientes com diabetes versus 96,6%  $\pm$  0,4% para pacientes sem diabetes,  $p=0,155$ ) (6).

A presença de comorbidades associadas também influencia a mortalidade de pacientes com diabetes submetidos à cirurgia cardíaca. Estudo de coorte prospectivo realizado por Leavitt e colaboradores incluiu 36 641 pacientes submetidos à CRM de 1992 a 2001 na Inglaterra (44). Neste estudo a prevalência de diabetes foi cerca de 30%,

sendo que pacientes com diabetes apresentaram uma sobrevida significativamente menor do que indivíduos não diabéticos. A incidência anual de morte entre os diabéticos foi de 5,5 mortes por 100 pessoas-ano comparado a 3,1 mortes por 100 pessoas-ano entre sujeitos não diabéticos. Além disso, a presença de comorbidades, como doença vascular periférica e insuficiência renal, teve um impacto significativo nas incidências anuais de morte e sobrevida a longo prazo. A presença de doença vascular periférica aumentou a mortalidade em 4 vezes. Já a insuficiência renal apresentou efeito ainda maior, aumentando a incidência anual de morte 5 vezes comparado com indivíduos diabéticos sem as comorbidades estudadas.

Estudo realizado por Ridderstolpe et al. investigou incidência de infecções superficial e profundas e mediastinite em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (45). De 1996 a 1999, 3026 pacientes foram submetidos à cirurgia cardíaca. A incidência de complicações da ferida esternal foi de 9,7%, sendo 6,4% infecções superficiais, 1,6% infecções profundas e 1,7% de mediastinite. Os pacientes com diabetes em uso de insulina bem como os pacientes obesos e tempo prolongado de ventilação mecânica foram associados a maior risco de infecção esternal profunda e mediastinite. Estudo realizado por Risnes e colaboradores avaliou 18.532 pacientes adultos submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio entre janeiro de 1989 e dezembro de 2000 (45). Neste estudo, a incidência de mediastinite foi de 107 casos (0,6%) dos 18.532 pacientes. Os fatores de risco associados a mediastinite foram idade superior a 70 anos, o sexo masculino, presença de estenose de artéria descendente anterior, obesidade e doença pulmonar obstrutiva crônica. Além disso, a presença de diabetes mellitus teve um aumento de 3,28 no risco em comparação com a ausência desta condição. Estudo de coorte prospectivo de Perrault analisou 5.158 pacientes incluídos (47) e relatou uma incidência de infecção mediastinal 0,79% nos 65 dias de seguimento. Neste estudo, evidenciou-se que hiperglicemia no pós-operatório ocorreu em 68% dos diabéticos e em 34% dos não diabéticos. A hiperglicemia pós-operatória foi associada a um aumento do risco de infecção mediastinal em não diabéticos (HR, 3,15; IC95%, 1,32 a 7,51), mas não em diabéticos (HR, 0,96; IC 95%, 0,37 a 2,47).

Outra complicação frequente no período pós-operatório de cirurgia cardíaca é a perda de função renal, considerada uma complicação grave e que está associada ao aumento da mortalidade intra-hospitalar. Estudo publicado em 2015 por Hertzberg et. al analisou 39.251 pacientes que se submeteram a um procedimento primário isolado de cirurgia de revascularização do miocárdio na Suécia entre janeiro de 2003 e dezembro

de 2013 (48). Neste estudo, os pacientes foram classificados como diabetes tipo 1 (457 pacientes) e diabetes tipo 2 (5124 pacientes). No total, 145 pacientes (32%) com diabetes tipo 1 e 1.037 pacientes (20%) com diabetes tipo 2 desenvolveram lesão renal aguda no pós-operatório, comparado com em 4.017 casos (13%) em pacientes sem diabetes. O risco de deterioração renal, após ajuste para fatores de confusão, para pacientes com diabetes tipo 1 foi de aproximadamente 5 vezes maior (OR 4,89, IC 95% 3,82-6,25) comparado com pacientes sem diabetes. Para pacientes com diabetes tipo 2, este risco foi menor, porém ainda significativo (OR 1,27, IC 95%, 1,16-1,40). O impacto em mortalidade não foi mensurado neste estudo. A insuficiência renal prévia associada a presença de diabetes em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca teve pior impacto do que quando analisadas ambas as condições separadamente. Estudo de coorte prospectivo realizado por Gallagher analisou 4991 pacientes que foram submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio entre janeiro de 2003 e dezembro de 2007 (49). Dos pacientes analisados, 1054 (21,6%) eram diabéticos, 1042 (21,4%) tinham insuficiência renal (IR) no pré-operatório e 461 (9,5%) apresentavam ambas as condições. Constatou-se que mortalidade pós-operatória em 30 dias e em 5 anos foi significativamente maior nos pacientes que tiveram insuficiência renal no pré-operatório em comparação com pacientes sem IR no pré-operatório. Tal desigualdade estava presente independente do status diabético. No entanto, as taxas de mortalidade foram mais altas em pacientes que também eram diabéticos.

Existem dados que comparam o prognóstico dos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas em relação ao tipo de diabetes (diabetes tipo 1 e tipo 2) e o tipo de tratamento recebido (insulinoterapia ou não) (50). Em um grande estudo de coorte de pacientes suecos que foram submetidos a uma primeira revascularização do miocárdio foram acompanhados por um período de 11 anos. Neste estudo, foram incluídos um total de 39.235 pacientes, com uma prevalência de diabetes de 23% (sendo 21% diabetes tipo 2 e 2% diabetes tipo 1). No período de seguimento de cerca 5,9 anos, 17% dos pacientes morreram, sendo 17% (5.064 de 30.302) sem diabetes, 21% (152 de 725) com diabetes tipo 1 (DM1) e 19% (1.549 de 8.208) com diabetes tipo 2 (DM2). Após análise multivariada, pacientes com diabetes tipo 1 tiveram mais que o dobro do risco de morte a longo prazo (HR 2,04; IC 95% 1,72 - 2,42) após a cirurgia de revascularização do miocárdio, comparado com pacientes sem diabetes. O risco de morte a longo prazo em pacientes com diabetes tipo 2 foi apenas ligeiramente aumentado (HR 1,11; IC 95% 1,05-1,18). Além disso, pacientes com DM1 eram mais

propensos a ter comorbidades, como doença renal crônica, doença renal terminal, doença vascular periférica ou insuficiência cardíaca, as quais são associadas a um pior prognóstico em pacientes com diabetes submetidos a revascularização miocárdica. Em relação ao tipo de tratamento vigente (insulino dependente ou não), estudo realizado por Luciani e colaboradores comparou a morbimortalidade entre esses dois grupos de pacientes com diabetes. Este estudo evidenciou que os pacientes com diabetes em terapia de insulina têm pior prognóstico não só no período pós-operatório, mas também a médio prazo de acompanhamento. Além disso, pacientes com diabetes em tratamento com insulina apresentaram, em comparação com pacientes sem uso de insulina, incidência significativamente maior de complicação, como mediastinite, insuficiência renal, insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica prolongada (51).

### **Metas de glicemias na unidade de terapia intensiva**

A hiperglicemia isolada é um sabido marcador de desfecho adverso tanto em pacientes com diabetes como em pacientes sem diabetes no período perioperatório, aumentando risco de morbidade e mortalidade (52, 53, 54). Pacientes com ou sem diabetes e níveis glicêmicos persistentemente elevados (maiores que 180 mg/dL) devem receber infusões intravenosas de insulina para manter os níveis glicêmicos  $\leq$  180 mg/dL durante a internação na UTI. Tal recomendação provém das evidências do estudo NICE-SUGAR, o qual comparou duas estratégias de controle glicêmico em mais de 6 mil pacientes internados em leito de terapia intensiva (55). Neste estudo, o controle intensivo da glicemia (níveis glicêmicos de 81 a 108 mg/dL) foi associado à maior mortalidade cardiovascular comparado ao controle não estrito (níveis glicêmicos menores que 180 mg/dL).

Em relação à cirurgia cardíaca, o estudo Gluco-CABG Trial publicado em 2015 comparou estratégias de glicemia em ambiente de terapia intensiva após cirurgia de revascularização do miocárdio. Neste estudo, com 300 pacientes, observou-se que terapia intensiva com insulina para atingir glicose de 100 e 140 mg / dL na UTI não reduziu significativamente as complicações perioperatórias em comparação com a glicemia alvo de 141 e 180 mg / dL após a cirurgia de revascularização miocárdica (56).

## **Hemoglobina glicada como preditor de desfechos em cirurgias cardíacas**

A literatura é repleta de estudos que comparam desfechos em pacientes com diabetes e sem diabetes, conforme descrito acima. Entretanto, o impacto do controle glicêmico pré-operatório não é totalmente claro, diferentemente do controle glicêmico no ambiente de terapia intensiva, para o qual existem evidências robustas.

O nível de hemoglobina glicada (HbA1C) fornece uma medida indireta da eficácia com que a glicose no sangue de um indivíduo é controlada e relaciona-se com a glicose sérica prévia. A Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda a dosagem de hemoglobina glicada para avaliar o controle glicêmico a longo prazo em pacientes com diabetes, já que esta correlaciona-se com os níveis glicêmicos durante os três a quatro meses prévios. Alguns estudos já analisaram a relação da hemoglobina glicada e desfechos a curto e a longo prazo em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, com resultados conflitantes, muito provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra na maioria destes estudos (57, 58). Até o momento, não existe recomendação estabelecida em relação ao manejo pré-operatório da hiperglicemia em pacientes que serão submetidos à cirurgia cardíaca. Sendo assim, a importância dos níveis pré-operatórios de HbA1c e se a cirurgia deve ser adiada em pacientes com níveis elevados de HbA1c não é clara.

Em uma metanálise publicada em 2017 por Zheng e colaboradores avaliou oito estudos de caso-controle sobre os níveis de HbA1c e os desfechos clínicos em pacientes com diabetes após cirurgia de revascularização do miocárdio. Essa metanálise evidenciou uma correlação significativa entre níveis mais altos de HbA1c e o risco de mortalidade por todas as causas (OR 1,56; IC95% 1,29-1,88), infarto do miocárdio (OR 2,37; IC95% 1,21-4,64) e acidente vascular cerebral (OR 2,07,95). % IC 1,29-3,32) após a cirurgia de revascularização do miocárdio, concluindo que níveis altos de hemoglobina glicada podem ser um fator de risco potencial de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em pacientes com diabetes (59).

Apesar de já existirem estudos que avaliam tanto a hiperglicemia quanto o efeito da hemoglobina glicada nos desfechos pós-operatórios, a maioria deles estudou estas duas variáveis de forma independente. Estudo retrospectivo publicado por Willem van den Boom e colaboradores evidenciou que a hemoglobina glicada medida no período pré-operatório prevê glicemia média no perioperatório (média de 3 dias de pós-operatório) e que a glicemia média no perioperatório prediz mortalidade de 30 dias. No

entanto, quando foi realizado o ajusta para idade, índice de massa corpórea, sexo e glicemia no período perioperatório, níveis elevados de hemoglobina glicada no período pré-operatório não se associaram à mortalidade em 30 dias. Em cirurgias não cardíacas, a glicemia média foi associada a maior mortalidade em 30 dias. Nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a relação entre glicose média e mortalidade foi distinta. Nesta população, observou-se uma curva em forma de U, na qual a glicemia média no perioperatório menor que 120 ou maior que 160 mg / dL foi associada a um aumento acentuado na mortalidade em 30 dias. Tal achado confirma resultados previamente estabelecidos de que hipoglicemia e hiperglicemia são deletérias no período perioperatório (60).

### **3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS**

Pacientes com DM constituem um grupo crescente de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. É necessário conhecer esse perfil de pacientes para desenvolver estratégias de redução de complicações no período perioperatório. Espera-se que esta avaliação contemporânea dos pacientes com DM submetidos à cirurgia cardíaca forneça informações a respeito das complicações no período pós-operatório, buscando não só identificar precocemente essas complicações, mas também realizar manejo adequado no período perioperatório.

#### **Objetivos**

##### **Primário**

- Avaliar o impacto do diabetes em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.
- Avaliar se presença de diabetes é fator preditor independente para os desfechos analisados.
- Avaliar se protocolo de insulina em unidade de terapia intensiva e hemoglobina glicada pré-operatória são fatores preditores independentes para os desfechos analisados.
- Determinar os fatores preditores independentes para os desfechos morte e desfecho combinado (morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) durante a internação.

##### **Secundários**

- Descrever as características clínicas dos pacientes, o perfil de risco cardiovascular e outros desfechos clínicos relevantes, tais como fibrilação atrial, infecção, necessidade de diálise e sangramento maior.
- Avaliar a capacidade preditiva do EuroScore II para os desfechos óbito e desfecho combinado, analisando a interação com diabetes.

#### 4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. World Health Organization. (2019). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*.
2. D'Agostino, R., Jacobs, J., Badhwar, V., Fernandez, F., Paone, G., Wormuth, D. and Shahian, D. (2018). The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 Update on Outcomes and Quality. *The Annals of Thoracic Surgery*, 105(1), pp.15-23.
3. Herlitz, J., Wognsen, G., Emanuelsson, H., Haglid, M., Karlson, B., Karlsson, T., Albertsson, P. and Westberg, S. (1996). Mortality and Morbidity in Diabetic and Nondiabetic Patients During a 2-Year Period After Coronary Artery Bypass Grafting. *Diabetes Care*, 19(7), pp.698-703.
4. Cohen, Y., Raz, I., Merin, G. and Mozes, B. (1998). Comparison of Factors Associated With 30-Day Mortality After Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 81(1), pp.7-11.
5. Morricone, L., Ranucci, M., Denti, S., Cazzaniga, A., Isgrò, G., Enrini, R. and Caviezel, F. (1999). Diabetes and complications after cardiac surgery: comparison with a non-diabetic population. *Acta Diabetologica*, 36(1-2), pp.77-84.
6. Calafiore, A., Di Mauro, M., Di Giammarco, G., Contini, M., Vitolla, G., Lorena Iacò, A., Canosa, C. and D'Alessandro, S. (2003). Effect of diabetes on early and late survival after isolated first coronary bypass surgery in multivessel disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 125(1), pp.144-154.
7. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. (2018). *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), pp.S61-S70.
8. Halkos, M., Lattouf, O., Puskas, J., Kilgo, P., Cooper, W., Morris, C., Guyton, R. and Thourani, V. (2008). Elevated Preoperative Hemoglobin A1c Level is Associated With Reduced Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 86(5), pp.1431-1437.
9. Nashef, S., Roques, F., Sharples, L., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. and Lockowandt, U. (2012). EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(4), pp.734-745.

10. Dordetto, P., Pinto, G. and Rosa, T. (2016). Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca: caracterização sociodemográfica, perfil clínico-epidemiológico e complicações. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 18(3), pp.144-149.
11. Stephens, R. and Whitman, G. (2015). Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient. *Critical Care Medicine*, 43(9), pp.1995-2014.
12. Rozental T, Shore-Lesserson L: Pharmacologic management of coagulopathy in cardiac surgery: An update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:669–679.
13. Dixon B, Reid D, Collins M, et al: The operating surgeon is an independent predictor of chest tube drainage following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28:242–246
14. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, et al; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group: Major bleeding, transfusions, and anemia: The deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:478–485.
15. Hocker S, Wijdicks EF, Biller J: Neurologic complications of cardiac surgery and interventional cardiology. *Handb Clin Neurol* 2014; 119:193–208.
16. Selim M: Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007; 356:706–713.
17. Tarakji KG, Sabik JF III, Bhudia SK, et al: Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA* 2011; 305:381–390.
18. Canver CC, Chanda J: Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:853–857.
19. Stephens RS, Shah AS, Whitman GJ: Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 95:1122–1129.
20. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al; Monzino Research Group on Cardiac Surgery Outcomes: Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: Role of perioperative management. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:584–591.
21. Baloria KA, Pillai BS, Goel S, et al: Acute renal dysfunction: Time from coronary angiography to cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2013; 21:649–654.
22. Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, et al: Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:76–83.

23. Loef, B. (2004). Immediate Postoperative Renal Function Deterioration in Cardiac Surgical Patients Predicts In-Hospital Mortality and Long-Term Survival. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(1), pp.195-200.
24. Gummert JF, Barten MJ, Hans C, et al: Mediastinitis and cardiac surgery—an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50:87–91.
25. Perrault LP, Kirkwood KA, Chang HL, et al. A prospective multi-institutional cohort study of mediastinal infections after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(2):461-468. (2018). *AORN Journal*, 108(1), pp.95-100.
26. Wald HL, Ma A, Bratzler DW, et al: Indwelling urinary catheter use in the postoperative period: Analysis of the national surgical infection prevention project data. *Arch Surg* 2008; 143:551–557.
27. Goldhaber SZ, Schoepf UJ: Pulmonary embolism after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2004; 109:2712–2715.
28. Ismail, M., El-mahrouk, A., Hamouda, T., Radwan, H., Haneef, A. and Jamjoom, A. (2017). Factors influencing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting, single center experience. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 12(1).
29. Fischer GW, Levin MA: Vasoplegia during cardiac surgery: Current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 22:140–144.
30. Carmona P, Mateo E, Casanovas I, et al: Management of cardiac tamponade after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:302–311.
31. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, et al: Clinical review: Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care* 2010; 14:201.
32. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, et al: Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: Current and emerging options for management: A systematic literature review. *Crit Care* 2010; 14:R169.
33. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979;59:8–13.
34. Schurtz CI, Lesbre JP, Jany G, Fardellone P, Kalisa A, Funck F, Simony I: Coronary artery disease in diabetics: An angiographic study of 238 patients. *Arch Mat Cueur* 76, 872 (1983)

35. Vigorito C, Betocchi S, Bonzani G, Giudice P, Miceli D, Piscione F, Condorelli M: Severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Angiographic study of 34 diabetic patients and 120 nondiabetic patients. *Am Hem J* 100, 782 (1980)
36. Lemp GF, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz F, Rarnanathan KB, Mirvis DM, Sullivan JM: Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 60, 1015 (1987)
37. Waller BF, Palumbo PJ, Roberts WC. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980;69:498–506.
38. The Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain & Ireland Sixth National Cardiac Surgical database report: demonstrating quality, 2008
39. Campbell, P., Newton, C., Patel, A., Jacobs, E. and Gapstur, S. (2012). Diabetes and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of One Million U.S. Adults. *Diabetes Care*, 35(9), pp.1835-1844.
40. Hlatky, M., Boothroyd, D., Bravata, D., Boersma, E., Booth, J., Brooks, M., Carrié, D., Clayton, T., Danchin, N., Flather, M., Hamm, C., Hueb, W., Kähler, J., Kelsey, S., King, S., Kosinski, A., Lopes, N., McDonald, K., Rodriguez, A., Serruys, P., Sigwart, U., Stables, R., Owens, D. and Pocock, S. (2009). Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet*, 373(9670), pp.1190-1197.
41. Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R, Brooks MM, Bourassa MG, Shemin RJ, Rosen AD, Krone RJ, Frye RL, Feit F. Coronary revascularization in patients with diabetes: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 1999;99:633– 640.
42. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996;335:217–225.
43. Bansilal, S., Farkouh, M., Hueb, W., Ogdie, M., Dangas, G., Lansky, A., Cohen, D., Magnuson, E., Ramanathan, K., Tanguay, J., Muratov, V., Sleeper, L., Domanski, M., Bertrand, M. and Fuster, V. (2012). The Future

- REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: Clinical and angiographic profile at study entry. *American Heart Journal*, 164(4), pp.591-599.
44. Leavitt, B. (2004). Effect of Diabetes and Associated Conditions on Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*, 110(11\_suppl\_1), pp.II-41-II-44.
  45. Ridderstolpe, L., Gill, H., Granfeldt, H., åhlfeldt, H. and Rutberg, H. (2001). Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 20(6), pp.1168-1175.
  46. Risnes, I., Abdelnoor, M., Almdahl, S. and Svennevig, J. (2010). Mediastinitis After Coronary Artery Bypass Grafting Risk Factors and Long-Term Survival. *The Annals of Thoracic Surgery*, 89(5), pp.1502-1509.
  47. Perrault LP, Kirkwood KA, Chang HL, et al. A prospective multi-institutional cohort study of mediastinal infections after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(2):461-468. (2018). *AORN Journal*, 108(1), pp.95-100.
  48. Hertzberg, D., Sartipy, U. and Holzmann, M. (2015). Type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *American Heart Journal*, 170(5), pp.895-902.
  49. Gallagher, S., Kapur, A., Lovell, M., Jones, D., Kirkwood, A., Hassan, S., Archbold, R., Wragg, A., Uppal, R. and Yaqoob, M. (2014). Impact of diabetes mellitus and renal insufficiency on 5-year mortality following coronary artery bypass graft surgery: a cohort study of 4869 UK patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 45(6), pp.1075-1081.
  50. Holzmann, M., Rathsman, B., Eliasson, B., Kuhl, J., Svensson, A., Nyström, T. and Sartipy, U. (2015). Long-Term Prognosis in Patients With Type 1 and 2 Diabetes Mellitus After Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(16), pp.1644-1652.
  51. Luciani, N., Nasso, G., Gaudino, M., Abbate, A., Glieca, F., Alessandrini, F., Girola, F., Santarelli, F. and Possati, G. (2003). Coronary artery bypass grafting in type II diabetic patients: a comparison between insulin-dependent and non-insulin-dependent patients at short- and mid-term follow-up. *The Annals of Thoracic Surgery*, 76(4), pp.1149-1154.

52. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(7):862-6. [ Links ]
53. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, et al. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(4):1144.
54. Mansur, A., Popov, A., Hanna, A., Bergmann, I., Brandes, I., Beissbarth, T., Bauer, M. and Hinz, J. (2015). Perioperative Blood Glucose Levels <150mg/dL are Associated With Improved 5-Year Survival in Patients Undergoing On-Pump Cardiac Surgery. *Medicine*, 94(45), p.e2035.
55. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. (2009). *New England Journal of Medicine*, 360(13), pp.1283-1297.
56. Umpierrez, G., Cardona, S., Pasquel, F., Jacobs, S., Peng, L., Unigwe, M., Newton, C., Smiley-Byrd, D., Vellanki, P., Halkos, M., Puskas, J., Guyton, R. and Thourani, V. (2015). Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care*, 38(9), pp.1665-1672.
57. Faritous, Z., Ardeshiri, M., Yazdani, F., Jalali, A., Totonchi, Z. and Azarfarin, R. (2014). Hyperglycemia or High Hemoglobin A1C: Which One is More Associated with Morbidity and Mortality after Coronary Artery Bypass Graft Surgery?. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 20(3), pp.223-228.
58. Tennyson, C., Lee, R. and Attia, R. (2013). Is there a role for HbA1c in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery?: Table 1:. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 17(6), pp.1000-1008.
59. Zheng, J., Cheng, J., Wang, T., Zhang, Q. and Xiao, X. (2017). Does HbA1c Level Have Clinical Implications in Diabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Endocrinology*, 2017, pp.1-8.
60. Van den Boom, W., Schroeder, R., Manning, M., Setji, T., Fiestan, G. and Dunson, D. (2018). Effect of A1C and Glucose on Postoperative Mortality in Noncardiac and Cardiac Surgeries. *Diabetes Care*, 41(4), pp.782-788.

## **7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante dos resultados apresentados, é possível concluir que pacientes com diabetes apresentam maior morbimortalidade no período pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Também foi observado que a necessidade de insulina intravenosa para manter normoglicemia na unidade de terapia intensiva foi preditor apenas para necessidade de diálise no período pós-operatório.

A hemoglobina glicada pré-operatória não foi preditor independente para os desfechos analisados. No entanto, esta dosagem não foi rotineiramente solicitada para todos os pacientes, limitando os resultados encontrados.

Esforços para otimização dos níveis glicêmicos pré-operatórios nos pacientes com diabetes necessitam ser implementados, pois este estudo evidencia que tais pacientes apresentam pior prognóstico a curto prazo após cirurgia cardíaca.

## ANEXO A

### DEFINIÇÃO DE TERMOS

#### Características pré-operatórias:

- **Idade** - Idade em anos.
- **Doença arterial coronariana** - um diagnóstico feito por um médico de uma história atual ou progressiva de: angina Classe I ou II da Canadian Cardiovascular Society Class (CCSC), angina classe III ou IV da CCSC >6 meses antes de cirurgia não-cardíaca, infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda >6 meses antes de cirurgia não-cardíaca, uma anormalidade segmentar do movimento da parede cardíaca ao ecocardiograma ou um defeito fixo segmentar usando a técnica de imagem por radionuclídeo, um teste de esforço ao exercício positivo para isquemia cardíaca, um teste de esforço farmacológico ou ecocardiograma ao exercício ou teste de esforço ao exercício com radionuclídeo positivo para isquemia cardíaca, evidência angiográfica de estenose aterosclerótica da artéria coronária >50% do diâmetro do vaso, ECG com ondas Q patológicas em duas derivações contíguas.
- **Angina classe I da CCSC** – angina que ocorre sob esforço prolongado vigoroso ou rápido no trabalho ou recreação.
- **Angina classe II da CCSC** – angina que ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, subir ladeiras, caminhar ou subir escadas após as refeições, ao frio, vento ou sob estresse emocional ou apenas durante algumas horas após o despertar. Angina que ocorre ao caminhar mais de 2 quarteirões sobre superfície plana ou subir mais de 1 lance de escadas a um ritmo normal e sob condições normais.
- **Angina classe III da CCSC** - angina que ocorre ao caminhar 1-2 quarteirões sobre superfície plana ou subir < 1 lance de escadas em ritmo normal.
- **Angina IV da CCSC** - incapacidade de realizar qualquer atividade física sem o desenvolvimento de angina
- **Doença arterial coronariana recente de alto risco** - Um diagnóstico médico <6 meses antes de uma cirurgia não-cardíaca de: infarto do 75 miocárdio, síndrome coronariana aguda, angina classe III da CCSC, ou angina classe IV da CCSC.
- **Revascularização recente do miocárdio** – ICP ou cirurgia RM<2 meses antes de cirurgia não-cardíaca.

- **Doença cerebrovascular** - Um diagnóstico médico de acidente vascular cerebral, evidência à TC ou RNM de acidente vascular cerebral prévio ou diagnóstico médico de ataque isquêmico transitório (AIT) prévio.
- **Doença vascular periférica** - Um diagnóstico médico de história atual ou progressiva de: claudicação intermitente, cirurgia vascular para doença aterosclerótica, relação de pressão arterial sistólica tornozelo/braço <0,90 em qualquer das pernas em repouso ou estudo angiográfico ou doppler demonstrando >70% de estenose em uma artéria não-cardíaca.
- **Insuficiência cardíaca congestiva** - Um diagnóstico médico de episódio atual ou prévio de insuficiência cardíaca congestiva ou evidência radiográfica prévia de redistribuição vascular, edema pulmonar intersticial ou edema pulmonar alveolar manifesto.
- **Estenose crítica da válvula aórtica** – uma área da válvula aórtica < 0,75 cm<sup>2</sup>.
- **Fibrilação atrial** – Evidência ao ECG de que um paciente está em fibrilação atrial.
- **Diabetes tratado com insulina ou com hipoglicemiante oral** – pacientes que receberam insulina ou hipoglicemiante oral para o controle do diabetes na semana anterior à cirurgia.
- **Hemoglobina Glicada** - dosagem de hemoglobina glicada até 3 meses antes da cirurgia.
- **Hipertensão** – um diagnóstico médico de hipertensão.
- **História de tabagismo** – um paciente com história de tabagismo nos últimos 10 anos.
- **Insuficiência renal leve** – paciente com um nível de creatinina pré-operatória de 133 a 265 µmol/L (1,5 a 3,0 mg/dl).
- **Insuficiência renal moderada a grave** – paciente sob hemodiálise crônica ou diálise peritoneal ou paciente com um nível pré-operatório de creatinina >265 µmol/L (>3,0 mg/dl).
- **Protocolo de Insulina UTI** - protocolo de insulina intravenosa iniciada na Unidade de Terapia Intensiva por hiperglicemia persistente (≥ 180mg/dL em duas aferições).

#### **Definição de Desfechos:**

- **Evento Cardiovascular Maior**
  1. Parada cardíaca não fatal

## 2. Acidente Vascular Cerebral (AVC)

## 3. Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)

- **Morte** - morte de causa vascular inclui as mortes ocorridas após um infarto do miocárdio, parada cardíaca, acidente vascular cerebral, procedimento de revascularização do miocárdio (ou seja, intervenção coronariana percutânea [ICP] ou cirurgia de revascularização do miocárdio [RM]), embolia pulmonar, hemorragia ou mortes devidas a causa desconhecida. A morte de causa não-vascular é definida como qualquer morte devida a uma causa não-vascular claramente documentada (p.ex. trauma, infecção, malignidade).

- **Infarto do Miocárdio** - o diagnóstico de infarto do miocárdio requer o preenchimento de qualquer dos seguintes critérios:

1. Uma elevação típica da troponina ou uma queda típica de um nível elevado de troponina detectada em seu nível máximo após a cirurgia em um paciente sem uma explicação alternativa documentada para o nível elevado de troponina (p.ex., embolia pulmonar). Esse critério também requer a presença de 1 dos seguintes eventos: a) sinais ou sintomas isquêmicos (ou seja, desconforto torácico, do braço ou da mandíbula; dispneia, edema pulmonar) b) desenvolvimento de ondas Q patológicas presentes em quaisquer duas derivações contíguas de > 30 milissegundos c) alterações ao ECG indicativas de isquemia (ou seja, supradesnivelamento do segmento ST [ $>2$  mm nas derivações V1, V2 ou V3 OU  $>1$  mm nas outras derivações], depressão do segmento ST [ $>1$  mm], ou inversão simétrica das ondas T  $>1$  mm) em pelo menos duas derivações contíguas d) intervenção na artéria coronária (ou seja, ICP ou cirurgia RM) e) anormalidade nova, ou supostamente nova, de movimento da parede cardíaca ao ecocardiograma ou novo, ou supostamente novo, defeito fixo usando imagem com radionuclídeo

2. Achados patológicos de infarto do miocárdio agudo ou cicatrizado.

3. Desenvolvimento de novas ondas Q patológicas ao ECG se não tiverem sido obtidos os níveis de troponina ou se foram obtidos em períodos de tempo que podem ter deixado de detectar o evento clínico

- **Parada Cardíaca Não-fatal** - é definida como a ressuscitação bem-sucedida de fibrilação ventricular documentada ou presumida, taquicardia ventricular mantida, assistolia ou atividade elétrica sem pulso requerendo ressuscitação cardiopulmonar ou desfibrilação cardíaca.

- **Acidente Vascular Cerebral Isquêmico** - definido como um novo déficit neurológico focal que se acredita ser de origem vascular com sinais e sintomas perdurando por mais de 24 horas.
- **Insuficiência Cardíaca Congestiva** - a definição de insuficiência cardíaca congestiva requer pelo menos um dos seguintes sinais clínicos (ou seja, qualquer dos seguintes sinais: pressão venosa jugular elevada, estertores/crepitações respiratórias, crepitações ou presença de S3) e pelo menos um dos seguintes achados radiográficos (ou seja, redistribuição vascular, edema pulmonar intersticial ou edema pulmonar alveolar manifesto).
- **Sangramento** - resulta na queda de hemoglobina de 3g/dL (ou 30g/gL), ou necessidade de transfusão sanguínea, re-intervenção cirúrgica ou causa direta de morte.
- **Infecção / Sepsis** - infecção é processo patológico causado por invasão do tecido ou líquido estéril no corpo ou cavidade por organismo potencialmente patogênico. Sepsis é uma síndrome clínica definida pela presença de infecção e resposta inflamatória sistêmica. Resposta inflamatória sistêmica requer 2 ou mais dos seguintes fatores: temperatura corporal  $> 38^{\circ} C$  ou  $< 36^{\circ} C$ ; frequência cardíaca  $> 90$  bpm; frequência respiratória  $> 20$  mrm, contagem leucócitos  $> 12 \times 10^9/L$  or  $< 4 \times 10^9/L$ . O diagnóstico de pneumonia requer uma ausculta pulmonar com creptantes escarro purulento ou mudança no padrão do escarro; microorganismo isolado em hemocultura; microorganismo isolado na cultura da secreção da via aérea, com raio tórax mostrando novo infiltrado, consolidação ou derrame pleural e uma das sentenças: escarro purulento ou mudança no padrão do escarro; microorganismo isolado em hemocultura; microorganismo isolado na cultura da secreção da via aérea; isolamento de vírus na via aérea ou PCR para vírus; evidencia de pneumonia histopatológica.
- **Nova Fibrilação Atrial** - é definida como um novo episódio de fibrilação atrial que resulte em angina, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão sintomática ou que requeira tratamento com uma droga controladora de frequência, antiarrítmico ou cardioversão elétrica.
- **Trombose Venosa Profunda** - o diagnóstico requer qualquer uma das seguintes condições:
  1. Um defeito persistente de enchimento intraluminal à venografia com contraste

2. Não-compressibilidade de um ou mais segmentos venosos à ultrassonografia de compressão modo B
  3. Um defeito de enchimento intraluminal claramente definido à tomografia computadorizada intensificada por contraste.
- **Embolia Pulmonar** - O diagnóstico de embolia pulmonar requer uma das seguintes condições:
1. Uma cintilografia ventilação/perfusão de alta probabilidade do pulmão
  2. Um defeito de enchimento intraluminal de artéria segmentar ou artéria maior à tomografia helicoidal
  3. Um defeito de enchimento intraluminal à angiografia pulmonar
  4. Um teste diagnóstico positivo para trombose venosa profunda (ou seja, ultrassom de compressão ou venograma positivos) e uma das seguintes condições: a) Cintilografia ventilação/perfusão pulmonar não-diagnóstica (ou seja, probabilidade intermediária) b) Tomografia helicoidal não-diagnóstica (ou seja, defeitos subsegmentares).