



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

André Monti Garzesi

**Avaliação do estresse oxidativo como preditor de
complicações após cirurgia de revascularização do
miocárdio**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Associada Bertha Furlan Polegato

**Botucatu
2022**

André Monti Garzesi

**AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO COMO
PREDITOR DE COMPLICAÇÕES APÓS CIRURGIA
DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Associada *Bertha Furlan Polegato*

Estresse oxidativo.FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Garzesi, André Monti.

Avaliação do estresse oxidativo como preditor de complicações após cirurgia de revascularização do miocárdio / André Monti Garzesi. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Bertha Furlan Polegato
Capes: 40101002

1. Miocárdio - Cirurgia. 2. Revascularização miocárdica. 3. Estresse oxidativo. 4. Catalase. 5. Circulação extracorpórea. 6. Glutathione peroxidase. 7. Superóxido dismutase.

Palavras-chave: Catalase; Circulação extracorpórea; Glutathione peroxidase; Hidroperóxido de lipídeo; Superóxido dismutase.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

No que diz respeito ao empenho, ao compromisso, ao
esforço, à dedicação, não existe meio termo. Ou você faz
uma coisa bem-feita ou não faz.

Ayrton Senna

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus PAIS e FILHOS,
meus maiores PROFESSORES.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora e amiga, Profa. BERTHA FURLAN POLEGATO, pelo companheirismo, empenho e disposição com nosso trabalho.

A minha FAMÍLIA, pelo apoio e pela compreensão da minha ausência por muitas vezes, que se sintam orgulhosos, sem vocês nada disso seria possível.

Ao meu grande amigo, companheiro do dia a dia e de pós-graduação, LEONARDO RUFINO GARCIA, por quem tenho imensa admiração.

A toda a equipe de pesquisa, principalmente a TATIANA FERNANDA BACHIEGA PINELLI, pela paciência e dedicação em ensinar os passos para o processamento das amostras e a rotina do laboratório, AMANDA GOMES PEREIRA e MARIANA DE SOUZA DORNA pela grande e importante ajuda, além de compartilhar todo esse desafio, ANA ANGÉLICA HENRIQUE FERNANDES pela fundamental ajuda com as dosagens bioquímicas.

Aos meus professores da Cirurgia Cardiovascular, Marcos AUGUSTO DE MORAES SILVA, RUBENS RAMOS DE ANDRADE, NELSON LEONARDO KERDAHI LEITE DE CAMPOS, ANTÔNIO SÉRGIO MARTINS, MARCELLO LANEZA FELICIO, por todos os ensinamentos, as perfusionistas ANDRÉIA CRISTINA PASSARONI e ALINE ANDRÉA TEODORO DOS SANTOS pela ajuda com a coleta das amostras e a todos os residentes pela ajuda com a coleta dos dados e por dividirem os desafios da nossa rotina.

A TODOS os pacientes que participaram deste trabalho, que permitiram que esse estudo fosse possível.

SUMÁRIO

Resumo	1
Abstract.....	3
Introdução.....	5
Objetivos.....	12
Casuística e Métodos	14
Delineamento	15
Variáveis clínicas e laboratoriais	15
Variáveis relacionadas ao procedimento cirúrgico	17
Coleta e processamento do material biológico	17
Atividade das enzimas antioxidantes	17
Avaliação do marcador do estresse oxidativo.....	18
Análise estatística	18
Resultados.....	20
Discussão	31
Conclusão.....	39
Referências.....	41
Anexos.....	51

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1.	Pacientes incluídos no estudo	22
Figura 2.	Comportamento do marcador de dano oxidativo e atividade das enzimas antioxidantes nos períodos pré, intra e pós-operatório	25
Figura 3.	HL e desfechos combinados. Odds ratio + intervalo de confiança 95%.	26
Figura 4.	CAT e desfechos combinados. Odds ratio + intervalo de confiança 95%.	27
Figura 5.	GPx e desfechos combinados. Odds ratio + intervalo de confiança 95%.	27
Figura 6.	SOD e desfechos combinados. Odds ratio + intervalo de confiança 95%.	28
Figura 7.	HL e IRA. Odds ratio + intervalo de confiança 95%.	29
Figura 8.	GPx e IRA. Odds ratio + Intervalo de confiança 95%.	29
Figura 9.	SOD e IRA. Odds ratio + Intervalo de confiança 95%.	30
Figura 10.	CAT e IRA. Odds ratio + Intervalo de confiança 95%.	30
Tabela 1.	Valores dos exames laboratoriais pré-operatórios de todos os pacientes incluídos no estudo	22
Tabela 2.	Relação entre mortalidade em 30 dias, desfechos combinados e variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas.	23
Tabela 3.	Relação entre mortalidade em 30 dias, desfechos combinados e dados referentes ao procedimento cirúrgico.	24
Tabela 4.	Relação entre mortalidade em 30 dias e complicações pós-operatórias	24
Tabela 5.	Relação entre mortalidade em 30 dias, desfechos combinados e marcador do estresse oxidativo e atividade das enzimas antioxidantes no pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório e área sob a curva.	25
Tabela 6.	Comportamento do marcador de dano oxidativo e atividade das enzimas antioxidantes nos períodos pré, intra e pós-operatório.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS

CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
CEC	Circulação extracorpórea
EROs	Espécies reativas de oxigênio
HL	Hidroperóxido de lipídeo
CAT	Catalase
SOD	Superóxido dismutase
GPx	Glutathione peroxidase
IRA	Injúria renal aguda
IMC	Índice de massa corporal
FE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
AVC	Acidente vascular cerebral
ECG	Eletrocardiograma
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
AAS	Ácido acetilsalisílico
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
BRA	Bloqueadores de receptores da angiotensina
BiA	Balão intra-aórtico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
NADPH2	Metilnotetraidrofolato redutase
NBT	Nitroblue-tetrazólico
ASC	Área sob a curva
DRC	Doença renal crônica
DAC	Doença aterosclerótica do coração
DM	Diabetes mellitus
IAM	Infarto agudo do miocárdio
NYHA	New York heart association
VE	Ventrículo esquerdo
IOT	Intubação orotraqueal
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
IL-6	Interleucina 6
PCR	Proteína C reativa
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
VAD	Assistência ventricular
MDA	Malondialdeído
CATP	Capacidade antioxidante total do plasma
O₂⁻	Superóxido
Nrf2	Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2

RESUMO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo, sendo as doenças isquêmicas do coração as mais importantes. A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é a melhor opção terapêutica para alguns grupos de pacientes. A maioria das CRM são realizadas com uso de circulação extracorpórea (CEC), que expõe o organismo a condições extremas, levando-o a uma resposta inflamatória sistêmica. Adicionalmente, durante o procedimento cirúrgico, o músculo cardíaco é submetido a isquemia e posterior reperfusão, resultando em aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que pode levar a arritmias e redução da função sistólica. O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre marcadores do estresse oxidativo e atividade das enzimas antioxidantes com os desfechos clínicos em pacientes submetidos a CRM com CEC. Foram incluídos 119 pacientes consecutivos, submetidos a coleta de sangue no pré-operatório, no momento imediatamente anterior ao início da reperfusão do coração e no período de 12 horas de pós-operatório. Foram dosadas a concentração sérica de hidroperóxido de lipídeo (HL) e as atividades da catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx) nos 3 momentos. Dos pacientes incluídos, 10,1% (12 pacientes) evoluíram para óbito em 30 dias e 23,5% (28 pacientes) evoluíram com injúria renal aguda (IRA) no pós-operatório. Maior idade, índice de massa corporal (IMC), EuroScore II, creatinina, troponina, necessidade de implante de balão intra-aórtico no pós-operatório e menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) se associaram ao óbito. A presença de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, edema agudo de pulmão, infarto do miocárdio e infecção pós-operatórios também se associaram à mortalidade. A atividade da CAT no pré e pós-operatório se relacionou ao desenvolvimento de IRA. A área sob a curva da atividade da SOD quando ajustada para sexo, idade, IMC e FE se associou à mortalidade em 30 dias. Portanto, variáveis relacionadas ao estado oxidativo do paciente submetido à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea podem, futuramente, constituir bons biomarcadores prognósticos nessa população.

Palavras-chave: hidroperóxido de lipídeo, glutathione peroxidase, catalase, superóxido dismutase, injúria renal aguda, circulação extracorpórea.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, with ischemic heart disease being the most important. Myocardial revascularization surgery (CABG) is the best therapeutic option for some groups of patients. Most CABG are performed using extracorporeal circulation (ECC), which exposes the body to extreme conditions, leading to a systemic inflammatory response. Additionally, during the surgical procedure, the heart muscle is subjected to ischemia and subsequent reperfusion, resulting in increased production of reactive oxygen species (ROS), which can lead to arrhythmias and reduced systolic function. The aim of the study was to evaluate the association between markers of oxidative stress and activity of antioxidant enzymes with clinical outcomes in patients undergoing CABG with ECC. A total of 119 consecutive patients were included, who underwent preoperative blood collection, immediately prior to the start of heart reperfusion and within 12 hours of the postoperative period. The serum concentration of lipid hydroperoxide (HL) and the activities of catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) were measured at the 3 time points. Of the patients included, 10.1% (12 patients) died within 30 days and 23.5% (28 patients) developed postoperative acute kidney injury (AKI). Higher age, body mass index (BMI), EuroScore II, creatinine, troponin, need for postoperative intra-aortic balloon implantation and lower left ventricular ejection fraction (LVEF) were associated with death. The presence of heart failure, cardiogenic shock, acute pulmonary edema, myocardial infarction and postoperative infection were also associated with mortality. Pre and postoperative CAT activity was related to the onset of AKI. The area under the curve of SOD activity at the 3 time points when adjusted for sex, age, BMI and LVEF was associated with 30-day mortality. Therefore, variables related to the oxidative status of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass may, in the future, constitute good prognostic biomarkers in this population.

Keywords: lipid hydroperoxide, glutathione peroxidase, catalase, superoxide dismutase, acute kidney injury, cardiopulmonary bypass.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são, atualmente, a principal causa de morte em todo o mundo, incluindo no Brasil, sendo desde a década de 60 a principal causa de morte em nosso país. Em 2019, no Brasil, a taxa de mortalidade padronizada por idade por 100 mil habitantes foi de 175,7 para as doenças cardiovasculares enquanto para neoplasias, que são a 2^a maior causa de morte, foi de 114,5¹. Estima-se que 17,9 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares em 2019, representando 32% de todas as mortes globais. Destes óbitos, 85% são devido às doenças isquêmicas do coração e aos acidentes vasculares cerebrais².

Em 2013, a Organização Mundial da Saúde organizou um plano global de ações visando reduzir as mortes prematuras de doenças não transmissíveis. Neste plano, dois objetivos focam diretamente na prevenção e controle de doenças cardiovasculares³, já sendo possível identificar redução da mortalidade por doenças cardiovasculares nos países desenvolvidos. No Brasil, também foi possível identificar redução da mortalidade por doenças cardiovasculares de 50% no período de 1990 a 2019⁴. No entanto, as doenças isquêmicas do coração ainda foram responsáveis por 12% dos óbitos no país em 2019⁵. Apesar da redução da mortalidade, essas doenças ainda representam grande problema de saúde, pois provocam elevada morbidade, piora da qualidade de vida e aumento dos gastos com a saúde.

As doenças isquêmicas do coração compreendem a angina estável, angina instável, infarto do miocárdio sem supra desnivelamento do segmento ST e infarto do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST. A fisiopatologia comum dessas doenças é a aterosclerose coronariana, que se caracteriza por processo inflamatório crônico, que acomete a camada íntima das artérias de médio e grande calibre, e que tem caráter multifatorial, sendo que doenças como o diabetes mellitus, a hipertensão arterial sistêmica, o tabagismo e a dislipidemia contribuem de maneira acentuada para seu surgimento⁶.

O infarto agudo do miocárdio diferencia-se das outras formas de doença coronariana, uma vez que nesse caso ocorre morte de miócitos. O diagnóstico é feito na presença de valor de troponina acima do percentil 99 do limite superior da referência⁷. O infarto do miocárdio com supra desnivelamento

do segmento ST merece destaque, pois cursa com complicações mais graves, como arritmias malignas, choque cardiogênico e insuficiência cardíaca⁸.

O tratamento da doença isquêmica do coração tem vários objetivos, como diminuição dos sintomas, diminuição da isquemia, prevenção do infarto agudo do miocárdio, prevenção da disfunção cardíaca e diminuição da mortalidade. O tratamento consiste em promover modificações no estilo de vida, objetivando melhor controle das comorbidades, que agravam a aterosclerose, e o tratamento medicamentoso, que envolve o uso de AAS, beta-bloqueadores, estatinas entre outros⁹.

Nos pacientes que permanecem sintomáticos a despeito do tratamento clínico otimizado, ou ainda naqueles em que há comprometimento proximal da artéria descendente anterior ou do tronco da artéria coronária esquerda, disfunção do ventrículo esquerdo e/ou envolvimento adicional de outros vasos epicárdicos, ocorre importante aumento da morbimortalidade devido à isquemia crônica que afeta o miocárdio ao longo do tempo. Nesses casos, a revascularização miocárdica ganha papel importante¹⁰.

Em linhas gerais existem duas estratégias para a revascularização do miocárdio: a intervenção coronariana percutânea, que se vale do uso de stents para restabelecer o fluxo sanguíneo, e a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) com o uso de enxertos arteriais e/ou venosos. Existem indicações específicas para cada método e sempre devem ser levados em consideração fatores relacionados ao paciente e suas preferências. A avaliação global do paciente, que leva em consideração comorbidades, risco operatório, anatomia coronariana e grau da isquemia, é imprescindível¹¹.

A intervenção coronariana percutânea primária é indicada para a revascularização nos casos de infarto agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST, preferencialmente em até 120 minutos a partir do diagnóstico¹⁰. Nos pacientes com doença isquêmica crônica, a intervenção percutânea tem seus melhores resultados nos pacientes com obstrução única superior a 50% do diâmetro do vaso (exceto tronco de artéria coronária esquerda) e acometimento de um ou dois vasos sem comprometimento proximal da artéria descendente anterior⁹.

Nenhuma das estratégias mencionadas acima é capaz de solucionar por completo a isquemia do músculo cardíaco, porém, a CRM aumenta as possibilidades de revascularização completa quando comparada à intervenção coronariana percutânea. Os pacientes que mais se beneficiam com o seu emprego são aqueles com lesões de 50% ou mais no tronco de artéria coronária esquerda, lesões tri-arteriais¹², diabéticos^{13,14}, e aqueles com função ventricular esquerda deprimida^{15,16}.

O principal benefício terapêutico e prognóstico da CRM se dá com o uso de enxertos arteriais, destacando-se as artérias torácicas internas, principalmente a torácica interna esquerda, por meio de anastomose para a artéria descendente anterior¹⁰. Os enxertos arteriais possuem maior patência se comparados com os de veia safena, e quando realizada uma revascularização total com enxertos arteriais, foi observada diminuição dos eventos cardiovasculares e óbitos a longo prazo¹⁷. Apesar das evidências científicas, a grande maioria dos serviços ainda não utilizam mais de um enxerto arterial¹⁸.

As primeiras CRMs foram realizadas na década de 1960 e, apesar de apresentar mortalidade cada vez menor, estando em torno de 3,2% em 30 dias atualmente¹⁹, ainda é um procedimento que apresenta elevada morbidade devido aos efeitos miocárdicos e sistêmicos induzidos pelo procedimento. Esses efeitos deletérios podem ser decorrentes do próprio ato cirúrgico em si, como também pela isquemia a que o coração é submetido e à lesão de reperfusão que ocorre ao final do procedimento.

A grande maioria das CRM é realizada com o auxílio da circulação extracorpórea (CEC). Basicamente, a CEC é composta por uma bomba que impulsiona o sangue através de uma artéria, sendo a aorta utilizada na maioria dos casos. O sangue do paciente chega para o circuito por meio de uma ou mais cânulas que drenam o sangue venoso para um reservatório específico. O sangue é então filtrado e oxigenado e em seguida devolvido para o paciente²⁰. Apesar do grande desenvolvimento pelo qual esse método vem passando, com novas bombas propulsoras e oxigenadores mais modernos, ainda existem complicações que afetam a morbimortalidade relacionada ao procedimento²¹.

A CEC expõe o organismo a várias condições extremas, o que leva a alterações metabólicas, hematológicas e circulatórias. Os principais fatores que explicam tais alterações são o contato do sangue com superfícies não endotelizadas, hipoperfusão tissular devido ao fluxo sanguíneo contínuo, hemólise, hipotermia, anticoagulação, isquemia e reperfusão tecidual²². Tais fatores contribuem para a resposta inflamatória sistêmica que, na maioria das vezes, é autolimitada e controlada pelo organismo no período pós-operatório. Em alguns casos, no entanto, a resposta inflamatória sistêmica pode levar à falência de múltiplos órgãos e sistemas²³, com destaque para a injúria renal aguda (IRA), que ocorre devido ao fluxo sanguíneo contínuo que os rins são submetidos durante a CEC, ocorrem um desbalanço da perfusão medular e cortical dos rins, causando isquemia corticomedular, devido a um aumento do consumo de oxigênio na medula²⁴.

A IRA está presente em cerca de 30% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Em resposta à diminuição da perfusão renal causada pelo fluxo sanguíneo contínuo da CEC, os rins priorizam a perfusão da porção cortical, importante na regulação das concentrações de eletrólitos e água, consequentemente a medula e a junção corticomedular se tornam mais suscetíveis a isquemia. Tal mecanismo auxilia na proteção contra o dano oxidativo, mas favorece a lesão renal isquêmica. Outros fatores favorecem a IRA por prejudicar ainda mais a oxigenação renal durante a cirurgia, entre eles: ativação do sistema nervoso simpático, liberação de catecolaminas e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona²⁵.

A presença de IRA no pós-operatório é um fator de risco importante, estando relacionada à maior mortalidade e pacientes do sexo feminino, com idade avançada, doença renal crônica prévia, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabéticos são os que possuem fator de risco adicional para desenvolverem IRA no pós-operatório. Além disso, sabe-se que, quando o paciente não possui doença renal prévia, o procedimento ocorre sem intercorrências e é mantida hemodinâmica adequada no pós-operatório, o risco de desenvolver IRA após cirurgia cardíaca é mínimo (< 2%)²⁶.

A investigação de fatores preditores de pior desfecho clínico pode abrir uma janela de oportunidade para a descoberta de potenciais estratégias de intervenção que atenuem o dano miocárdico e tecidual e, consequentemente, diminuam as complicações pós-operatórias e a mortalidade de pacientes submetidos à CRM. Nesse sentido, a dosagem de marcadores do estresse oxidativo e a atividade de enzimas antioxidantes podem constituir bons marcadores prognósticos, inclusive no que tange a relação destes marcadores como fator preditor de complicações como mortalidade e IRA no pós-operatório.

As condições ideais para a confecção das anastomoses dos enxertos com as artérias coronárias são estabelecidas por meio da parada cardíaca diastólica proporcionada pelo clampeamento aórtico transversal. Essa manobra bloqueia o fluxo coronariano com diminuição do fornecimento de oxigênio aos miócitos, alterando a atividade elétrica e cessando a atividade mecânica cardíaca. O tempo que o paciente é submetido a isquemia miocárdica, assim como o tempo total CEC são preditores de mortalidade e morbidade no pós-operatório imediato²⁷, no entanto não existe um consenso para qual seria os limites seguros desses tempos²⁸.

Durante a isquemia, o suprimento de oxigênio destinado à mitocôndria cessa, interrompendo o ciclo de Krebs. Assim, quase nenhuma energia é disponível a partir da fosforilação oxidativa, sendo que a geração de ATP passa a ser por via anaeróbica²⁹. Essa alteração é acompanhada por aumento de lactato citosólico e redução do pH intracelular. A redução na concentração celular de ATP interrompe a atividade de bombas ativas importantes na homeostase iônica, como a bomba de sódio e potássio e retículo sarcoplasmático cálcio ATPase, resultando em sobrecarga citosólica de Na⁺ e Ca²⁺, o que inviabiliza a repolarização celular, levando à disfunção contrátil^{30,31}. Adicionalmente, concentrações elevadas de Ca²⁺ no citosol ativam enzimas associadas à peroxidação lipídica, produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), disfunção de proteínas contráteis, perda da função celular e, em última instância, morte celular³².

Quando ocorre acúmulo dessas EROs desproporcional à capacidade antioxidante do organismo estamos diante de uma situação denominada estresse oxidativo. O excesso de espécies reativas, por si só, pode ocasionar arritmias, redução da função sistólica e alteração na permeabilidade da membrana dos miócitos^{33,34}.

Estes eventos são decorrentes, ao menos em parte, do aumento da formação de compostos denominados radicais hidroperóxidos, gerados ao final do metabolismo oxidativo das células. Os radicais hidroperóxidos são removidos das células por sistemas de enzimas com funções antioxidantes, geralmente presentes no miocárdio. Esses sistemas de enzimas com ação antioxidante são responsáveis pela limitação do acúmulo intracelular de espécies reativas durante o metabolismo normal, reduzindo o dano oxidativo sobre proteínas, lipídeos e DNA³⁵.

Apesar do desenvolvimento e melhoria constante das soluções utilizadas especificamente para preservação e proteção miocárdica durante a isquemia-reperfusão e da utilização de hipotermia, que também minimiza o dano cardíaco, essas estratégias não são suficientes para impedir todo o dano miocárdico isquêmico. Portanto, o paciente submetido à CRM é um paciente que se apresenta sob dano oxidativo de diferentes gravidades. Há evidências clínicas de que a CRM proporcione aumento do estresse oxidativo, provocando danos aos lipídeos³⁶, às proteínas^{37,38} e ao DNA³⁹.

Nesse sentido, os marcadores do estresse oxidativo e a atividade das enzimas antioxidantes podem constituir bons marcadores prognósticos nesses pacientes. A investigação de fatores preditores de pior desfecho clínico pode abrir uma janela de oportunidade para a descoberta de potenciais estratégias de intervenção que atenuem o dano miocárdico e tecidual e, conseqüentemente, diminuam as complicações pós-operatórias e a mortalidade de pacientes submetidos à CRM.

OBJETIVOS

Avaliar a associação entre variáveis relacionadas ao estresse oxidativo com óbito em 30 dias, injúria renal aguda (IRA) e desfechos combinados no pós-operatório dos pacientes submetidos a CRM com CEC e identificar possíveis marcadores prognósticos nesses pacientes.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Delineamento

Estudo prospectivo e observacional, aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP sob o número 2.425.102, realizado na Enfermaria de Cirurgia Cardíaca do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram incluídos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com uso de circulação extracorpórea, que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1) e concordaram em participar do estudo. Foram coletadas amostras de sangue (10 ml) no pré-operatório, no momento imediatamente anterior ao início da reperfusão natural do coração e no período de 12 horas do pós-operatório.

O tamanho amostral calculado foi de, no mínimo, 112 pacientes, e foi determinado por meio do programa GPower 3, utilizando estimativa para análise de medidas repetidas com avaliação de correlação entre os resultados com valor de $R=0,80$ entre as variáveis dependentes. Para o cálculo do tamanho amostral foi considerado tamanho de efeito de 25% entre os desfechos.

Variáveis clínicas e laboratoriais

Em relação ao perfil clínico, os dados foram obtidos a partir da anamnese e do exame físico na admissão hospitalar. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, raça, frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, peso e estatura.

Foram consideradas como desfechos clínicos no pós operatório: arritmias (fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular), choque cardiogênico (definido como pressão arterial sistólica menor que 90mmHg apesar da volemia adequada e uso de vasopressores, e sinais clínicos de hipoperfusão como sudorese, oligúria e confusão mental)⁴⁰, IRA (elevação da creatina sérica e/ou diminuição da diurese segundo critérios de *KDIGO* – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*)^{41,42} insuficiência cardíaca congestiva (congestão pulmonar clínica ou radiológica que necessite de diurético), edema agudo de pulmão (presença de dispneia aguda, associada com crepitações bilaterais em, pelo menos, 2/3 dos campos pulmonares), infecção (qualquer infecção

diagnosticada em até 30 dias no pós operatório), acidente vascular cerebral (AVC) (AVC de qualquer etiologia diagnosticado em até 30 dias no pós operatório), angina (precordialgia na vigência de tratamento medicamentoso adequado e/ou alterações isquêmicas agudas no ECG), infarto do miocárdio (elevação acima de nove vezes o limite superior da normalidade das enzimas cardíacas CPK, CK-MB e troponina), e óbito em 30 dias.

Quanto aos fatores de risco, foram investigados tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade e história familiar de doença aterosclerótica, definida como presença de familiares de primeiro grau com doença coronariana prematura (homens < 55 anos e mulheres < 65 anos). Foram definidos como tabagistas os pacientes que tinham o hábito de fumar, diariamente, não importando o número de cigarros fumados; foram classificados como diabéticos aqueles que, em exames prévios ou durante a internação, tiveram valores de glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl na avaliação pré-operatória, intra-hospitalar ou pacientes com diagnóstico prévio de diabetes mellitus ou em tratamento; hipertensão arterial foi considerada naqueles que apresentaram pressão arterial sistólica maior ou igual a 140mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90mmHg ou aqueles com diagnóstico prévio de HAS ou em tratamento; obesidade foi diagnosticada pela presença de índice de massa corpórea (IMC) maior que 30kg/m².

Na admissão hospitalar, foram coletados dados de exames laboratoriais realizados de rotina para pacientes submetidos à CRM: sódio, potássio, fósforo, magnésio, cálcio, ureia, creatinina, lactato, bicarbonato, CPK, CKMB, troponina, hemograma e PCR. Os dados referentes ao último exame de ecocardiograma realizado no período pré-operatório disponível no prontuário também foram registrados.

Foi analisado o uso domiciliar das seguintes classes de medicamentos: ácido acetilsalisílico (AAS), clopidogrel, heparina de baixo peso molecular, inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA), beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, antiarrítmicos, nitratos, inotrópicos positivos e diuréticos.

Variáveis relacionadas ao procedimento cirúrgico

O modelo de risco utilizado foi *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II* (EuroScore II)⁴³. Esse modelo vem sendo utilizado mundialmente desde sua primeira versão em 1999 para avaliar a mortalidade em 30 dias após cirurgia cardíaca. O modelo utiliza dados do paciente, como sexo, idade e comorbidades, e do tipo de cirurgia a que será submetido o paciente para o cálculo do risco. Adicionalmente, foram coletados os seguintes dados referentes à cirurgia: tempo cirúrgico total, tempo de circulação extracorpórea, tempo de anoxia, número de pontes realizadas, tipo de enxerto utilizado (arterial e/ou venoso), número de enxertos arteriais utilizados, necessidade de transfusão sanguínea, débito do dreno de mediastino no pós-operatório, tempo de intubação orotraqueal no pós-operatório e utilização de balão intra-aórtico (BiA).

Coleta e processamento do material biológico

As amostras de sangue que foram coletadas no pré-operatório (10 ml), no momento imediatamente anterior ao início da reperfusão natural do coração (10 ml) e no período de 12 horas de pós-operatório (10 ml) foram divididas em alíquotas, sendo 5 ml na forma de soro e 5 ml na forma de plasma. Para obtenção do soro, a amostra foi centrifugada em temperatura ambiente a 3000g durante 15 minutos. Para obtenção do plasma, o sangue foi transferido para tubo com anticoagulante EDTA e centrifugado a 3000g durante 15 minutos em centrífuga refrigerada a 4°C. Todas as alíquotas foram identificadas e armazenadas a -80°C até o momento das análises.

Atividade das enzimas antioxidantes

A análise das defesas antioxidantes foi realizada por meio da determinação das atividades séricas das enzimas glutathiona peroxidase, superóxido dismutase e catalase.

- Atividade da Glutathione Peroxidase (GPx): foi determinada em presença de peróxido de hidrogênio. A mistura da reação foi preparada com tampão fosfato de sódio, azida sódica, ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), glutathione reduzida e glutathione redutase. Por meio da oxidação do metileno-tetraidrofolato redutase (NADPH₂) a 340 nm na presença de glutathione redutase, a qual catalisa a redução da glutathione oxidada.
- Atividade da Superóxido Dismutase (SOD): foi determinada tendo como base a capacidade da enzima em inibir a redução de nitroblue-tetrazóico (NBT) por radicais superóxido gerados pela mistura hidroxilamina em meio alcalino (pH 10). A hidroxilamina gera fluxo de O₂⁻ do NBT para blue-formazana em temperatura ambiente. Quando a amostra é adicionada, a velocidade de redução do NBT é inibida, conforme a porcentagem de SOD presente na amostra.
- Atividade da Catalase (CAT): foi determinada em tampão fosfato pH 7,0, utilizando-se 0,5ml de amostra e peróxido de hidrogênio (30%). A leitura espectrofotométrica foi realizada a 240nm.

Avaliação do marcador do estresse oxidativo

A investigação do dano oxidativo aos lipídeos foi feita por meio da determinação da concentração de hidroperóxido de lipídeo (HL) no soro dos pacientes. Foi medida por meio da oxidação do sulfato ferroso amoniacal (Fe²⁺) mediada por hidroperóxido, com 100 µL da amostra e 900 µL de mistura reagente de sulfato ferroso (FeSO₄), 250 µM, ácido sulfúrico (H₂SO₄) 25 mM, xilenol orange 100 µM e butil-hidroxitolueno 4 mM em 90% (v/v) metanol.

Análise estatística

Os pacientes foram divididos entre aqueles que apresentaram ou não as complicações cardíacas. As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste do χ^2 . As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade; para as variáveis com distribuição normal, foram calculados os valores médios e os desvios

padrão dos grupos estudados e utilizado o teste t de Student para comparação entre os grupos. Para as variáveis de distribuição não normal foram calculados os valores da mediana e os quartis e foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparação entre os grupos. Foi utilizada a análise de regressão logística univariada para avaliar a associação entre os valores séricos das enzimas antioxidantes e do marcador do estresse oxidativo em três momentos distintos (pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório) e da área sob a curva (ASC) referente a estes momentos, presença de IRA no pós-operatório e os desfechos combinados, que incluem a presença no pós-operatório de arritmias, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca, edema agudo de pulmão, acidose metabólica, insuficiência renal aguda, angina, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e infecção. Também foi realizada a análise de regressão logística múltipla utilizando a ASCajustada para 4 modelos: 1) EuroScoreII; 2) sexo, idade, IMC, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; 3) valores séricos de troponina, creatinina e lactato no pós-operatório; 4) tempo de anoxia, tempo total de cirurgia e número de enxertos arteriais utilizados. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes.

RESULTADOS

Dos 132 pacientes selecionados para participarem do estudo, foram excluídos 13, sendo 1 por não concordar em assinar o TCLE e 12 por serem submetidos à CRM sem CEC, totalizando 119 pacientes incluídos (Figura 1). Destes, 27,7% eram do sexo feminino e 89,9% eram brancos. A idade média foi de 60,6 $\pm$ 9,06 anos, o peso médio foi de 76,0 $\pm$ 14,4 kg, a mediana da estatura foi 168 (162 – 173) cm, sendo a mediana do IMC de 27,0 (24,2 – 29,6) kg/m². O tempo médio de internação total foi de 17,0 (10,0– 22,0) dias, sendo 9,00 (3,0 – 15,0) dias de internação até o procedimento cirúrgico e 7,0 (7,0 – 8,0) dias de internação pós-operatória. A mediana do EuroScore II foi de 1,34 (0,90 – 2,00) %.

Dos pacientes incluídos no estudo 31,9% eram tabagistas, 72,2% possuíam hipertensão arterial sistêmica, 42,8% diabetes mellitus, 68,9% dislipidemia, 22,6% eram obesos e 49,5% apresentavam doença renal crônica (DRC)⁴⁴. O diagnóstico na admissão no hospital foi de doença aterosclerótica do coração (DAC) estável em 47,1% dos pacientes, angina instável em 16,9%, infarto agudo do miocárdio (IAM) com supra desnivelamento do segmento ST em 13,4% e IAM sem supra desnivelamento do segmento ST em 22,6%. A frequência cardíaca na admissão foi de 72,8 $\pm$ 14,4 batimentos por minuto e a pressão arterial (PA) sistólica foi de 130 (120 – 150) mmHg e a PA diastólica 80,0 (70,0 – 90,0) mmHg.

Os pacientes faziam uso de antiagregantes em 64,7% dos casos, inibidores da enzima conversora de angiotensina em 34,4%, beta-bloqueadores em 58,8%, bloqueadores de receptores da angiotensina II em 28,5%, bloqueador do canal de cálcio em 8,4%, estatinas em 65,5%, furosemida em 8,4%, espironolactona em 5,0%, digoxina em 0,84%, trimetazidina em 14,2% e nitrato em 27,7%. A história familiar positiva para DAC estava presente em 45,3% dos pacientes.

Os exames laboratoriais no pré-operatórios podem ser encontrados na tabela 1.

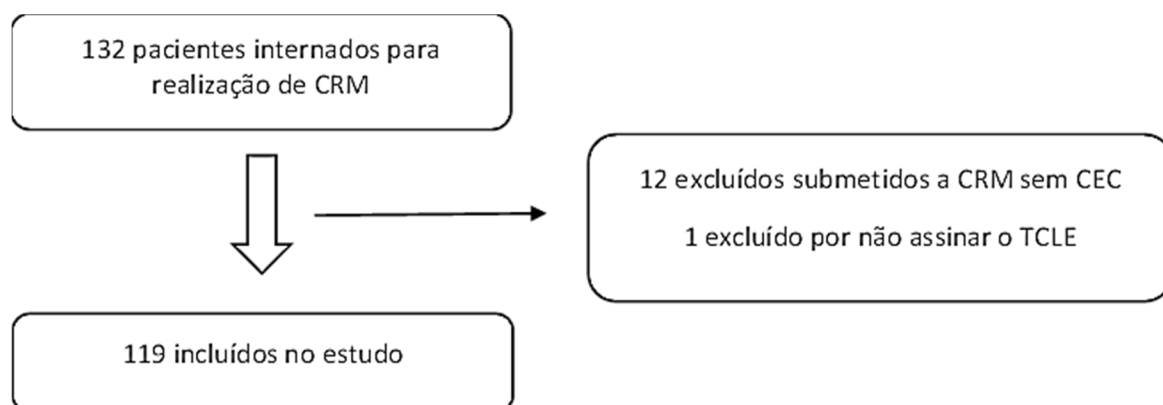


Figura 1. Pacientes incluídos no estudo

Tabela 1. Valores dos exames laboratoriais pré-operatórios de todos os pacientes incluídos no estudo

Variável	Valores
Hemoglobina (mg/dl)	13,6 ±1,52
Hematócrito (%)	40,9 ±4,50
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	241 ±67,5
Leucócitos (x10 ³ /mm ³)	6,70 (5,50 – 7,90)
Sódio (mmol/l)	138 ±3,18
Potássio (mmol/l)	4,40 ±0,41
Cálcio (mg/dl)	9,50 (9,20 – 9,90)
Magnésio (mg/dl)	2,00 ±0,23
Fósforo (mg/dl)	3,89 ±0,69
Uréia (mg/dl)	34,0 (29,0 – 44,0)
Creatinina (mg/dl)	0,90 (0,80 – 1,10)
Lactato (mmol/l)	1,50 (1,20 – 1,82)
Bicarbonato (mmol/l)	24,24 ±2,61
Proteína C reativa (mg/dl)	0,50 (0,50 – 0,90)
CPK (U/l)	63,5 (43 – 92)
CKMB (U/l)	20,0 (13,0 – 30,2)
Troponina (ug/l)	0,01 (0,01 – 0,01)

CPK: creatinofosfoquinase; CKMB: creatinofosfoquinase fração MB

A mortalidade em 30 dias em nosso estudo foi de 10,08%. Quando comparados os pacientes que evoluíram para óbito em até 30 dias após a cirurgia com os pacientes que não evoluíram para óbito, observamos que os que morreram apresentaram maior idade, maior IMC, maior EuroScoreII, maiores valores de

creatinina e troponina pós-operatórias, maior massa do VE e menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) ao ecocardiograma. Adicionalmente o implante de balão intra-aórtico no pós-operatório também foi maior no grupo que foi a óbito (tabela 2). O tempo cirúrgico total, o tempo de circulação extracorpórea e o tempo de anóxia não diferiram entre estes pacientes (tabela 3). A presença de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, edema agudo de pulmão, infarto do miocárdio e infecção no pós-operatório foi maior entre os que morreram do que entre os que sobreviveram. (tabela 4).

Tabela 2. Relação entre mortalidade em 30 dias, desfechos combinados e variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas

Variável	Óbitos (n = 12)	Não óbitos (n = 107)	Valor p	Desfechos Combinados (n=74)	Valor p
Idade (anos)	66,5 ±8,26	59,9 ±8,94	0,016 ^{\$}	61,7 ±9,16	0,093 ^{\$}
Sexo feminino (%)	41,66	26,16	0,425*	51,51	0,202*
Altura (cm)	162 (155 – 168)	168 (162 – 173)	0,080 [#]	169 (162 – 174)	0,182 [#]
Peso (kg)	81,5 (71,5 – 93,0)	73,0 (65,0 – 84,0)	0,075 [#]	76,0 (67,7 – 84,2)	0,153 [#]
IMC (kg/m ²)	30,5 (27,7 – 34,3)	26,5 (23,7 – 29,4)	0,002 [#]	27,0 (24,2 – 29,9)	0,584 [#]
Tabagismo (%)	16,66	33,64	0,384*	35,13	0,448*
HAS (%)	83,33	71,02	0,574*	81,08	0,011 *
DM (%)	33,33	43,92	0,692*	44,59	0,764*
Dislipidemia (%)	75,00	68,22	0,879*	67,56	0,841*
DRC (%)	66,66	47,66	0,345*	56,75	0,069*
História familiar de DAC (%)	41,66	45,79	0,973*	48,64	0,466*
EuroScore II (%)	2,85 (1,43 – 4,30)	1,30 (0,80 – 1,90)	0,002 [#]	1,50 (0,95 – 2,25)	0,026 [#]
NYHA (%)	I e II	58,33	0,196*	72,97	0,238*
	III e IV	41,66		27,02	
Diagnóstico na admissão (%)	DAC estável	50,00	0,464*	50,00	0,824*
	Angina instável	16,66		16,21	
	IAM com supra ST	25,00		13,51	
	IAM sem supra ST	8,33		20,27	
Dias de internação total	19,0 (13,7 – 30,5)	17,0 (10,0 – 22,0)	0,206 [#]	19,0 (10,0 – 26,0)	0,097 [#]
Dias de internação até a cirurgia	9,0 (4,0 – 24,7)	9,0 (3,0 – 15,0)	0,264 [#]	8,5 (3,0 – 18,0)	0,392 [#]
Dias de internação após cirurgia	5,5 (2,0 – 14,2)	7,0 (7,0 – 8,0)	0,098 [#]	7,0 (7,0 – 9,2)	0,066 [#]
Creatinina pré-operatória (mg/dl)	1,10 (0,72 – 1,65)	0,90 (0,80 – 1,00)	0,157 [#]	0,95 (0,80 – 1,10)	0,010 [#]
Creatinina pós-operatória (mg/dl)	1,35 (0,92 – 2,45)	0,90 (0,70 – 1,20)	0,020 [#]	1,05 (0,87 – 1,40)	<0,001 [#]
Lactato pré-operatório (mmol/l)	1,60 (1,10 – 1,90)	1,50 (1,20 – 1,80)	0,611 [#]	1,50 (1,20 – 1,90)	0,543 [#]
Lactato pós-operatório (mmol/l)	2,75 (1,52 – 8,62)	2,00 (1,50 – 2,50)	0,057 [#]	2,10 (1,50 – 2,80)	0,178 [#]
Troponina pré-operatória (ug/l)	0,01 (0,01 – 0,10)	0,01 (0,01 – 0,01)	0,489 [#]	0,01 (0,01 – 0,01)	0,288 [#]
Troponina pós-operatória (ug/l)	2,85 (0,90 – 14,11)	0,85 (0,45 – 2,22)	0,019 [#]	0,94 (0,52 – 3,02)	0,182 [#]
PCR pré-operatório (mg/dl)	0,50 (0,50 – 3,10)	0,50 (0,50 – 0,90)	0,417 [#]	0,50 (0,50 – 0,80)	0,583 [#]
PCR pós-operatório (mg/dl)	19,85 (7,25 – 23,35)	19,30 (13,65 – 22,05)	0,750 [#]	19,70 (12,15 – 22,37)	0,771 [#]
Fração de ejeção (%)	57,0 (46,5 – 63,5)	66,0 (56,0 – 71,0)	0,040 [#]	66,0 (56,7 – 70,0)	0,895 [#]
Massa do VE (g)	213 (192 – 231)	169 (142 – 217)	0,008 [#]	181 (158 – 220)	0,011 [#]
Implante de BIA (%)	Pré-operatório	16,66	0,131*	5,40	0,713*
	Intraoperatório	8,33	0,701*	4,05	0,444*
	Pós-operatório	16,66	0,002 *	2,70	0,706*

IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DRC: doença renal crônica; DAC: doença aterosclerótica coronariana; NYHA: classificação funcional da New York Heart Association; BIA: balão intra aórtico; VE: ventrículo esquerdo; valor de p: teste t de Student (\$), Mann-Whitney (#) ou qui-quadrado (*).

Tabela 3. Relação entre mortalidade em 30 dias, desfechos combinados e dados referentes ao procedimento cirúrgico

Variável	Óbitos (n = 12)	Não óbitos (n = 107)	Valor p	Desfechos Combinados (n=74)	Valor p
Tempo de cirurgia (minutos)	324 ± 51,4	322 ± 56,1	0,881 ^{\$}	322 ± 53,5	0,927 ^{\$}
Tempo de CEC (minutos)	105 (86,2 – 132,5)	100 (80,0 – 115,0)	0,330 [#]	100 (85,0 – 116,2)	0,125 [#]
Tempo de anóxia (minutos)	62,0 ± 15,2	62,7 ± 20,8	0,899 ^{\$}	63,0 ± 18,8	0,816 ^{\$}
Número de enxertos (%)	1	0,00	0,610*	5,40	0,403*
	2	33,33		24,32	
	3	58,33		52,70	
	4	8,33		17,56	
	5	0,00		0,00	
Enxertos arteriais (%)	0	8,33	0,115*	4,05	0,060*
	1	83,33		67,56	
	2	8,33		27,02	
	3	0,00		4,05	
Débito dreno mediastino (ml)	375 (275 – 600)	400 (250 – 500)	0,572 [#]	400 (250 – 522)	0,431 [#]
Tempo de IOT no pós-operatório (horas)	15,0 (1,2 – 20,5)	9,0 (6,0 – 18,0)	0,764 [#]	10,2 (6,0 – 19,2)	0,069 [#]
Concentrado de hemácias recebidos (unidades)	3,00 (2,00 – 5,00)	3,00 (2,00 – 4,00)	0,251 [#]	3,00 (2,00 – 4,00)	0,864 [#]

CEC: circulação extracorpórea; IOT: intubação orotraqueal; valor de p: teste t de Student (\$), Mann-Whitney (#) ou qui-quadrado (*).

Tabela 4. Relação entre mortalidade em 30 dias e complicações pós-operatórias

Variável	Óbitos (n = 12)	Não óbitos (n = 107)	Valor p*
Arritmias (%)	50,0	40,2	0,730
Choque cardiogênico (%)	50,0	2,80	<0,001
Insuficiência Cardíaca (%)	58,3	2,80	<0,001
Edema agudo de pulmão (%)	16,7	0,0	0,002
Injúria Renal Aguda (%)	50,0	20,6	0,055
Infarto Agudo do Miocárdio (%)	25,0	0,0	<0,001
Acidente Vascular Cerebral (%)	8,33	0,94	0,484
Infecção (%)	50,0	15,9	0,014

* qui-quadrado

Podemos observar o comportamento inverso do hidróperóxido de lipídeo e da atividade das enzimas antioxidantes, conforme ilustrado na figura 2. Houve aumento da concentração de hidróperóxido de lipídeo no intraoperatório acompanhado de queda da atividade das enzimas antioxidantes. No pós-operatório, observamos queda hidróperóxido de lipídeo e aumento das enzimas antioxidantes, atingindo valores semelhantes ao pré-operatório. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa na concentração sérica do marcador do dano oxidativo aos lipídeos e das atividades das enzimas antioxidantes quando comparado cada período de maneira isolada e nem quando calculada a área sob a curva (tabela 5).

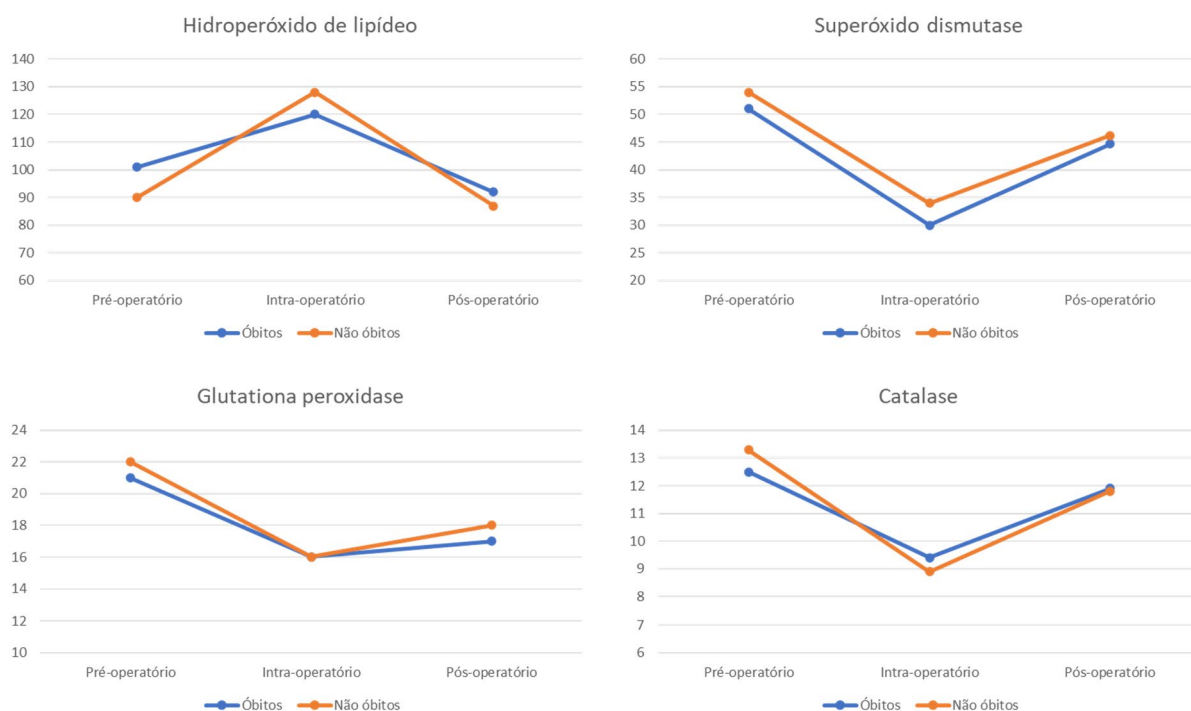


Figura 2. Comportamento do marcador de dano oxidativo e atividade das enzimas antioxidantes nos períodos pré, intra e pós-operatório

Tabela 5. Relação entre mortalidade em 30 dias, desfechos combinados e marcador do estresse oxidativo e atividade das enzimas antioxidantes no pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório e área sob a curva

	Variável	Óbitos (n = 12)	Não óbitos (n = 107)	Valor p	Desfechos combinados (n= 74)	Valor p
HL	Pré-operatório	101 (81,5 – 110,2)	90 (82,6 – 106,5)	0,751#	93 (82,5 – 106,7)	0,628#
	Intraoperatório	120 ± 15,67	128 ± 20,19	0,198\$	127 ± 19,25	0,465\$
	Pós-operatório	92 (87,2 – 96,6)	87 (82,0 – 101,0)	0,602#	87 (80,3 – 97,5)	0,322#
	ASC	213,13 ± 20,33	219,58 ± 24,88	0,388\$	218,64 ± 25,30	0,867\$
CAT	Pré-operatório	12,5 ± 2,31	13,3 ± 2,3	0,219\$	13 ± 2,34	0,085\$
	Intraoperatório	9,4 ± 2,51	8,9 ± 2,16	0,506\$	9,2 ± 2,13	0,105\$
	Pós-operatório	11,9 ± 2,56	11,8 ± 2,49	0,882\$	12 ± 2,45	0,211\$
	ASC	21,68 ± 2,60	21,50 ± 3,14	0,848\$	21,69 ± 3,33	0,441\$
SOD	Pré-operatório	51 (49,5 – 56,5)	54 (52,8 – 57,2)	0,084#	54 (51,7 – 56,2)	0,156#
	Intraoperatório	30 (24,1 – 37,4)	34 (26,8 – 41,2)	0,199#	31 (26,7 – 39,2)	0,042#
	Pós-operatório	44,7 ± 7,48	46,2 ± 6,23	0,452\$	46 ± 5,92	0,951\$
	ASC	80,59 (74,46 – 86,61)	84,95 (78,02 – 91,42)	0,120#	83,3 (76,84 – 89,74)	0,049#
GPx	Pré-operatório	21 (20,0 – 23,6)	22 (20,8 – 24,4)	0,137#	21 (20,3 – 24,1)	0,143#
	Intraoperatório	16 (14,5 – 17,7)	16 (14,3 – 18,9)	0,727#	16,7 (14,3 – 19,3)	0,516#
	Pós-operatório	17 (15,7 – 20,5)	18 (15,7 – 20,2)	0,834#	18,1 (15,5 – 20,4)	0,982#
	ASC	36,19 (34,04 – 38,52)	37,20 (34,31 – 41,22)	0,419#	37,4 (33,8 – 41,3)	0,889#

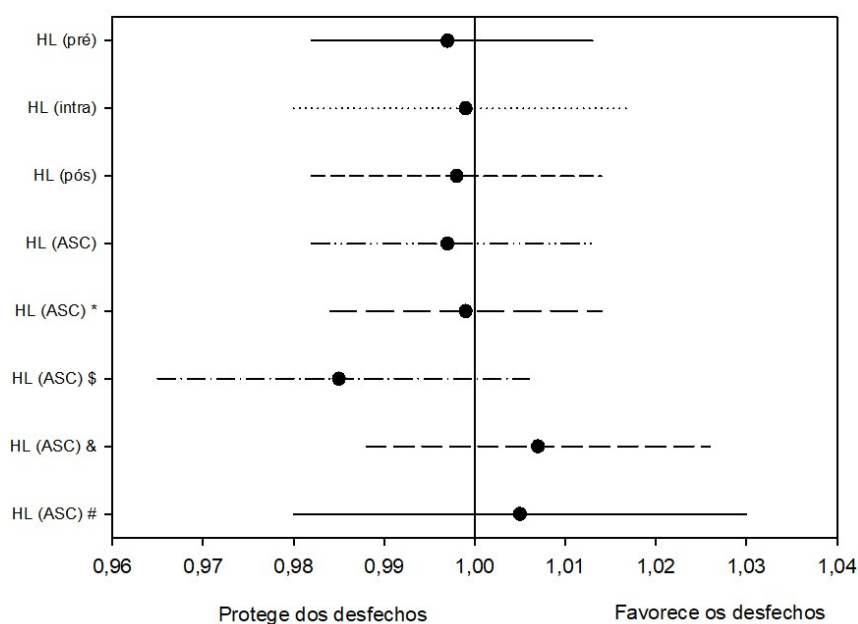
HL: hidroperóxido de lipídeo, nmol/mL; CAT: catalase, μ mol/mL; SOD: superóxido dismutase, nmol/mL; GPx: glutathiona peroxidase, nmol/mL; ASC: área sob a curva; valor de p: teste t de Student (\$) ou Mann-Whitney (#)..

Ao realizarmos a análise de variância de uma via, podemos comprovar a presença do estresse oxidativo, através do comportamento do marcador de dano oxidativo e atividade das enzimas antioxidantes nos períodos pré, intra e pós-operatório (tabela 6).

Tabela 6. Comportamento do marcador de dano oxidativo e atividade das enzimas antioxidantes nos períodos pré, intra e pós-operatório

Variável	Pré-operatório	Intraoperatório	Pós-operatório	Valor p
HL	90,4 82,5 – 106,7)	131 113,4 – 141,5)	88,6 (82,5 – 99,6)	<0,001
CAT	13,2 (2,2 – 0,2)	9 (2,1 – 0,2)	11,8 (2,4 – 0,2)	<0,001
SOD	54,5 (52,2 – 57,2)	34,1 (26,8 – 41,1)	45,8 (41,4 – 49,9)	<0,001
GPx	22,1 (20,7 – 24,4)	16,7 (14,3 – 18,9)	18,2 (15,7 – 20,2)	<0,001

Ao realizarmos a regressão logística com o HL (figura 3), CAT (figura 4) e GPx (figura 5) para avaliar a associação entre os valores séricos nos três momentos distintos (pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório) e da ASC referente a estes momentos e os desfechos combinados, não observamos diferença estatisticamente significativa. Mesmo quando realizado o ajuste da ASC pelo EuroScoreII, pelo sexo, idade, IMC e FE, pelos valores séricos de troponina, creatinina e lactato no pós-operatório, e pelo tempo de anoxia, tempo total de cirurgia e número de enxertos arteriais utilizados, não observamos diferenças estatisticamente significantes.



HL: hidroperóxido de lipídeo; *: ajustado com sexo, idade, IMC e FE; \$: ajustado com EuroScore
 &: ajustado com troponina, creatinina e lactato (pós operatórios);
 #: ajustado com tempo de anóxia, tempo total de cirurgia e número de enxertos arteriais

Figura 3. HL e desfechos combinados. Odds ratio + intervalo de confiança 95%

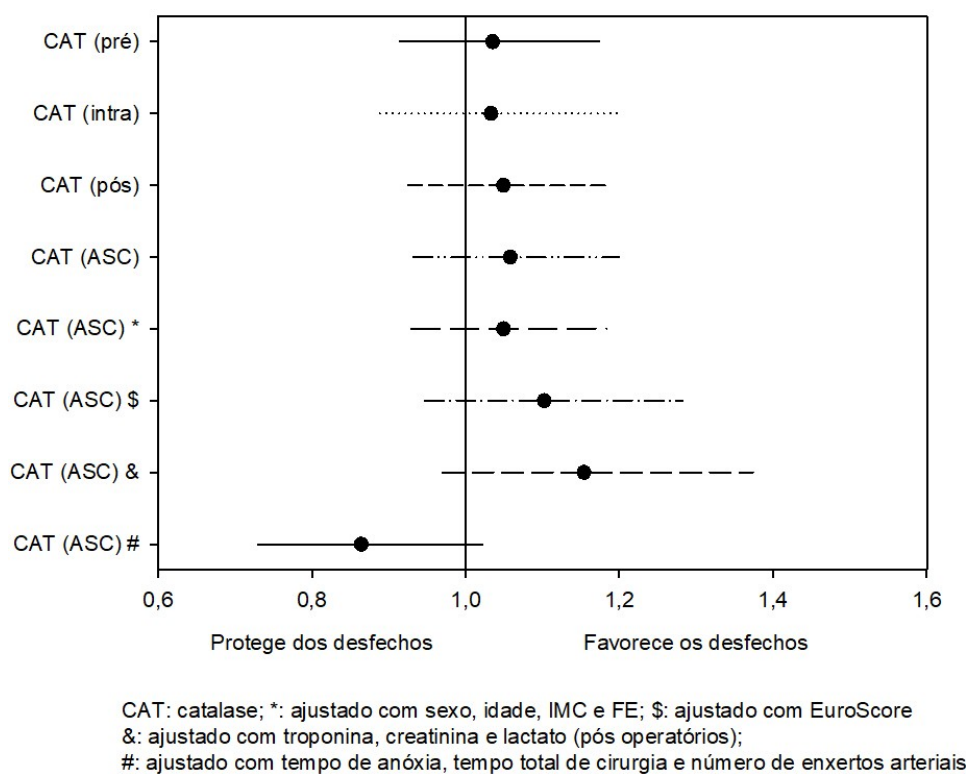


Figura 4. CAT e desfechos combinados. Odds ratio + intervalo de confiança 95%

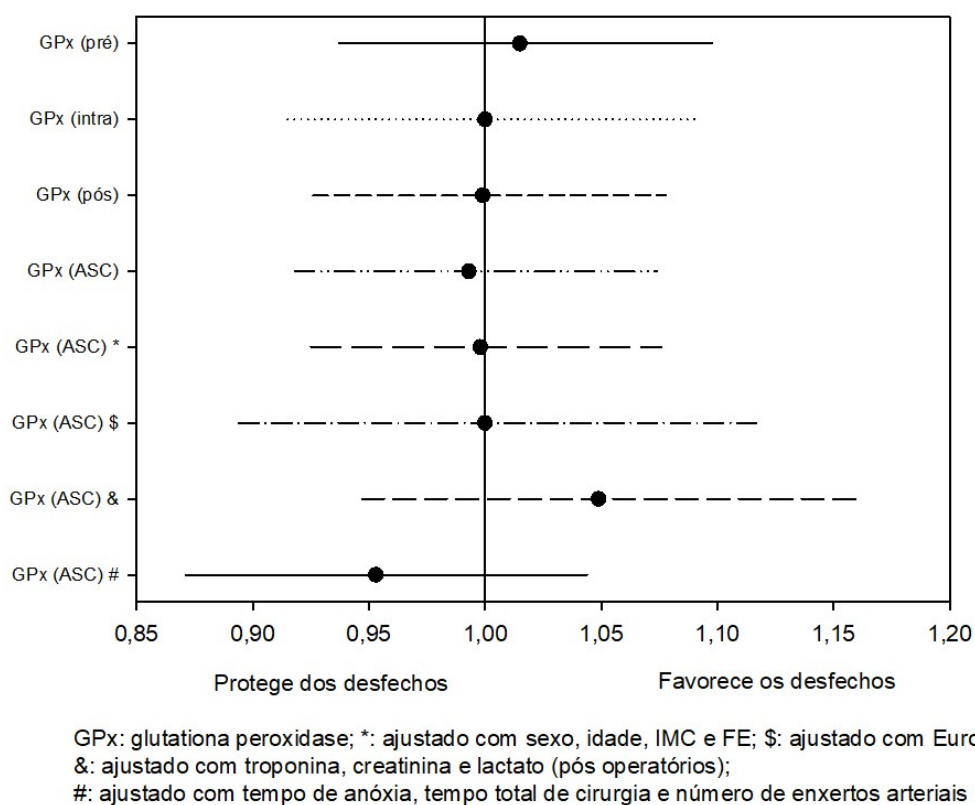


Figura 5. GPx e desfechos combinados. Odds ratio + intervalo de confiança 95%

Na regressão logística para avaliar a associação da SOD (figura 6) com os desfechos combinados, utilizando os mesmos parâmetros das análises anteriores, podemos observar a presença de diferença estatisticamente significativa para as concentrações no pré, intra e pós operatório, assim como para a ASC, ASC com ajuste para sexo, idade, IMC e FE e ASC com ajustado com os valores pós operatórios de troponina, creatinina e lactato.

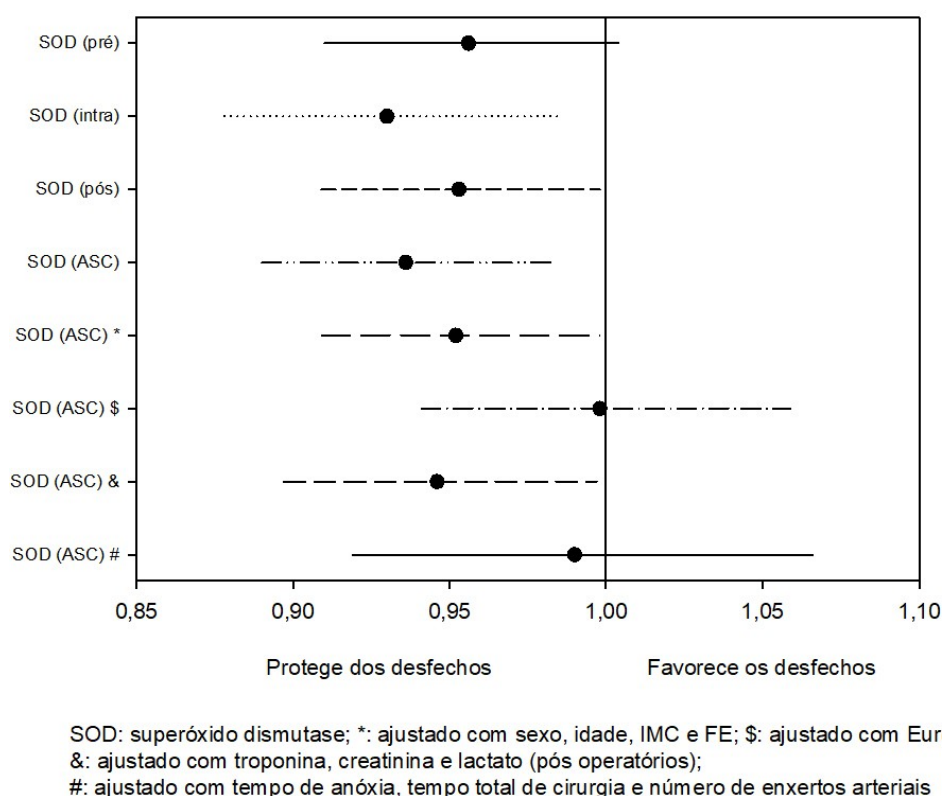


Figura 6. SOD e desfechos combinados. Odds ratio + intervalo de confiança 95%

Na regressão logística com o HL (figura 7), GPx (figura 8) e SOD (figura 9) para avaliar a associação entre os valores séricos nos três momentos distintos (pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório) e da ASC referente a estes momentos e a presença de IRA no pós-operatório, não observamos diferença estatisticamente significativa. Mesmo quando realizado o ajuste da ASC pelo EuroScoreII, pelo sexo, idade, IMC e FE, pelos valores séricos de troponina, creatinina e lactato no pós-operatório, e pelo tempo de anoxia, tempo total de cirurgia e número de enxertos arteriais utilizados, não observamos diferenças estatisticamente significantes.

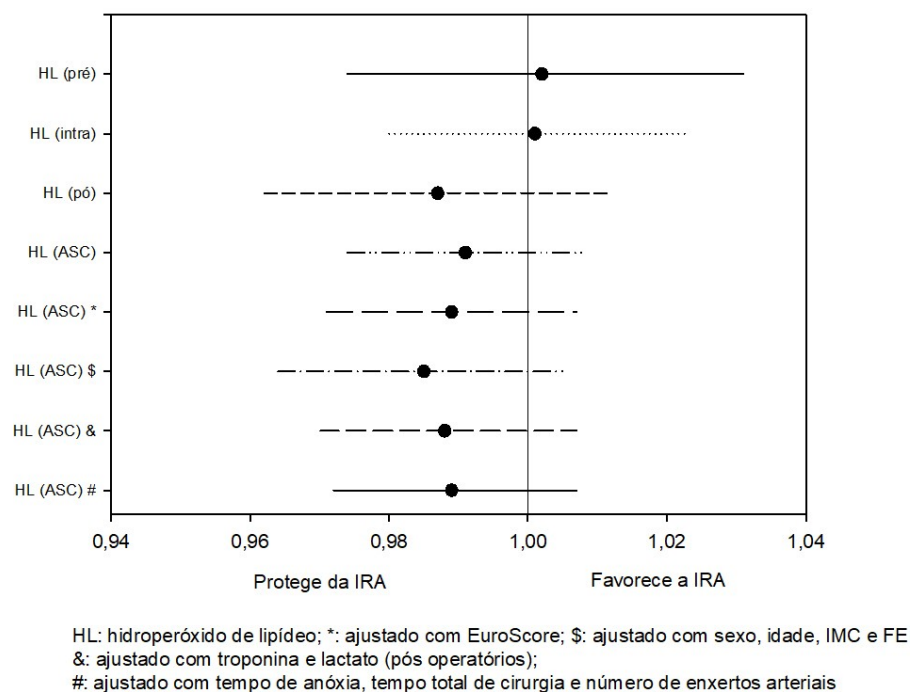


Figura 7. HL e IRA. Odds ratio + intervalo de confiança 95%

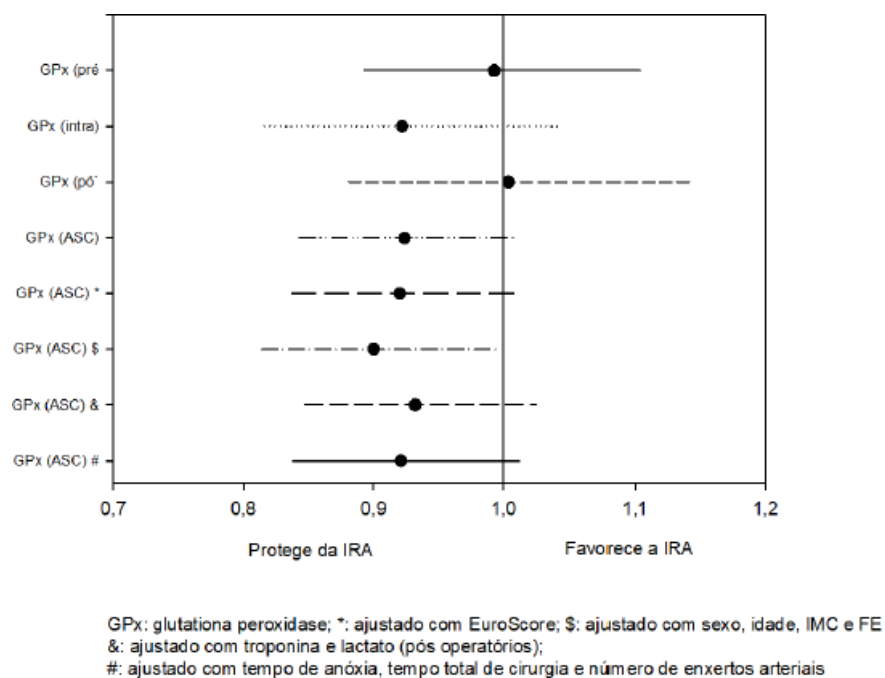


Figura 8. GPx e IRA. Odds ratio + Intervalo de confiança 95%

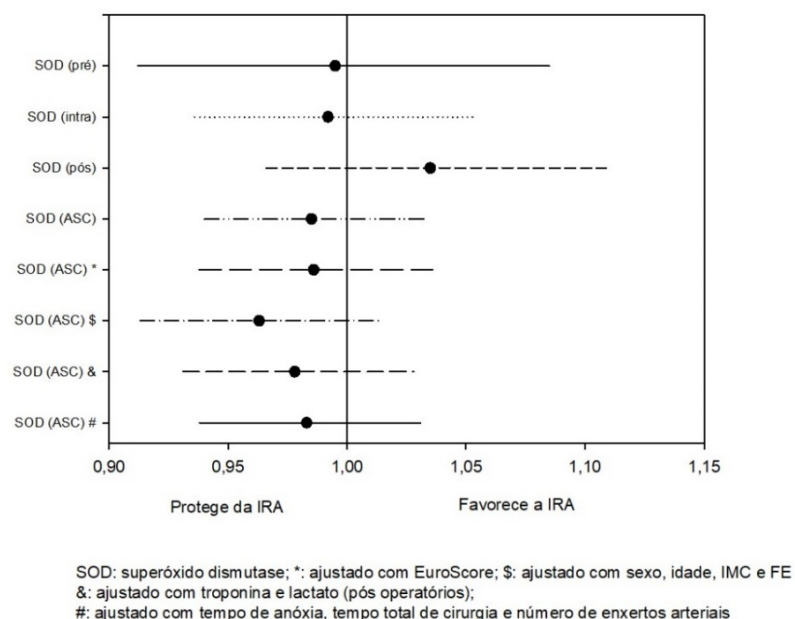


Figura 9. SOD e IRA. Odds ratio + Intervalo de confiança 95%

Na regressão logística para avaliar a associação da CAT (figura 10) com a IRA, utilizando os mesmos parâmetros das análises anteriores, podemos observar a presença de diferença estatisticamente significativa para a CAT no pré-operatório e no pós-operatório.

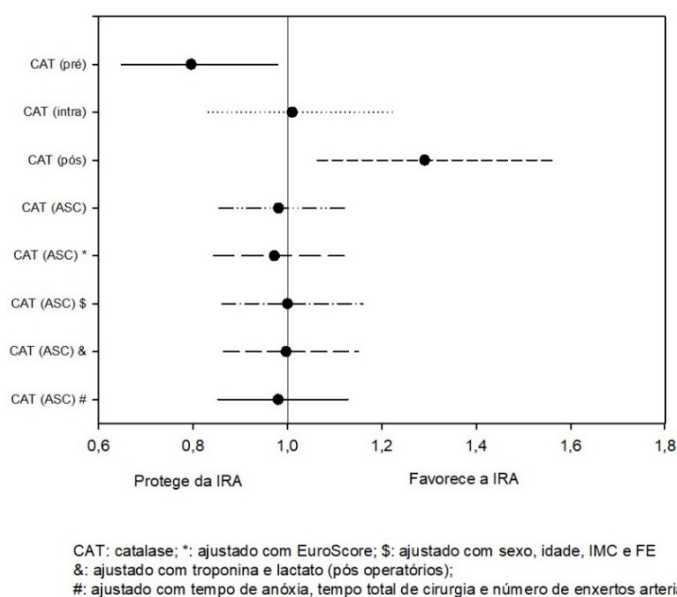


Figura 10. CAT e IRA. Odds ratio + Intervalo de confiança 95%

DISCUSSÃO

No nosso estudo, tivemos como objetivo principal avaliar, nos pacientes submetidos a CRM com CEC, a associação das variáveis relacionadas ao estresse oxidativo com óbito em 30 dias e IRA no pós-operatório. Diferentemente do que esperávamos, não encontramos diferença estatisticamente significativa na concentração sérica do marcador do dano oxidativo aos lipídeos e das atividades das enzimas antioxidantes com o óbito em 30 dias. No entanto, ao realizarmos regressão logística univariada, encontramos diferença estatisticamente significativa para a ASC da SOD e mortalidade em 30 dias, com ajuste para sexo, idade, IMC e FE, e para a CAT e IRA, no pré-operatório e no pós-operatório.

Como já observado em outros estudos, é esperado que pacientes com IMC mais elevados apresentem mortalidade maior no pós-operatório de cirurgia cardíaca⁴⁵. A obesidade se relaciona com estado inflamatório crônico, uma vez que causa hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos, gerando diminuição da perfusão e hipóxia nessas células. Com isso há infiltração de macrófagos no tecido adiposo e produção exacerbada de mediadores pró inflamatórios, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6)⁴⁶. A IL-6 estimula a produção de proteína C reativa (PCR) pelos hepatócitos, caracterizando o estado inflamatório⁴⁷. Além disso, a obesidade também diminui a produção de adiponectina pelos adipócitos⁴⁸. A adiponectina possui propriedades anti-inflamatórias, reduz o risco de aterosclerose⁴⁹, aumenta a sensibilidade do organismo à insulina e aumenta a produção local de óxido nítrico, gerando vasoproteção⁵⁰ e diminuindo o estresse oxidativo⁵¹. Sendo assim, o aumento da produção de IL-6 e TNF- α e a diminuição da produção de adiponectina levam a estado inflamatório sistêmico crônico, que é fator de risco importante para o desenvolvimento de doenças como DAC, DM, HAS, câncer e síndrome metabólica, além de se relacionar com piores prognósticos, levando a maior mortalidade, inclusive em pacientes que sofreram IAM com idade inferior a 50 anos⁵².

Outro achado do nosso estudo, que já está bem estabelecido na literatura, é mortalidade maior nos pacientes com FE reduzida submetidos a CRM⁵³. Apesar do estudo STICHES ter mostrado superioridade da CRM sobre a intervenção percutânea nesses pacientes, é um desafio para os cirurgiões, uma vez que esses pacientes têm risco maior de complicações perioperatórias⁵⁴, como arritmias

ventriculares, choque cardiogênico e “stone heart syndrome”, caracterizada por uma contratura irreversível do miocárdio devido a isquemia, causando diminuição do volume ventricular⁵⁵. Isso se dá porque esses pacientes possuem corações com grandes áreas de fibrose, que leva a desarranjo dos feixes de condução, com disfunção na condução transversal e sem alterações significativas na condução longitudinal. Assim, os impulsos elétricos se propagam com velocidades diferentes, causando arritmias reentrantes⁵⁶. Adicionalmente, o miocárdio doente está mais sujeito a lesões de reperfusão. A lesão miocárdica de reperfusão pode ocorrer de duas formas: 1) por meio de contração descontrolada dependente de Ca^{2+} , uma vez que ocorre acúmulo de Ca^{2+} no citosol pela mudança de funcionamento do trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ durante a isquemia; 2) por meio do estado de rigor dos cardiomiócitos devido à baixa concentração de ATP nas mitocôndrias durante este período⁵⁷.

Maior massa do VE também se associou ao óbito em nosso estudo. A hipertrofia miocárdica piora a função diastólica do VE pelo aumento da rigidez e atraso do relaxamento, por alteração da vasculatura coronária intramiocárdica e por aumento a resistência coronariana, que gera anormalidades no fluxo sanguíneo e piora da perfusão subendocárdica. A demanda de oxigênio nos cardiomiócitos desses pacientes também é aumentada devido ao maior estresse de parede. Esses fatores contribuem para que durante a CRM haja menor eficiência da solução de preservação miocárdica, aumentando o risco de disfunções ventriculares e arritmias⁵⁸.

Valores elevados de troponina no pós-operatório de cirurgia cardíaca são esperados em praticamente todas as cirurgias, uma vez que o próprio trauma cirúrgico causará seu aumento⁵⁹. A dificuldade em utilizar esse marcador no pós-operatório está em encontrar um valor de corte adequado. A 4ª definição universal de infarto do miocárdio⁶⁰ sugere que valores acima de 10 vezes o limite superior da troponina nas primeiras 48 horas de pós-operatório são sugestivos de novo evento isquêmico, entretanto o consórcio de pesquisa acadêmica 2⁶¹ definiu como sendo 70 vezes esse valor. No nosso estudo, observamos que os valores de troponina no pós-operatório foram cerca de 285 vezes maiores que o valor de referência e que esse biomarcador se associou com a mortalidade, o que vai de encontro com a literatura atual, mostrando que valores acima de 218 vezes o limite

superior no primeiro pós-operatório se relacionou com mortalidade em 30 dias⁶². Novos eventos isquêmicos no pós-operatório se relacionam com mortalidade, conforme observado em nosso estudo, e podem ocorrer desde devido a proteção miocárdica ineficaz, lesão durante a reperfusão, trombose dos enxertos, assim como serem secundários a problemas técnicos, como lesões nos enxertos durante a dissecação, lesões no endotélio das coronárias durante a manipulação e erros durante a anastomose que podem levar a estenoses no local.

Outro achado de nosso estudo foi maior mortalidade nos pacientes que utilizaram o BiA no pós-operatório. O BiA está indicado para aqueles pacientes que desenvolvem choque cardiogênico refratário ao uso de inotrópico no pós-operatório. Provavelmente, a maior mortalidade com o uso de BiA se deveu ao fato de que esses pacientes já se encontravam em situação mais grave. Consonante com esse achado, os pacientes que desenvolveram choque cardiogênico no pós-operatório tiveram maior mortalidade, assim como já mostrado na literatura⁶³. Estudos mostram que não existe diferença de mortalidade com uso do BiA no pré ou intraoperatório⁶⁴, mas que o uso de suporte circulatório mecânico, como a terapia de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e a assistência ventricular, nesses pacientes com choque refratário diminuiu a mortalidade⁶⁵.

Tempo maior de anoxia durante a CEC é fator preditor de mortalidade e morbidade⁶⁶ devido à resposta inflamatória gerada pela própria CEC, pela parada cardíaca induzida pela cardioplegia e pelo dano miocárdico causado pelo procedimento⁶⁷. Os tempos seguros de anoxia, que se relacionam com menor mortalidade, podem variar de 72 a 150 minutos e de CEC de 166 e 240 minutos^{68,69}. No nosso estudo não encontramos relação entre esses tempos e a mortalidade, no entanto, nossos tempos ficaram abaixo dos tempos considerados seguros pela literatura.

Durante a reperfusão, a geração de EROs nas mitocôndrias encontra-se exacerbada, levando a desbalanço entre a produção dessas espécies e a capacidade antioxidante do organismo, levando a estado denominado estresse oxidativo. Já está bem estabelecido que a cirurgia cardíaca com o uso de circulação extracorpórea leva a aumento do estresse oxidativo, causando danos às proteínas, aos lipídeos e ao DNA, impactando no pós-operatório desses pacientes⁷⁰.

Dias et al⁷¹ avaliou a concentração sérica de malondialdeído (MDA), gerado pela peroxidação lipídica, no momento da indução anestésica, quatro minutos após a reperfusão miocárdica e quatro minutos após a finalização da CEC e mostrou que existe aumento do MDA, com tendência a diminuição após o término da CEC. Hadjinikolaou et al⁷² avaliou a concentração plasmática de HL e a capacidade antioxidante total do plasma (CATP) no pré-operatório, uma, seis, vinte quatro e setenta e duas horas depois da saída da CEC. Observou que houve um pico de HL na primeira hora, único momento em que houve diferença estatisticamente significativa da linha de base, sendo que cerca de doze horas após a saída de CEC os valores retornam aos valores pré-operatórios. Também observou queda inicial da CATP, com tendência de recuperação após seis horas. No entanto, a CATP apresentou nova queda entre seis e vinte e quatro horas, com recuperação após esse período, mas não atingindo os valores pré-operatórios após setenta e duas horas. Esses resultados sugerem que a supressão da CATP pode contribuir com a peroxidação lipídica, mas não foi possível encontrar relação direta entre a produção de HL e de antioxidantes plasmáticos.

Em nosso estudo, também observamos o mesmo comportamento, com aumento do HL no intraoperatório seguido de diminuição em doze horas após o término da cirurgia. O comportamento inverso foi observado em relação à atividade das enzimas antioxidantes. Tanto o HL quanto a atividade das enzimas antioxidantes pré, intra, pós-operatória ou área sob a curva não se associaram à mortalidade, como hipotetizamos. Isso pode ter acontecido em decorrência do momento em que realizamos a coleta no pós-operatório, em que os valores do HL e da atividade das enzimas podem já ter retornado aos valores pré-operatórios. No entanto, ao realizarmos a regressão logística para avaliarmos a relação da SOD com a mortalidade em 30 dias, encontramos que a ASC da atividade desta enzima ajustada pelo sexo, idade, IMC e FE se associou à mortalidade, sendo que valores mais altos da ASC da SOD favorecem a sobrevivência.

A SOD é uma enzima antioxidante que converte o superóxido (O_2^-) em oxigênio e peróxido de hidrogênio, que será metabolizado em água após. Como o superóxido é o principal ERO produzido durante a lesão causada pela isquemia-reperfusão miocárdica⁷³, atividade mais elevada da SOD pode sugerir que esses

pacientes se encontram em maior estresse oxidativo e, provavelmente, maior inflamação. Acreditamos que só encontramos associação da SOD com mortalidade ao realizarmos o ajuste pelo sexo, idade, IMC e FE por esses serem fatores que, geralmente, levam a um estado inflamatório crônico e poderiam influenciar tanto na produção quanto na atividade das enzimas antioxidantes^{45,52}.

Em relação a CAT e a GPx, ambas as enzimas tem como função catalisar a conversão de peróxido de hidrogênio em oxigênio e água. A CAT está presente em praticamente todos os tecidos que utilizam oxigênio⁷⁴. O funcionamento anormal ou a deficiência da CAT estão relacionados com presença de DM, doenças cardiovasculares, HAS, doença de Alzheimer, entre outras⁷⁵. A atividade da GPx ocorre principalmente nas mitocôndrias e tem papel fundamental na inibição da peroxidação lipídica, protegendo as células do dano oxidativo às membranas celulares⁷⁶.

As enzimas antioxidantes são reguladas pelo fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), que é um fator de transcrição que se localiza no citoplasma celular ligado à proteína Keap1 (*Kelch-like ECH-associated Protein 1*). Em condições fisiológicas, a quantidade de Nrf2 se mantém baixa, no entanto, quando ocorre aumento das EROs acontece a oxidação de resíduos reativos de cisteína na Keap1, levando a liberação do Nrf2, que inicia o processo de transcrição das enzimas antioxidantes⁷⁷. Da mesma forma que observado em nosso estudo, outros autores mostraram o mesmo comportamento das enzimas antioxidantes no pós-operatório de CRM, bem como do Nrf2^{78,79}. Durante a CRM, ocorre aumento da expressão gênica de Nrf2 no plasma dos pacientes submetidos a tal procedimento seguido de diminuição da expressão gênica 24 horas após o término da cirurgia⁷⁹. Apesar da mensuração da atividade das enzimas no soro poder influenciar nossos resultados, principalmente em relação à atividade da GPx⁸⁰, a literatura mostra que é comum realizar essas análises no soro sem que comprometa os resultados⁸¹⁻⁸³.

Um achado interessante do nosso estudo foi que observamos relação do aumento da creatinina no pós-operatório com a mortalidade e tendência de associação da presença de IRA com a mortalidade ($p=0,055$). No entanto, a creatinina apresenta baixa sensibilidade para graus menos avançados da perda da função renal, apresentando alterações quando cerca de 50% da taxa de filtração

glomerular já está comprometida. Alguns marcadores de dano renal têm-se mostrado promissores para diagnóstico precoce de IRA, como a NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) e a KIM-1 (*Kidney Injury Molecule-1*). Ambas as proteínas são expressas pelo túbulo renal proximal e se elevam rapidamente após lesão renal por isquemia ou dano nefrotóxico. Tanto a NGAL quanto a KIM-1 já foram estudadas no contexto da CRM e podem se elevar na urina em 2 e 12 horas após a CRM, respectivamente⁸⁴⁻⁸⁶. No entanto, esses marcadores ainda não estão disponíveis para o uso na prática clínica pela baixa disponibilidade dos métodos de dosagem, altos custos e falta de validação mais ampla para essa população.

A IRA é uma das complicações mais comuns nos pacientes submetidos a CRM, chegando a ocorrer em 34% dos pacientes⁸⁷, sendo que a sua ocorrência nesses pacientes eleva a mortalidade de 0,4-4,4% para 1,3-22,3%, e nos pacientes que necessitam de diálise a mortalidade pode chegar a 89%⁸⁸. É classificada como pré-renal, renal e pós-renal. A IRA pré-renal ocorre quando há diminuição da perfusão renal, por fatores que alteram a autorregulação do fluxo sanguíneo, impedindo que a vasodilatação da artéria aferente e a vasoconstrição da artéria eferente ocorra, causando redução da filtração glomerular. Já a IRA renal, ocorre devido à persistência do insulto isquêmico ou por nefrotoxicidade direta, levando a necrose tubular aguda e descamação do epitélio tubular, com consequente obstrução intraluminal. Neste contexto é que ocorrem as lesões por isquemia-reperfusão renal relacionadas à CRM. Como ocorre com o coração, o dano renal também está relacionado à produção de EROs pelas mitocôndrias das células renais, resultando em danos ao DNA, peroxidação dos lipídeos e alteração nas estruturas das proteínas⁸⁹.

Ao realizarmos a regressão logística, a atividade da CAT pré e pós-operatória se associaram à presença de IRA, sendo que valores mais altos no pré-operatório protegeram da IRA, já no pós-operatório, esses valores mais elevados favoreceram o aparecimento de IRA. Já foi evidenciado previamente que a CAT pode apresentar diferentes valores em cada fase da IRA, sendo maior durante a fase oligúrica e menor na fase poliúrica⁹⁰. Esse achado é bastante interessante e a atividade da CAT pode ter potencial preditor de IRA nos pacientes submetidos à CRM.

Em relação às limitações de nosso estudo, o fato de nossa instituição ser referência para grande região do estado, acabamos recebendo muitos pacientes com síndrome coronariana aguda, sendo necessário a manutenção dos mesmos em regime de internação hospitalar até o procedimento cirúrgico, sendo a maioria dos pacientes operados de forma não eletiva. Com isso, há aumento do tempo de internação e das morbidades relacionadas à ela. Essa característica também ter influenciado na mortalidade observada em nosso estudo, que foi ligeiramente superior à mortalidade em outros locais, como Europa e Estados Unidos. Além disso, o fato de realizarmos as dosagens em 3 diferentes períodos pode dificultar a aplicabilidade dos nossos resultados para a prática clínica no que diz respeito à mortalidade, uma vez que somente a ASC da SOD foi capaz de se associar a esse desfecho.

Por outro lado, nosso estudo incluiu grande número de pacientes consecutivos e todos os pacientes tiveram cuidado uniformizado, uma vez que todos foram atendidos pela mesma equipe e receberam cuidados de equipe multiprofissional. Adicionalmente, o fato de realizarmos a coleta em 3 momentos distintos possibilitou analisarmos o comportamento temporal das enzimas antioxidantes e do marcador do estresse oxidativo nesses pacientes.

CONCLUSÃO

Em resumo, o comportamento da atividade da SOD, quando ajustado para fatores que interferem no prognóstico do paciente, se associou à mortalidade em 30 dias em pacientes submetidos à CRM. Adicionalmente, a atividade da CAT no período pré e pós-operatório se associou com o desenvolvimento de IRA nesses pacientes. Assim, podemos concluir que variáveis relacionadas ao estado oxidativo do paciente submetido à CRM com uso de CEC podem, futuramente, constituir bons biomarcadores prognósticos nessa população.

REFERÊNCIAS

1. OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 118, n. 1, p. 115–373, 2022.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cardiovascular diseases (CVDs), disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))>. acesso em: 16 jan. 2022.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020.
4. INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). Global burden of disease study 2019 (GBD 2019) Data Resources, disponível em: <<http://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>>. acesso em: 16 jan. 2022.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE, DATASUS – Ministério da Saúde, disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/>>. acesso em: 16 jan. 2022.
6. ROSS, Russell. Atherosclerosis — an inflammatory disease, New England Journal of Medicine, v. 340, n. 2, p. 115–126, 1999.
7. COLLET, Jean-Philippe et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, European Heart Journal, v. 42, n. 14, p. 1289–1367, 2021.
8. IBANEZ, Borja et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, European Heart Journal, v. 39, n. 2, p. 119–177, 2018.
9. SOUSA-UVA, Miguel et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, v. 55, n. 1, p. 4–90, 2019.
10. LAWTON, Jennifer S. et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization, Journal of the American College of Cardiology, v. 79, n. 2, p. e21–e129, 2022.
11. KAPPETEIN, Arie Pieter et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, v. 29, n. 4, p. 486–491, 2006.
12. KAPPETEIN et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery

- disease. Insights from the SYNTAX run-in phase, *Eur J Cardiothorac Surg*, v. 29, n. 4, p. 486-91, 2006.
13. FARKOUH, Michael E. et al. Design of the future revascularization evaluation in patients with diabetes mellitus: optimal management of multivessel disease trial (FREEDOM Trial), *American Heart Journal*, v. 155, n. 2, p. 215–223, 2008.
 14. FARKOUH, Michael E. et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes, *Journal of the American College of Cardiology*, v. 73, n. 6, p. 629–638, 2019.
 15. CARSON, Peter et al. The STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), *JACC: Heart Failure*, v. 1, n. 5, p. 400–408, 2013.
 16. VELAZQUEZ, Eric J. et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy, *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 16, p. 1511–1520, 2016.
 17. ROCHA, Rodolfo V. et al. Long-term Outcomes Associated With Total Arterial Revascularization vs Non–Total Arterial Revascularization, *JAMA Cardiology*, v. 5, n. 5, p. 507, 2020.
 18. DIMAGLI, Arnaldo et al. Multiple and total arterial coronary artery bypass grafting, *AME Medical Journal*, v. 5, p. 28–28, 2020.
 19. ADELBORG, Kasper et al. Thirty-Year Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study, *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, v. 10, n. 5, 2017.
 20. WAHBA, Alexander et al, 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, p. ezz267, 2019.
 21. PASSARONI, Andréia Cristina et al. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine, *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 2015.
 22. LIGUORI, Gabriel Romero et al. Managing the inflammatory response after cardiopulmonary bypass: review of the studies in animal models, *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, v. 29, n. 1, p. 93–102, 2014.

23. ALJURE, Oscar D. et al. Cardiopulmonary bypass and inflammation: the hidden enemy, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, v. 33, n. 2, p. 346–347, 2019.
24. RICKSTEN, Sven-Erik et al. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury, *Critical Care*, v. 17, n. 2, p. 221, 2013.
25. O'NEAL, Jason B. et al. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions, *Critical Care*, v. 20, n. 1, p. 187, 2016.
26. LAU, Gary et al. Acute kidney injury in cardiac surgery and cardiac intensive care, *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, v. 19, n. 4, p. 270–287, 2015.
27. NISSINEN, Juha et al. Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery, *Perfusion*, v. 24, n. 5, p. 297–305, 2009.
28. MOH'D, Ashraf Fadel et al. Predictors of aortic clamp time duration and intensive care unit length of stay in elective adult cardiac surgery, *The Egyptian Heart Journal*, v. 73, n. 1, p. 92, 2021.
29. MELKONIAN, Erica A. et al. Biochemistry, Anaerobic Glycolysis, in: *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
30. SACK, Michael N. et al. Basic Biology of Oxidative Stress and the Cardiovascular System, *Journal of the American College of Cardiology*, v. 70, n. 2, p. 196–211, 2017.
31. XIA, Z.; et al. Myocardial ischaemia reperfusion injury: the challenge of translating ischaemic and anaesthetic protection from animal models to humans, *British Journal of Anaesthesia*, v. 117, p. ii44–ii62, 2016.
32. SENONER, Thomas; et al. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target?, *Nutrients*, v. 11, n. 9, p. 2090, 2019.
33. PIZZINO, Gabriele et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2017, p. 1–13, 2017.
34. MARTINS, Gerez Fernandes et al. Trimetazidina na injúria de isquemia e reperfusão em cirurgia de revascularização do miocárdio, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 97, n. 3, p. 209–216, 2011.

35. TORRE-AMIONE, Guillermo et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD), *Journal of the American College of Cardiology*, v. 27, n. 5, p. 1201–1206, 1996.
36. AKILA et al. Oxidative injury and antioxidants in coronary artery bypass graft surgery: Off-pump CABG significantly reduces oxidative stress, *Clinica Chimica Acta*, v. 375, n. 1–2, p. 147–152, 2007.
37. PANTKE, Ulrich et al. Oxidized proteins as a marker of oxidative stress during coronary heart surgery, *Free Radical Biology and Medicine*, v. 27, n. 9–10, p. 1080–1086, 1999.
38. LOPEZ, Marcos G. et al. Intraoperative Oxidative Damage and Delirium after Cardiac Surgery, *Anesthesiology*, v. 132, n. 3, p. 551–561, 2020.
39. TURNU, Linda et al. Assessing free-radical-mediated dna damage during cardiac surgery: 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a putative biomarker, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2017, p. 1–8, 2017.
40. MCDONAGH, Theresa A et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *European Heart Journal*, v. 42, n. 36, p. 3599–3726, 2021.
41. ECKARDT, Kai-Uwe; et al. Kidney disease: improving global outcomes, *Nature Reviews Nephrology*, v. 5, n. 11, p. 650–657, 2009.
42. Summary of recommendation statements, *Kidney International Supplements*, v. 2, n. 1, p. 8–12, 2012.
43. NASHEF, S. A. M. et al. EuroSCORE II, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, v. 41, n. 4, p. 734–745, 2012.
44. JUNIOR, João Egidio Romão. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação, *Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação*, v. XXVI, n. 3, p. 3, 2004.
45. LIU, Xin et al. Association of body mass index and all-cause mortality in patients after cardiac surgery: A dose-response meta-analysis, *Nutrition*, v. 72, p. 110696, 2020.

46. CINTI, Saverio et al., Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans, *Journal of Lipid Research*, v. 46, n. 11, p. 2347–2355, 2005.
47. ZHANG, Songwen et al. Suppression of interleukin-6-induced C-reactive protein expression by FXR agonists, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 379, n. 2, p. 476–479, 2009.
48. RICCI, Rebecca; et al. The potential role of leptin and adiponectin in obesity: A comparative review, *The Veterinary Journal*, v. 191, n. 3, p. 292–298, 2012.
49. MATSUZAWA, Yuji. The metabolic syndrome and adipocytokines, *FEBS Letters*, v. 580, n. 12, p. 2917–2921, 2006.
50. NAKAMURA, Y. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease, *Heart*, v. 90, n. 5, p. 528–533, 2004.
51. OUEDRAOGO, Raogo et al. Adiponectin Suppression of High-Glucose-Induced Reactive Oxygen Species in Vascular Endothelial Cells, *Diabetes*, v. 55, n. 6, p. 1840–1846, 2006.
52. WEBER, Brittany et al. Association of inflammatory disease and long-term outcomes among young adults with myocardial infarction: the Mass General Brigham YOUNG-MI Registry, *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 29, n. 2, p. 352–359, 2022.
53. OMER, Shuab et al. Low left ventricular ejection fraction, complication rescue, and long-term survival after coronary artery bypass grafting, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 163, n. 1, p. 111-119.e2, 2022.
54. YAN, Pengyun et al. Left ventricular structure is associated with postoperative death after coronary artery bypass grafting in patients with heart failure with reduced ejection fraction, *International Journal of General Medicine*, v. Volume 15, p. 53–62, 2022.
55. KRASNIQI, Lytifi et al. Stone heart syndrome after prolonged cardioplegia induced cardiac arrest in open-heart surgery – a pilot study on pigs, *Cardiovascular Pathology*, p. 107427, 2022.
56. DE JONG, Sanne et al. Fibrosis and cardiac arrhythmias, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 57, n. 6, p. 630–638, 2011.

57. PIPER, H.Michael; et al. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury, *The Annals of Thoracic Surgery*, v. 75, n. 2, p. S644–S648, 2003.
58. WEINER, M.M. et al. Influence of increased left ventricular myocardial mass on early and late mortality after cardiac surgery, *British Journal of Anaesthesia*, v. 110, n. 1, p. 41–46, 2013.
59. NESHER, Nahum et al. Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon?, *The Annals of Thoracic Surgery*, v. 85, n. 4, p. 1348–1354, 2008.
60. THYGESEN, Kristian et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018), *Journal of the American College of Cardiology*, v. 72, n. 18, p. 2231–2264, 2018.
61. GARCIA-GARCIA, Hector M. et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document, *Circulation*, v. 137, n. 24, p. 2635–2650, 2018.
62. DEVEREAUX, P.J. et al. High-sensitivity troponin i after cardiac surgery and 30-day mortality, *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 9, p. 827–836, 2022.
63. VAN DIEPEN, Sean et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association, *Circulation*, v. 136, n. 16, 2017.
64. SAMANIDIS, George et al. Outcomes after intra-aortic balloon pump insertion in cardiac surgery patients, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 32, n. 4, 2020.
65. KHORSANDI, Maziar et al. A 20-year multicentre outcome analysis of salvage mechanical circulatory support for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery, *Journal of Cardiothoracic Surgery*, v. 11, n. 1, p. 151, 2016.
66. AL-SARRAF, Nael et al. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients, *International Journal of Surgery*, v. 9, n. 1, p. 104–109, 2011.
67. SALIS, Stefano et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, v. 22, n. 6, p. 814–822, 2008.

68. SALSANO, Antonio et al. Aortic cross-clamp time and cardiopulmonary bypass time: prognostic implications in patients operated on for infective endocarditis, *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, v. 27, n. 3, p. 328–335, 2018.
69. NISSINEN et al. Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery, *Perfusion*, v. 24, n. 5, p. 297–305, 2009.
70. ZAKKAR, Mustafa et al. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2015, p. 1–8, 2015.
71. DIAS, Amaury Edgardo M. A. Souza; et al. Oxidative stress during coronary bypass artery grafting, *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 2015.
72. HADJINIKOLAOU, L. Early changes in plasma antioxidant and lipid peroxidation levels following coronary artery bypass surgery: a complex response, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, v. 23, n. 6, p. 969–975, 2003.
73. PINTO, Antonio et al. The extracellular isoform of superoxide dismutase has a significant impact on cardiovascular ischaemia and reperfusion injury during cardiopulmonary bypass, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, v. 50, n. 6, p. 1035–1044, 2016.
74. DEISSEROTH, A; et al. Catalase: physical and chemical properties, mechanism of catalysis, and physiological role, *Physiological Reviews*, v. 50, n. 3, p. 319–375, 1970.
75. NANDI, Ankita et al. Role of Catalase in oxidative stress- and age-associated degenerative diseases, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2019, p. 1–19, 2019.
76. IGHODARO, O.M. et al. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid, *Alexandria Journal of Medicine*, v. 54, n. 4, p. 287–293, 2018.
77. HAHN, Gabriela Fernandes; et al. O papel do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) no diabetes mellitus, *Clinical & Biomedical Research*, v. 37, n. 3, p. 203–213, 2017.

78. YILDIZ, Damla; SUAT, Ekin; SAHINALP, Sahin, Evaluations of Antioxidant Enzyme Activities, Total Sialic Acid and Trace Element Levels in Coronary Artery Bypass Grafting Patients, *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 36, n. 6, 2021.
79. AYIKGÖZ Y, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), tumor necrosis factor alpha protein (TNF- α), heme oxygenase-1 (HO-1) gene expressions during cardiopulmonary bypass, *Gene*, v. 790, p. 145690, 2021.
80. BORISKIN, Pavel et al. Correlation of the distribution of antioxidant enzyme concentrations in blood serum and heart tissue in rats, *BIO Web of Conferences*, v. 17, p. 00234, 2020.
81. FLORES-MATEO, Gemma et al. Antioxidant enzyme activity and coronary heart disease: meta-analyses of observational studies, *American Journal of Epidemiology*, v. 170, n. 2, p. 135–147, 2009.
82. ZINELLU, Angelo; et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Statins on Glutathione Peroxidase, Superoxide Dismutase, and Catalase, *Antioxidants*, v. 10, n. 11, p. 1841, 2021.
83. BANIK, Sujana et al. The association of oxidative stress biomarkers with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis, *Health Science Reports*, v. 4, n. 4, 2021.
84. GHATANATTI R; et al. Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery, *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, v. 22, n. 2, p.234-241, 2014.
85. DUSSE, Luci Maria SantAna et al. Biomarkers of renal function: what is currently available?, *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 49, n. 1, 2017.
86. MISHRA, J. Amelioration of Ischemic Acute Renal Injury by Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 15, n. 12, p. 3073–3082, 2004.
87. KOCHI, Ana Claudia et al. Fatores de risco pré-operatórios para o desenvolvimento de Insuficiência Renal Aguda em cirurgia cardíaca, *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, v. 22, n. 1, 2007.

88. RAMOS, Kátia Alves; et al. Acute kidney injury after cardiac surgery in patients without chronic kidney disease, *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 33, n. 5, 2018.
89. TOMSA, Anamaria Magdalena et al. Oxidative stress as a potential target in acute kidney injury, *PeerJ*, v. 7, p. e8046, 2019.
90. PESIC Snezana et al. Assessment of Oxidative Status in Patients with Acute Kidney Injury: A Pilot Study, *The Chinese Journal of Physiology*, v. 58, n. 2, p. 124–133, 2015.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: “Avaliação do estresse oxidativo como preditor de complicações após cirurgia de revascularização do miocárdio”, que é parte de meu projeto de mestrado, como médico, com orientação da profissional médica e Professora Doutora Bertha Furlan Polegato, da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Estou estudando as complicações após a cirurgia de revascularização do miocárdio. O motivo que nos leva a estudar o assunto é a importância deste problema de saúde e a necessidade de melhorar o cuidado com os pacientes atendidos, já que é uma cirurgia muito comum em nossa população. Serão realizadas coleta de sangue, no momento da internação, durante o procedimento cirúrgico e após a cirurgia. Esses são os mesmos exames já colhidos normalmente em todos os pacientes do nosso serviço que vão fazer essa mesma cirurgia e serão colhidos, no mesmo momento, uma amostra adicional de pequena quantidade de sangue para outras análises. Solicito também sua autorização para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações, como exames de imagem, consultas antigas e também anotações dos primeiros 30 dias a partir da sua internação. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, sendo que os riscos são mínimos e relacionados apenas ao tempo para realização da avaliação. Seu benefício em participar será uma avaliação mais completa de sua doença e das suas condições de saúde e contribuirá para o avanço do conhecimento nessa área. Saiba que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento e autorização para participar da pesquisa, você poderá retirá-los a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em duas (2) vias de igual teor, o qual uma (1) via será entregue ao Senhor (a), devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de cinco anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do nosso serviço através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00 às 11:30 e das 14:00 às 17:00, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados e protegidos através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ___/___/____.

André Monti Garzesi Participante da Pesquisa

Nome: André Monti Garzesi (pesquisador)

Nome: Bertha Furlan Polegato (orientadora)

Endereço: Departamento de Cirurgia do Hospital das Clínicas de Botucatu

Telefone: (14) 38801547



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO COMO PREDITOR DE COMPLICAÇÕES APÓS CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

Pesquisador: ANDRE MONTI GARZESI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80146417.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.425.102

Apresentação do Projeto:

O projeto "AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO COMO PREDITOR DE COMPLICAÇÕES APÓS CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO" tem relevância clínica e científica para os pacientes que serão submetidos a revascularização do miocárdio. Tem metodologia clara, consistindo de projeto de mestrado, sendo estudo observacional e prospectivo. A metodologia é clara e exequível.

Objetivo da Pesquisa:

Tem o objetivo de avaliar a associação entre os marcadores do estresse oxidativo e atividade das enzimas antioxidantes com os desfechos clínicos em pacientes submetidos a CRM e identificar possíveis marcadores de prognóstico nesses pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos. E potenciais futuros benefícios com melhor compreensão desses fatores inflamatórios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa interessante, com proposta metodológica clara e exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram propostos (TCLE, EAP, carta Unipex, etc.)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.425.102

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa poderá iniciar após deliberação deste conselho.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 04 dezembro de 2017, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa, no entanto, informa que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1025263.pdf	20/11/2017 09:47:19		Aceito
Outros	Aceite_Unipex_Andre_Garzesi.pdf	20/11/2017 09:45:44	ANDRE MONTI GARZESI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaEAP_Andre_Garzesi.pdf	20/11/2017 09:43:44	ANDRE MONTI GARZESI	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio_Andre_Garzesi.pdf	20/11/2017 09:43:11	ANDRE MONTI GARZESI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_HCFMB_Andre_Garzesi.pdf	19/11/2017 15:39:15	ANDRE MONTI GARZESI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_Andre_Garzesi.pdf	19/11/2017 15:38:37	ANDRE MONTI GARZESI	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.425.102

Ausência	TCLE_Andre_Garzesi.pdf	19/11/2017 15:38:37	ANDRE MONTI GARZESI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PG_Final_Andre_Garzesi.pdf	19/11/2017 15:38:22	ANDRE MONTI GARZESI	Aceito
Folha de Rosto	folharostoandreassinada.Pdf	13/11/2017 10:23:25	ANDRE MONTI GARZESI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 08 de Dezembro de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br