

RAFAEL ALVES FRANCO

**Estratégia liberal *versus* estratégia restritiva de dobutamina
em cirurgia cardíaca: estudo clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão
Hajjar

**SÃO PAULO
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Franco, Rafael Alves

Estratégia liberal versus estratégia restritiva
de dobutamina em cirurgia cardíaca : estudo
randomizado / Rafael Alves Franco. -- São Paulo,
2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Dobutamina 2.Cardiotônicos
3.Procedimentos cirúrgicos cardíacos
4.Revascularização miocárdica 5.Cuidados críticos
6.Baixo débito cardíaco

USP/FM/DBD-292/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*É muito simples: só se vê bem
com o coração. O essencial é
invisível para os olhos.*

Antoine de Saint-Exupéry

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a minha esposa, Pricila Bernardino da Silva Franco, pelo companheirismo incondicional, compreensão nas frequentes ausências e crescimento ao longo desses anos. E às duas luzes que iluminam meu caminho, Mariana Bernardino Franco e Rafael Bernardino Franco, meus filhos, e que me motivam a tentar ser uma pessoa melhor a cada novo dia desta existência.

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, dedicada e competente orientadora, que me conduziu durante todas as etapas do desenvolvimento desta tese.

Aos meus pais, Adão Divino Franco e Elizabeth Fátima Franco, que me ensinaram desde tenra infância a necessidade fundamental do conhecimento, dos estudos e da responsabilidade, características que me levaram a busca pelo crescimento contínuo, desde a medicina (outra influência direta do meu pai) até esta tese.

À minha irmã, Nátila Alves Franco, por ter dividido comigo as dificuldades da vida longe da segura casa dos pais para o investimento neste bem fundamental, os estudos e, a posteriori, a medicina.

Às enfermeiras Suely Zeferino, Natália Mian e Nathalia Teixeira, que tanto e tão dedicadamente me auxiliaram diariamente na construção desta tese.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo Primário	7
2.2 Objetivos Secundários	7
3 REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1 Síndrome de Baixo Débito Cardíaco após Cirurgia Cardíaca	10
3.1.1 Definição	13
3.1.2 Fisiopatologia	13
3.1.3 Fatores de risco	14
3.1.4 Profilaxia da síndrome de baixo débito cardíaco	16
3.1.4.1 Soluções de cardioplegia	16
3.1.4.2 Anestésicos inalatórios	17
3.1.4.3 Levosimendan	18
3.1.4.4 Balão intra-aórtico	19
3.1.5 Manejo da síndrome do baixo débito cardíaco	20
3.1.5.1 Tratamento farmacológico	21
3.1.5.2 Suporte circulatório mecânico	24
3.2 Dobutamina	26
4 MÉTODOS	28
4.1 Desenho do Estudo e Estratégias de Tratamento	29
4.2 Critérios de Inclusão	32
4.3 Critérios de exclusão	32
4.4 Pacientes	33
4.5 Procedimento Cirúrgico e Admissão na Unidade de Terapia Intensiva	34
4.6 Avaliação dos Dados Clínicos e Demográficos e Coleta de Dados	38
4.7 Desfechos	40
4.7.1 Desfecho primário	40
4.7.2 Desfechos secundários	40
4.7.3 Definição dos desfechos clínicos	41
4.8 Análise Estatística	44

5	RESULTADOS.....	45
5.1	População do Estudo	46
5.2	Desfechos	54
6	DISCUSSÃO	60
7	CONCLUSÃO	67
8	ANEXOS	69
9	REFERÊNCIAS.....	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKIN	- <i>Acute Kidney Injury Network</i>
AMPc	- Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
ATP	- Adenosina Trifosfato
AVC	- Acidente vascular cerebral
BIA	- Balão intra-aórtico
BNP	- Peptídeo Natriurético Atrial do tipo B
BRE	- Bloqueio de ramo esquerdo
CAPPesq	- Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEC	- Circulação extracorpórea
CK-MB	- Fração MB da creatinofosfoquinase
CPK	- Creatininafosfoquinase
CRM	- Cirurgia de revascularização miocárdica
DC	- Débito cardíaco
DO ₂	- Oferta tecidual de oxigênio
ECMO	- Oxigenação por membrana extracorpórea
EuroSCORE	- <i>European system for cardiac operative risk</i>
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FiO ₂	- Fração inspirada de oxigênio
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IC	- Índice cardíaco
InCor	- Instituto do Coração
IRA	- Insuficiência renal aguda
MCID	- Diferença clinicamente minimamente significativa
NT-Pro BNP	- Peptídeo Natriurético Atrial do tipo B porção N terminal
PAM	- Pressão arterial média
PaO ₂	- Pressão parcial de oxigênio inspirada
PEEP	- Pressão positiva expiratória final
SOFA score	- <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> score

SPSS	- <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SvcO ₂	- Saturação venosa central de oxigênio
TCA	- Tempo de coagulação ativada
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGM	- Terapia guiada por metas
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
VD	- Ventrículo direito
VE	- Ventrículo esquerdo
VO ₂	- Consumo de oxigênio

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e características pré-operatórias dos pacientes - 2015 a 2017.....	48
Tabela 2 - Características intraoperatórias dos pacientes - 2015 a 2017	49
Tabela 3 - Uso de noradrenalina nos primeiros 7 dias de pós-operatório.....	51
Tabela 4 - Uso de dobutamina no intraoperatório e nos primeiros 7 dias de pós-operatório	53
Tabela 5 - Desfechos do estudo	54

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Uso de noradrenalina nos primeiros 7 dias de pós-operatório.....	52
Gráfico 2 - Uso de dobutamina nos primeiros 7 dias de pós-operatório.....	54
Gráfico 3 - Necessidade de ventilação mecânica nos primeiros 7 dias de pós-operatório	55
Gráfico 4 - Escore SOFA nos primeiros 7 dias de pós-operatório	56
Gráfico 5 - Comportamento hemodinâmico nos primeiros 7 dias de pós-operatório.....	57
Gráfico 6 - Comportamento de hemoglobina e plaquetas nos primeiros 7 dias de pós-operatório.....	58
Gráfico 7 - Comportamento de creatinina nos primeiros 7 dias de pós-operatório.....	59

RESUMO

Franco RA. *Estratégia liberal versus estratégia restritiva de dobutamina em cirurgia cardíaca: estudo clínico randomizado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Objetivos: O propósito do estudo foi avaliar se uma estratégia restritiva do uso de dobutamina em cirurgia cardíaca era não-inferior a uma estratégia liberal no que se refere a incidência de um desfecho combinado composto de arritmias, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por todas as causas em 30 dias de pós-operatório. **Desenho:** Estudo clínico de não-inferioridade, unicêntrico, randomizado e controlado. Local: Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil. **Participantes:** Pacientes adultos submetidos a cirurgia eletiva de revascularização miocárdica com CEC, portadores de função ventricular normal. **Intervenção:** Os pacientes foram aleatoriamente alocados no pré-operatório para uma de duas estratégias de uso de dobutamina: uma estratégia liberal, na qual todos os pacientes receberiam dobutamina após o desmame da CEC; ou uma estratégia restritiva, na qual o uso da dobutamina após o desmame da CEC era guiado por evidências hemodinâmicas de baixo débito cardíaco ($IC \leq 2,4 \text{ L/min/m}^2$) associado a sinais de perfusão tecidual inadequada. **Resultados:** Foram incluídos 160 pacientes na análise final; 80 alocados no grupo restritivo e 80 no grupo liberal. O uso de dobutamina foi menos frequente no grupo restritivo (67,1 vs 100%, $P < 0,001$). O desfecho primário ocorreu em 31,3% do grupo restritivo e em 33,8% do grupo liberal ($P = 0,736$). Não houve diferenças significantes entre os grupos restritivo e liberal quanto a incidência de taquiarritmias supraventriculares ou ventriculares (23,8% vs 27,5%, $P = 0,587$), choque cardiogênico (11,3% vs 13,8%, $P = 0,633$), síndrome de baixo débito cardíaco (13,8% vs 15%, $P =$

0,822), infarto agudo do miocárdio (1,3% vs 2,5%, P= 1,000), acidente vascular cerebral (2,5% vs 0%, P= 0,497) e óbito por todas as causas (2,5% vs 6,3%, P= 0,443). **Conclusões:** A utilização de uma estratégia restritiva de utilização da dobutamina em cirurgia cardíaca, baseada em um cenário clínico de redução do índice cardíaco associado a sinais de hipoperfusão tecidual, é não-inferior a uma estratégia liberal de uso do inotrópico no que se refere a incidência de taquiarritmias (ventricular e supraventricular), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por todas as causas em 30 dias de pós-operatório.

Descritores: Dobutamina; Cardiotônicos; Procedimentos cirúrgicos cardíacos; Revascularização miocárdica; Cuidados críticos; Baixo débito cardíaco.

ABSTRACT

Franco RA. *Liberal strategy versus restrictive strategy of dobutamine after cardiac surgery: a randomized clinical trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Objectives: The purpose of the study was to evaluate whether a restrictive strategy of dobutamine use in cardiac surgery would be non-inferior to a liberal strategy regarding the incidence of a combined outcome consisting of arrhythmias, acute myocardial infarction, accident stroke and death from all causes within 30 days of postoperative. **Design:** randomised non-inferiority unicentric, controlled and parallel-group clinical trial. **Setting:** Intensive care unit (ICU) of Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, a tertiary cardiology university hospital in São Paulo, Brazil. **Participants:** Adult patients undergoing elective coronary artery bypass surgery with CPB, with normal ventricular function. **Interventions:** Patients were randomly assigned preoperatively to two distinct dobutamine strategies: a liberal strategy, in which all patients would receive dobutamine after weaning from CPB; or a restrictive strategy, in which the use of dobutamine after CPB weaning was guided by hemodynamic evidence of low cardiac output ($CI \leq 2.4 \text{ L/min/m}^2$) associated with signs of inadequate tissue perfusion. **Results:** A total of 160 patients were included in the final analysis; 80 assigned to the restrictive strategy and 80 to the liberal strategy. The use of dobutamine was less frequent in the restrictive group (67.1 vs. 100%, $P < 0.001$). The primary outcome occurred in 31.3% of the restrictive group and 33.8% of the liberal group ($P = 0.736$). There were no significant differences between the restrictive and liberal strategies regarding the incidence of supraventricular or ventricular tachyarrhythmias (23.8% vs. 27.5%, $P = 0.587$), cardiogenic shock (11.3% vs. 13.8%, $P = 0.633$), low cardiac output syndrome (13.8% vs.

15%, $P = 0.822$), acute myocardial infarction (1.3% vs. 2.5%, $P = 1.000$), stroke , 5% vs. 0%, $P = 0.497$) and death from all causes (2.5% vs. 6.3%, $P = 0.443$). **Conclusions:** The use of a restrictive strategy of dobutamine in cardiac surgery, based on a clinical scenario of reduction of the cardiac index associated with signs of tissue hypoperfusion, is non-inferior to a liberal strategy in the incidence of ventricular tachyarrhythmias and supraventricular), acute myocardial infarction, stroke and death from all causes within 30 days.

Descriptors: Dobutamine; Cardiotonic agents; Cardiac surgical procedures; Myocardial revascularization; Critical care; Low cardiac output.

1 INTRODUÇÃO

A cirurgia cardíaca tem experimentado considerável progresso nas últimas décadas, com uma dramática redução na mortalidade pós-operatória. No entanto, esses pacientes ainda estão sob risco considerável de complicações pos-operatórias¹.

A síndrome de baixo débito cardíaco e a disfunção miocárdica são complicações comuns após cirurgias cardíacas, especialmente nos procedimentos cirúrgicos com necessidade de circulação extracorpórea (CEC)^{2,3}. A incidência da síndrome de baixo débito cardíaco varia entre 3% a 14%^{4,5}, enquanto a disfunção miocárdica pode acometer mais de 20% da população submetida a cirurgias cardíacas⁶, cursando com apresentações clínicas variáveis. Tais cenários clínicos associam-se a aumento na morbidade, mortalidade a curto e longo prazo, além de resultarem em maior utilização de recursos de saúde¹.

Não há consenso quanto a definição destas síndromes, tanto em termos de parâmetros fisiológicos, clínicos ou de seu tratamento^{2,3}. A definição mais utilizada da síndrome de baixo débito cardíaco após cirurgia cardíaca baseia-se na detecção de uma redução no débito cardíaco (índice cardíaco $\leq 2,4$ L/min/m²) associada a evidências de hipóxia tecidual, como elevação de lactato, redução da saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) ou débito urinário $\leq 0,5$ mL/kg/h por mais de 1 hora^{7,8}.

As drogas inotrópicas são fundamentais no manejo clínico dessas condições. Além delas, a administração de fluidos e a utilização de dispositivos de assistência circulatória (balão intra-aórtico [BIA], oxigenação por membrana extracorpórea [ECMO], entre outros) podem ser úteis no tratamento da síndrome de baixo débito cardíaco grave e refratária⁹. Tais medidas objetivam otimizar o débito cardíaco e a oferta de oxigênio aos tecidos, evitando o desenvolvimento de disfunções orgânicas⁷. Em contrapartida, mesmo no grupo de pacientes de mais alto risco, o uso de agentes inotrópicos pode associar-se a eventos adversos, como isquemia miocárdica, taquiarritmias (taquicardia sinusal, taquiarritmias supraventriculares ou ventriculares) e distúrbios metabólicos (hiperglicemia, hiperlactatemia, entre outros). Tais efeitos adversos ocorrem principalmente em virtude do estímulo β_1 adrenérgico^{10,11}.

A dobutamina é um dos agentes inotrópicos mais frequentemente usados na prática clínica. Trata-se de um agonista β -adrenérgico sintético de ação direta que estimula fundamentalmente receptores β_1 , apresentando menor efeito em receptores β_2 e α ¹⁰⁻¹². Além disso, a dobutamina é um fármaco seguro, de custo acessível e amplamente disponível. Outros agentes inotrópicos habitualmente utilizados no perioperatório de cirurgia cardíaca incluem adrenalina, levosimendan e milrinone¹³.

Dados recentes mostram que a utilização de agentes inotrópicos no perioperatório de cirurgias cardíacas varia de 35% a 55%^{3,13-15}. No entanto, a utilização de drogas inotrópicas varia extensamente entre instituições, com incidência de uso desde 5% até 100% dos casos¹⁶⁻¹⁸. Por vezes, a

necessidade de um agente inotrópico é evidente, como na presença de choque cardiogênico ou na síndrome de baixo débito cardíaco. No entanto, não infreqüentemente, os agentes inotrópicos são administrados de forma rotineira na retirada da circulação extracorpórea e nas primeiras horas do pós-operatório, no intuito de evitar a disfunção miocárdica após a circulação extracorpórea ou a síndrome de baixo débito cardíaco.

Nesse sentido, dados retrospectivos mostram que a exposição a inotrópicos no perioperatório de cirurgias cardíacas associou-se de forma independente com aumento da mortalidade hospitalar e disfunção renal³. Adicionalmente, Nielsen *et al.*¹³ descreveram associação independente entre o uso de inotrópicos no perioperatório de cirurgia cardíaca e o aumento na mortalidade em 30 dias e em um ano, bem como um aumento na incidência de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, arritmias e terapia de substituição renal. Por outro lado, recente metanálise sobre o uso de inotrópicos e vasopressores em diferentes cenários mostrou uma significativa redução de mortalidade associada ao uso de agentes inotrópicos no perioperatório de cirurgia cardíaca¹⁹. Além disso, a utilização de um algoritmo de terapia guiada por metas levando a manutenção de um índice cardíaco maior que 3 L/min/m² nas primeiras horas após a CEC mostrou uma redução na taxa de complicações maiores após cirurgia cardíaca²⁰.

No perioperatório de cirurgia cardíaca, não há evidências definitivas que guiem a utilização de agentes inotrópicos no que se refere ao balanço entre efeitos adversos associados a terapêutica e melhora do desempenho ventricular e prevenção de desfechos clínicos²¹.

Desta forma, o presente estudo clínico, prospectivo, controlado e randomizado foi conduzido para avaliar se uma prescrição restritiva de dobutamina, baseada em sinais de baixo débito cardíaco, é tão segura quanto uma estratégia liberal na incidência de complicações cardiovasculares após cirurgias cardíacas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Comparar a incidência de desfecho combinado composto de arritmias (ventricular e supraventricular), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por todas as causas em 30 dias após a cirurgia cardíaca nas estratégias liberal e restritiva de utilização de dobutamina.

2.2 Objetivos Secundários

Comparar as estratégias liberal e restritiva do uso de dobutamina em relação a:

- a) mortalidade por todas as causas em 30 dias;

- b) infarto agudo do miocárdio em 30 dias;

- c) acidente vascular encefálico em 30 dias;

- d) síndrome do baixo débito cardíaco em 30 dias;

- e) uso de dobutamina em 30 dias;

- r) uso de vasopressores em 30 dias;

- g) arritmia ventricular e/ou supraventricular em 30 dias;

- h) insuficiência renal aguda (AKIN 2 ou mais em 30 dias); i) tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e hospitalar;

- j) tempo de ventilação mecânica em 30 dias;

- k) reinternação hospitalar em 30 dias;

l) a diferença dos níveis de lactato e a saturação venosa central de oxigênio durante as primeiras 72 horas de estadia na UTI;

m) a diferença do score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) durante as primeiras 72 horas de internação na UTI.

n) variáveis hemodinâmicas e laboratoriais durante os primeiros 7 dias de internação na UTI.

o) uso de dispositivos de assistência circulatória em 30 dias.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A síndrome de baixo débito cardíaco no pós-operatório de cirurgias cardíacas é de ocorrência frequente e encontra-se associada a desfechos clínicos adversos no perioperatório²². As drogas inotrópicas constituem agentes fundamentais no suporte hemodinâmico de pacientes nessa condição clínica, isoladamente ou em associação com os dispositivos de assistência mecânica^{2,22}. No entanto, o uso de inotrópicos associa-se a eventos adversos relevantes e com potencial impacto nos desfechos clínicos^{10,11}. A seguir serão discutidos os detalhes relacionados a síndrome de baixo débito cardíaco, a disfunção miocárdica após cirurgias cardíacas e os agentes inotrópicos, com destaque para a dobutamina.

3.1 Síndrome de Baixo Débito Cardíaco após Cirurgia Cardíaca

A síndrome de baixo débito cardíaco configura uma entidade clínica frequente e com importante impacto prognóstico no perioperatório de cirurgias cardíacas. Sua incidência é da ordem de 3% a 14%^{4,5}. Caracteriza-se do ponto de vista fisiopatológico por redução no desempenho da bomba cardíaca, com conseqüente redução na oferta de oxigênio aos tecidos (DO₂) e, em última análise, gerando hipóxia tecidual e disfunções orgânicas^{22,23}.

Além da alta incidência, a síndrome de baixo débito cardíaco representa importante fator prognóstico no perioperatório de cirurgias

cardíacas. Sua ocorrência tem impacto em maior incidência de complicações pulmonares e neurológicas, insuficiência renal aguda e fibrilação atrial. Ainda de maior importância, pacientes que evoluem com síndrome de baixo débito cardíaco no perioperatório de cirurgias cardíacas apresentam mortalidade que pode exceder 20%²².

O débito cardíaco (DC) é o principal determinante do transporte de oxigênio e sua monitorização representa uma importante ferramenta para assegurar adequada oxigenação tecidual²⁴. Nos últimos anos tem-se observado a introdução cada vez mais frequente de tecnologias minimamente invasivas, baseadas na análise do contorno do pulso arterial, para determinar medidas do DC²⁵⁻²⁶. Este conceito começou a ser empregado em 1904, quando Erlanger e Hooker²⁷ propuseram uma correlação entre volume sistólico e mudança da pressão arterial e sugeriram uma correlação entre DC e contorno do pulso arterial. O formato da onda da pressão arterial é afetado pela interação entre o volume sistólico e a complacência vascular, impedância aórtica e resistência vascular periférica^{25,26}. A vantagem desta monitorização é o fato de ser menos invasiva, fornecer informações contínuas do débito cardíaco e outras variáveis hemodinâmicas, como a variação do volume sistólico (que se associa à fluido responsividade)^{25,26}.

Dentre os monitores que utilizam esta tecnologia, pode-se classificá-los em não calibrados e calibrados, a depender se são passíveis ou não de calibração *in vivo*. A seguir, serão destacados alguns modelos²⁸:

- Vigileo (Flo Trac/Vigileo™, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA): utiliza dados antropométricos (peso, altura e superfície corporal) e

demográficos para a sua calibração e requer apenas uma linha arterial conectada a um transdutor específico chamado FloTrac™.

- EV1000 (VolumeView™, Edwards Lifescience Ltda) e PiCCO (*Pulse index Continuous Cardiac Output*) (Pulsion, Munich, Germany): além do contorno do pulso arterial, utilizam a termodiluição transpulmonar, cuja calibração é realizada *in vivo* por meio da termodiluição, com a especificidade de necessitarem de uma linha de pressão arterial invasiva na artéria femoral ou na artéria axilar.
- Monitor e o sistema LiDCO (LiDCO™plus, LiDCO Ltd, Cambridge, UK): injeções periféricas de cloreto de lítio são utilizadas para calibração do *in vivo* do débito cardíaco.

Diversos estudos demonstraram a acurácia da análise do débito cardíaco pelo contorno de pulso^{25,26}, com impacto nos desfechos dos pacientes tratados com intervenção guiada por parâmetros hemodinâmicos. Em recente estudo conduzido no Instituto do Coração por Osawa *et al.*²⁰ avaliando os efeitos de uma terapia guiada por metas (TGM) nos resultados de pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca, evidenciou-se que o grupo exposto a TGM apresentou redução do desfecho primário (27,4% vs 45,3%; $p = 0,037$), além de menor ocorrência das taxas de infecção (12,9% vs 29,7%; $p = 0,002$), síndrome de baixo débito cardíaco (6,5% vs 26,6%; $p = 0,002$), tempo de internação em UTI (3 [3-4] vs 5 [4-7] d; $p < 0,001$) e tempo de permanência hospitalar (9 [8-16] vs 12 [9-22] d; $p = 0,049$) quando comparado ao grupo de tratamento padrão, respectivamente.

3.1.1 Definição

A definição de síndrome de baixo débito cardíaco após cirurgias cardíacas não apresenta consenso. A definição mais utilizada baseia-se na detecção de redução no débito cardíaco (índice cardíaco $\leq 2,4$ L/min/m²) associada a evidências de hipóxia tecidual, como elevação de lactato, redução da SvcO₂ ou débito urinário $\leq 0,5$ mL/kg/h por mais de 1 hora, na ausência de componente hipovolêmico^{7,8}. Publicações mais recentes convergem com a definição acima quanto a necessidade de evidências de hipóxia tecidual, mas divergem quanto ao valor mínimo de índice cardíaco (IC) para caracterização da síndrome (algumas publicações utilizam IC $< 2,0$ L/min/m², por exemplo)^{22,29}.

3.1.2 Fisiopatologia

Diversas intervenções realizadas durante as cirurgias cardíacas relacionam-se com o desenvolvimento de disfunção ventricular e síndrome de baixo débito cardíaco. Merecem destaque a duração da circulação extracorpórea e a parada cardíaca sob cardioplegia, além da solução de cardioplegia. Tais fatores podem associar-se a disfunção miocárdica, que habitualmente é resultante de lesão de isquemia-reperusão. Outros fatores contribuintes incluem função ventricular pré-operatória, proteção miocárdica durante a cardioplegia, resposta inflamatória sistêmica e ativação da cascata de coagulação, além de alteração nos sistemas de transdução de sinais celulares. A duração dessa disfunção ventricular pode variar de algumas horas a ser permanente. Tal duração pode ser influenciada por fatores como isquemia ou infarto miocárdico²².

Três mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos na síndrome de baixo débito cardíaco no perioperatório de cirurgias cardíacas: disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE); disfunção diastólica do VE; disfunção sistólica do ventrículo direito (VD). Tais mecanismos podem ocorrer de modo isolado ou em combinação³⁰.

Alguns fatores clínicos podem contribuir para a manutenção ou perpetuação da disfunção ventricular, como taquicardia, infecções, doenças valvares, hipertensão pulmonar, anormalidades metabólicas (acidose metabólica, hipoglicemia, hipocalcemia, por exemplo), exposição a toxinas cardíacas, entre outros^{22,30}.

3.1.3 Fatores de risco

Diversos fatores de risco aumentam as chances de desenvolvimento de síndrome de baixo débito cardíaco no perioperatório de cirurgias cardíacas. Eles podem ser classificados em fatores pré-operatórios, fatores intraoperatórios e preditores laboratoriais³⁰⁻³⁷.

Dentre os fatores clínicos, os mais relevantes em relação a incidência de síndrome de baixo débito cardíaco no perioperatório são: cirurgias cardíacas realizadas no cenário de síndromes coronarianas agudas, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias significativas ou doença valvar cardíaca grave. Entre os fatores clínicos pré-operatórios destacam-se idade acima de 65 anos, disfunção ventricular esquerda (FE < 50%), doença cerebrovascular, cirurgias de alto risco, cirurgia sob circulação extracorpórea, diabetes Melitus, doença renal crônica e desnutrição³⁰⁻³⁵. No

que se refere ao intraoperatório, destaca-se a duração da circulação extracorpórea, cirurgia de emergência e revascularização incompleta^{31,32}.

Entre os preditores laboratoriais, destacam-se o peptídeo natriurético atrial do tipo B (BNP) e o peptídeo natriurético atrial do tipo B porção N terminal (NT-pro-BNP)^{36,37}. Hutfless *et al.*³⁶ avaliaram os níveis pré-operatórios de BNP de 98 pacientes consecutivos submetidos a cirurgias cardíacas abertas. Níveis mais elevados de BNP (BNP > 385 pg/mL) associaram-se a piores desfechos perioperatórios, incluindo maior necessidade de utilização de balão intra-aórtico, internação hospitalar maior que 10 dias e maior taxa de mortalidade em um ano. Adicionalmente, Eliasdottir *et al.*³⁷ avaliaram os níveis pré-operatórios de NT-pro-BNP em 135 paciente submetidos a cirurgias cardíacas. Pacientes com níveis mais elevados de NT-pro-BNP apresentaram maiores mortalidade, tempo de internação na UTI, necessidade de drogas inotrópicas, necessidade de balão intra-aórtico e insuficiência renal aguda. Adicionalmente, o NT-pro-BNP mostrou uma boa relação em termos de predição prognóstica quando comparado ao *European system for cardiac operative risk* (EuroScore), e mostrou-se superior a fração de ejeção no que se refere a predição de eventos perioperatórios. Assim, o BNP e o NT-pro-BNP podem ser ferramentas úteis na avaliação do risco da ocorrência de síndrome de baixo débito cardíaco no pós-operatório de cirurgias cardíacas.

3.1.4 Profilaxia da síndrome de baixo débito cardíaco

A preservação da função cardíaca durante todo o perioperatório de cirurgias cardíacas é pedra fundamental na profilaxia do desenvolvimento da síndrome de baixo débito cardíaco. Abaixo serão descritos pontos para a profilaxia desta síndrome³⁰.

3.1.4.1 Soluções de cardioplegia

As soluções de cardioplegia e a otimização da perfusão coronariana durante o período de circulação extracorpórea tem como objetivo a prevenção ou a redução da extensão da isquemia miocárdica induzida pelo mecanismo de isquemia-reperfusão. Os mecanismos que levam a injúria miocárdica incluem a formação de radicais livres, a sobrecarga de cálcio e alteração dos vasos coronarianos^{30,38}.

Diversos avanços têm ocorrido nos últimos anos em relação a qualidade das soluções cardioplégicas. Um desses avanços são as minicardioplegias, nas quais ao invés de tradicional diluição composta por oito partes de solução cristalóide para uma parte de sangue (solução 8:1) faz-se uso de uma solução composta por sangue e aditivos associada a mínima quantidade de solução cristalóide. Estudos experimentais e clínicos observacionais utilizando as minicardioplegias durante cirurgias cardíacas de revascularização miocárdica sugerem uma associação entre o uso dessa técnica com a redução na incidência da síndrome de baixo débito cardíaco, além da redução no edema miocárdico e no tempo de recuperação da função ventricular^{39,40}. Apesar de configurar uma possível estratégia

protetora e com potencial de redução de eventos importantes, são necessários estudos clínicos randomizados mais adequados para uma conclusão definitiva quanto ao papel das soluções cardioplégicas na prevenção da ocorrência da síndrome de baixo débito cardíaco no perioperatório de cirurgias cardíacas.

3.1.4.2 Anestésicos inalatórios

A utilização de anestésicos inalatórios durante cirurgias cardíacas pode ser útil na redução de isquemia miocárdica e na incidência de infartos perioperatórios. Adicionalmente, o uso de agentes anestésicos inalatórios associa-se à menor necessidade de suporte inotrópico³⁰.

O uso de alguns desses agentes, como o desflurano e o sevoflurano, foram tema de uma metanálise sobre o seu uso em cirurgias cardíacas. Composto de 22 estudos e compreendendo 1922 pacientes, tal metanálise evidenciou que o uso desses anestésicos inalatórios se associou à redução na incidência de infartos perioperatórios e na mortalidade^{41,42}.

Outro ponto de destaque é a duração do uso do anestésico inalatório. De Hert *et al.*⁴³ avaliaram o uso de propofol e sevofurano no perioperatório de cirurgias eletivas de revascularização miocárdica. Nesse estudo controlado e randomizado, os pacientes que fizeram uso por toda cirurgia de sevofurano apresentaram níveis mais baixos de troponina no pós operatório, não apresentaram redução no volume sistólico após a circulação extracorpórea e apresentaram menor tempo de internação na UTI.

3.1.4.3 Levosimendan

A utilização profilática de agentes inotrópicos com o intuito de reduzir a incidência da síndrome de baixo débito cardíaco no perioperatório de cirurgias cardíacas foi testada em diversos estudos clínicos. Dentre os agentes inotrópicos, o levosimendan tem recebido atenção especial como possível agente redutor de desfechos associados ao baixo débito cardíaco^{30,44-46}.

Ao contrário de outros agentes inotrópicos, o levosimendan aumenta a contratilidade miocárdica aumentando a sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio, sem aumentar o consumo de oxigênio. Sua ação baseia-se na ativação de canais de potássio dependentes de adenosina trifosfato (ATP), um mecanismo postulado como protetor celular contra isquemia. Tais fenômenos são descritos como inoproteção, compondo a base racional para, além do efeito inotrópico, atuar como uma droga cardioprotetora⁴⁴.

Tritapepe *et al.*⁴⁵ investigaram o uso de levosimendan em cirurgias de revascularização miocárdica. O protocolo do estudo compreendia a administração de dose de 24 µg/kg de levosimendan ou placebo durante 10 minutos, antes do início da CEC. O uso do levosimendan associou-se a uma redução da injúria miocárdica no pós-operatório (expressa por menores níveis de troponina), redução no tempo de ventilação mecânica, redução na necessidade de inotrópicos e menor tempo de permanência na UTI.

Uma metanálise avaliou o uso do levosimendan no perioperatório de cirurgias cardíacas. Foram incluídos cinco estudos na análise final, compreendendo um total de 139 pacientes. Tal estudo evidenciou que a utilização de levosimendan associou-se a menores níveis de troponina no pós-operatório, sugerindo redução de injúria miocárdica⁴⁶.

3.1.4.4 Balão intra-aórtico

A utilização profilática do BIA no perioperatório de cirurgia cardíaca ainda gera debates. Trata-se de um dispositivo de assistência ventricular amplamente disponível e frequentemente utilizado, contribuindo com a melhora da performance cardíaca através do aumento da perfusão coronariana e redução da pós-carga. Tal efeito é obtido por meio da insuflação do balão durante a diástole e desinsuflação durante a sístole. Por outro lado, o BIA pode associar-se a efeitos adversos importantes, como isquemia de extremidades, redução de perfusão renal, anemia e plaquetopenia hemolíticas (mecanicamente induzidas), entre outros³⁰.

Recente metanálise avaliou o uso profilático do BIA em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca. Tal análise incluiu nove estudos, com um total de 1171 pacientes, dos quais 577 receberam BIA pré-operatório. A utilização do BIA profilático nessa metanálise associou-se a menor mortalidade hospitalar, menor incidência de síndrome do baixo débito cardíaco e menor tempo de permanência na UTI⁴⁷. Ponto de preocupação em relação a esta metanálise refere-se à qualidade dos estudos envolvidos, em geral com pequenas amostras, heterogeneidade na definição de pacientes de alto risco, desenhos prospectivos não randomizados, entre outros problemas.

No entanto, Rocha Ferreira *et al.*⁴⁸, avaliaram de modo prospectivo, controlado e randomizado, 151 pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca. Estes foram randomizados para o uso profilático do BIA ou para o manejo habitual. A definição de paciente de alto risco se baseou na

presença de FE menor ou igual a 40% e/ou EuroScore maior ou igual a 6. Tal estudo não evidenciou diferença em termos de mortalidade ou complicações cardiovasculares graves entre os grupos. Adicionalmente, o grupo BIA apresentou maior tempo de internação na UTI e maior necessidade de uso de inotrópicos.

Assim, o uso profilático do BIA deve ser personalizado, baseado na análise multimodal de parâmetros fisiológicos do paciente, e podendo ser uma ferramenta na profilaxia da síndrome de baixo débito cardíaco^{47,48}.

3.1.5 Manejo da síndrome do baixo débito cardíaco

O tratamento da síndrome de baixo débito cardíaco é complexo e baseia-se em dois pilares: drogas inotrópicas e suporte circulatório mecânico³⁰. Como bem descrito na definição da síndrome, caracteriza-se a síndrome de baixo débito cardíaco como uma redução no débito cardíaco (índice cardíaco $\leq 2,4$ L/min/m²) associada a evidências de hipóxia tecidual, na ausência de componente hipovolêmico^{7,8}.

O racional do manejo da síndrome de baixo débito cardíaco baseia-se no aumento da DO₂ com o intuito de prevenir deteriorações orgânicas através de um adequado suporte hemodinâmico^{7,8}.

3.1.5.1 Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico baseia-se nos agentes inotrópicos. O uso dessas drogas, incluindo indicação, fármaco de escolha, dose e protocolo de utilização durante a retirada de CEC, varia consideravelmente entre instituições e médicos assistentes. Dados recentes mostram que na Alemanha o inotrópico mais comumente utilizado foi a dobutamina (32%), seguida por epinefrina (30%) e inibidores da fosfodiesterase (8%)⁴⁹. Na Noruega, em um regime de fármaco único, o inotrópico mais usado foi o milrinone (17%), seguida de dobutamina (7%), dopamina (4%) e epinefrina (1%)¹³. No Canadá, o inotrópico mais prescrito é o milrinone (25%), seguida por epinefrina (23%) e dobutamina (6%)³.

Alguns fatores de risco estão associados a uma maior necessidade de uso de inotrópicos no perioperatório de cirurgias cardíacas, como índice cardíaco $\leq 2,4$ L/min/m², fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ≥ 20 mmHg, doença renal crônica estágios 3 a 5 (definida como uma taxa de filtração glomerular ≤ 60 ml/min por 1,73 m²), cirurgias combinadas (cirurgia de revascularização miocárdica + substituição de válvula, por exemplo), reoperação, insuficiência mitral moderada a importante e tempo de pinçamento aórtico^{14,15}.

Em contrapartida, mesmo no grupo de pacientes de mais alto risco, o uso de agentes inotrópicos pode associar-se a eventos adversos. Esses eventos incluem isquemia miocárdica (secundária a elevação no consumo miocárdico de oxigênio e a um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio), taquiarritmias (fibrilação atrial, taquicardia sinusal, taquiarritmias

ventriculares) e distúrbios metabólicos (como hiperglicemia, hiperlactatemia). Tais efeitos adversos ocorrem principalmente em virtude do estímulo β_1 adrenérgico^{10,11}.

A escolha do agente inotrópico deve levar em consideração suas características farmacológicas. Entre as catecolaminas, recomenda-se o uso de dobutamina e epinefrina. Esses agentes aumentam o volume de sangue ejetado, aumentam a frequência cardíaca e reduzem moderadamente a pressão capilar pulmonar³⁰. Tal ação é mediada pelo estímulo aos receptores β -adrenérgicos, fundamentalmente receptores β_1 , apresentando menor efeito em receptores β_2 e α ¹⁰. Característica dessa classe de agentes é o aumento do consumo miocárdico de oxigênio. Entre as catecolaminas, apenas a dobutamina parece acompanhar o aumento do consumo miocárdico de oxigênio por um aumento proporcional do fluxo sanguíneo coronariano, contribuindo para reduzir eventos isquêmicos induzidos pela droga⁵⁰.

O milrinone e o amrinone, agentes inotrópicos do grupo dos inibidores da fosfodiesterase, atuam inibindo a fosfodiesterase 3, levando ao aumento na disponibilidade da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc) e cálcio intracelular, levando a um aumento na ativação das proteínas contráteis e reduzindo os tempos de contração. Sua ação gera uma elevação no volume de sangue ejetado; por outro lado, são potentes vasodilatadores, reduzindo a pressão capilar pulmonar e a resistência vascular periférica. Além disso, cursam com elevação menos pronunciada da frequência cardíaca, fenômeno associado com uma menor incidência de arritmias cardíacas e infarto agudo do miocárdio em comparação com a dobutamina⁵¹. No entanto, duas

recentes metanálises lançaram dúvidas quanto ao aumento de mortalidade associado ao uso de milrinone⁵². Zangrillo *et al.*⁵³ avaliaram 13 estudos randomizados contendo 518 pacientes. Foram utilizados estudos comparando o uso de milrinone com placebo ou outro agente inotrópico no cenário de cirurgias cardíacas. O grupo milrinone apresentou aumento de mortalidade ao se avaliar a amostra como um todo (5,2% x 2,2%, $p = 0,04$). Quando utilizados apenas estudos nos quais o milrinone foi comparado a outros agentes inotrópicos, foi confirmado o aumento de mortalidade (10,7% x 2,9%, $p = 0,02$), fato não observado quando utilizados apenas estudos comparando milrinone com placebo ou nenhuma droga vasoativa (2,4% x 1,8%, $p = 0,76$). Majure *et al.*⁵², em outra metanálise, utilizaram 20 estudos na avaliação final, compreendendo 1037 pacientes. Não se evidenciou diferença na mortalidade (2,2% x 2,1%, $p = 0,7$). No entanto, quando avaliados apenas estudos de alta qualidade, observou-se uma tendência ao aumento de mortalidade no grupo milrinone (5,2% x 1,3%, $p = 0,1$).

Outra opção de inotrópico é o levosimendan. Ele atua como um sensibilizador do cálcio, elevando o volume de sangue ejetado pelo ventrículo, além de aumentar a frequência cardíaca e reduzir a resistência vascular periférica⁴⁴. No cenário do perioperatório de cirurgia cardíaca, o levosimendan tem sido estudado como potencial droga cardioprotetora. Metanálise de Landoni *et al.*⁵⁴ que incluiu 5480 pacientes contidos em 45 estudos randomizados, revelou uma redução na mortalidade (17,4% x 23,3%, $p < 0,01$). Tais achados foram semelhantes quando selecionados estudos comparando levosimendan com placebo ou com dobutamina.

Adicionalmente, quando selecionados apenas estudos de perioperatório de cirurgia cardíaca, foi observada redução de mortalidade. Por outro lado, o estudo Cheetah, com desenho multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado avaliou 506 pacientes. Esse grupo foi randomizado para receber levosimendan ou placebo caso apresentassem disfunção cardiovascular perioperatória. Esse estudo foi encerrado precocemente pelo critério de futilidade, não havendo diferença de mortalidade entre os grupos⁵⁵.

Além das drogas inotrópicas, os vasopressores, em especial a norepinefrina e a vasopressina, desempenham papel fundamental para a manutenção da perfusão tecidual. Merecem destaque adicional pelo fato de serem parte fundamental do tratamento das síndromes vasoplégicas, comumente associadas a síndrome de baixo débito cardíaco⁵⁶.

3.1.5.2 Suporte circulatório mecânico

O suporte circulatório mecânico pode ser realizado por uma série de dispositivos, contendo especificidades próprias. Entre esses dispositivos, destacam-se o balão intra-aórtico, a ECMO e os dispositivos de assistência circulatória⁵⁷.

O balão intra-aórtico pode ser utilizado para o tratamento adjuvante da disfunção cardíaca perioperatória. Vantagens do dispositivo incluem facilidade de implantação, baixa taxa de complicações (0,9% a 2,7%)⁵⁸, além de seus efeitos em aumentar a perfusão coronariana e elevar o débito cardíaco modestamente. Contraindicações ao BIA incluem insuficiência aórtica severa, doença vascular periférica avançada ou doença da aorta avançada^{22,30}.

A ECMO configura uma opção de tratamento para os casos de falência ventricular, podendo ser indicada na síndrome de baixo débito cardíaco no perioperatório de cirurgia cardíaca. Trata-se de um suporte circulatório mecânico temporário, capaz de dar suporte ao ventrículo esquerdo, ventrículo direito, assistência biventricular e também assistência respiratória. A utilização da ECMO deve ser feita como uma ponte, ou seja, utiliza-se essa tecnologia enquanto se aguarda a recuperação da função cardíaca, o transplante cardíaco, o implante de um dispositivo de assistência ventricular de duração intermediária ou longa, além da possibilidade de ser ponte para a tomada de decisão clínica. Em relação aos riscos do procedimento, destacam-se o risco de isquemia de membros, riscos hemorrágicos, neurológicos e infecciosos^{22,30}.

Por fim, os dispositivos de assistência ventricular de duração intermediária ou longa tem indicação mais restrita no cenário da síndrome de baixo débito cardíaco no perioperatório de cirurgia cardíaca. Tais dispositivos serão considerados em caso de estabilização inicial e como ponte para recuperação em casos de evolução mais lenta, ponte para transplante cardíaco ou como terapia definitiva⁵⁷.

3.2 Dobutamina

A dobutamina, um agonista β -adrenérgico sintético de ação direta que estimula fundamentalmente receptores β_1 , foi produzida no início dos anos 70 pelos laboratórios Lilly (The Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana)¹².

A estrutura molecular da dobutamina é derivada do isoproterenol, um potente agente inotrópico. No entanto, frente ao potente efeito estimulante do isoproterenol em receptores β_1 , esta droga associa-se a um alto risco de arritmias cardíacas. Outro efeito adverso importante do isoproterenol é a hipotensão, secundária a sua igualmente potente ação nos receptores β_2 , especialmente na musculatura esquelética, o que gera vasodilatação periférica e hipotensão. Assim, a molécula da dobutamina originou-se de modificações químicas sistemáticas da molécula do isoproterenol, até se atingir uma droga que estimula fundamentalmente receptores β_1 , apresentando menor efeito em receptores β_2 e α ¹².

Por esse mecanismo, a dobutamina atua aumentando a contratilidade ventricular e exerce apenas um discreto efeito no tônus vascular. Além do aumento da contratilidade, a dobutamina aumenta o volume de sangue ejetado pelo ventrículo e, conseqüentemente, o débito cardíaco. Cursa ainda com redução na resistência vascular sistêmica e pulmonar, sem aumento significativo da frequência cardíaca quando a volemia se encontra adequada e se respeitam as velocidades de infusão, especialmente evitando-se bolus. Outro fenômeno interessante refere-se a um favorável efeito no metabolismo miocárdico. Apesar de aumento no consumo de oxigênio (VO_2) pelo

miocárdio, a dobutamina parece aumentar proporcionalmente a DO_2 através do aumento da pressão de perfusão coronariana, do tempo de perfusão diastólico e através de vasodilatação coronariana direta^{12,59-63}.

Por todos esses motivos, a dobutamina é uma droga atrativa para o manejo da síndrome de baixo débito cardíaca associada ao miocárdio hibernado ou atordoado no perioperatório de cirurgias cardíacas⁵⁹⁻⁶³.

Em relação ao perfil de efeitos adversos, os principais associados a dobutamina são a taquicardia sinusal e as taquiarritmias supraventriculares ou ventriculares. Por outro lado, a incidência de arritmias induzidas pela dobutamina é menor em comparação com outras catecolaminas, como a dopamina, o isoproterenol e a epinefrina⁵⁹.

Frente ao exposto, a dobutamina mostra-se como um agente inotrópico catecolaminérgico, atuando como um agonista β -adrenérgico sintético de ação direta que estimula fundamentalmente receptores β_1 , associado a um baixo perfil de eventos adversos^{12,59-63}.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo e Estratégias de Tratamento

O Protocolo do estudo (Anexo A) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B) foram submetidos à comissão científica do Instituto do Coração (InCor) e aprovados pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) tendo sido aprovado sob número 611.178 em sessão de 10 de abril de 2014 (Anexo C). O protocolo inicial levou o título de “Epinefrina versus Dobutamina após cirurgia cardíaca: estudo controlado e randomizado”. Frente a publicações do período, indicando possível aumento de mortalidade associada ao uso de inotrópicos no perioperatório de cirurgias cardíacas¹³, foi solicitada a realização de um estudo preliminar, que foi CAPPesq do HCFMUSP sob número 877.619 em sessão de 19/11/2014 (Anexo D). Finalmente, foi realizada a mudança do projeto para “Dobutamina após cirurgia cardíaca: estudo controlado e randomizado”, aprovado pela CAPPesq sob o número 1.847.336 em sessão do dia 2 de dezembro de 2016 (Anexo E). Foram obtidas as anuências no TCLE de todos os pacientes participantes ou de seus familiares próximos, quando os pacientes estavam incapacitados de fornecê-la. O estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o identificador NCT02361801.

Trata-se de um estudo clínico, randomizado, prospectivo, unicêntrico, aberto, de não-inferioridade.

Pacientes consecutivos em programação de cirurgia cardíaca eletiva, especificamente cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com CEC, foram avaliados diariamente. O pesquisador avaliava diariamente a elegibilidade do paciente nos dias anteriores à cirurgia, explicava detalhadamente o estudo ao paciente ou familiar responsável e após assinatura do Termo de Consentimento o paciente era incluído no estudo. Os pacientes foram randomizados para duas estratégias distintas de uso de dobutamina: uma estratégia liberal ou uma estratégia restritiva.

A sequência das estratégias de tratamento foi gerada a partir de uma tabela de números randômicos e cada tratamento foi colocado em um envelope fechado, que apenas era aberto no momento da inclusão do paciente no estudo. Para garantir que o pesquisador não tivesse qualquer tipo de influência na seleção dos pacientes, o mesmo apenas tinha acesso ao grupo de tratamento após o consentimento voluntário do paciente e alocação ao grupo de tratamento, que era realizado por enfermeiras do estudo que tinham acesso aos envelopes de tratamento.

Não foi possível realizar o mascaramento das intervenções, por questões de segurança do paciente e em função do desenho do estudo que compara o uso do inotrópico de forma empírica e liberal, ou seja, iniciando o uso da dobutamina no aquecimento do paciente ainda em circulação extracorpórea, com a intervenção restritiva, que preconiza a utilização do inotrópico após a saída total do desvio cardiopulmonar, com critérios bem

determinados de baixo débito (condição clínica e $IC \leq 2,4$ L/min/m²), associados a sinais de hipoperfusão, salvo em situações de risco ao paciente.

A dobutamina é um dos agentes inotrópicos mais utilizados na prática clínica, exatamente por tratar-se de um fármaco seguro, de relativo baixo custo financeiro e amplamente disponível em diversas instituições de saúde. Por essas características, a dobutamina foi escolhida como inotrópico de primeira escolha na condução do presente estudo.

O estudo foi realizado no InCor-FMUSP.

As seguintes estratégias de tratamento foram empregadas:

Estratégia liberal: todos os pacientes recebiam dobutamina após o desmame da CEC, com uma dose inicial de 5 µg/kg/min. A titulação desta dose ficou a critério da equipe de anestesiologia que assistia ao paciente. Tal intervenção seria mantida pelo menos nas primeiras 8 horas após a saída da CEC, com posterior desmame se possível. Esse grupo de pacientes não receberiam a dobutamina apenas em caso de eventos adversos associados a terapia.

Estratégia restritiva: o uso da dobutamina após o desmame da CEC e nas primeiras 8 horas de pós-operatório seria guiada por evidências hemodinâmicas de baixo débito cardíaco ($IC \leq 2,4$ L/min/m²) associada a sinais de perfusão tecidual inadequada, incluindo elevação de lactato, redução da SvcO₂, débito urinário $\leq 0,5$ mL/kg/h por mais de 1 hora, redução no tempo de enchimento capilar, alteração do nível de consciência associada a baixo débito cardíaco, bradicardia inapropriada ou outros critérios clínicos de baixo débito a critério da equipe assistente da UTI.

Em ambas as estratégias, a titulação dobutamina foi baseada na condição clínica e hemodinâmica do paciente, segundo a avaliação clínica do anestesiológico durante a cirurgia, e do médico intensivista no pós-operatório. Após a oitava hora, dobutamina poderia ser desmamada e interrompida o mais brevemente possível.

No dia precedente a cirurgia, a equipe de anestesiologia era informada sobre a inclusão do paciente no protocolo, para qual grupo este havia sido randomizado e recebia as orientações adequadas quanto ao manejo de inotrópicos conforme o grupo de intervenção.

4.2 Critérios de Inclusão

Os seguintes critérios de inclusão foram aplicados:

- a) Pacientes com proposta de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea.
- b) Função ventricular normal (fração de ejeção $\geq 50\%$), aferida por ecocardiograma, cintilografia ou ventriculografia.
- c) Idade superior a 18 anos.
- d) Assinatura do TCLE.

4.3 Critérios de exclusão

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados:

- a) Correção cirúrgica de cardiopatia congênita.
- b) Cirurgia de transplante cardíaco.

- c) Cirurgia valvar.
- d) Cirurgia da aorta.
- e) Procedimentos combinados.
- f) Cirurgia de emergência.
- g) Procedimento cirúrgico para endocardite infecciosa ou durante tratamento de infecção ativa.
- h) Choque cardiogênico ou necessidade de inotrópicos antes do procedimento cirúrgico.
- i) Necessidade imediata de dispositivo de assistência circulatória após a retirada de CEC.
- j) Arritmias supraventriculares ou ventriculares sustentadas.
- k) Gravidez.
- l) Participação em outro estudo.

4.4 Pacientes

Foram avaliados 579 pacientes internados no InCor-HCFMUSP no período de 6 de abril de 2015 a 12 de dezembro de 2017 para inclusão no estudo. Destes, 160 pacientes preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o TCLE (Figura 1).

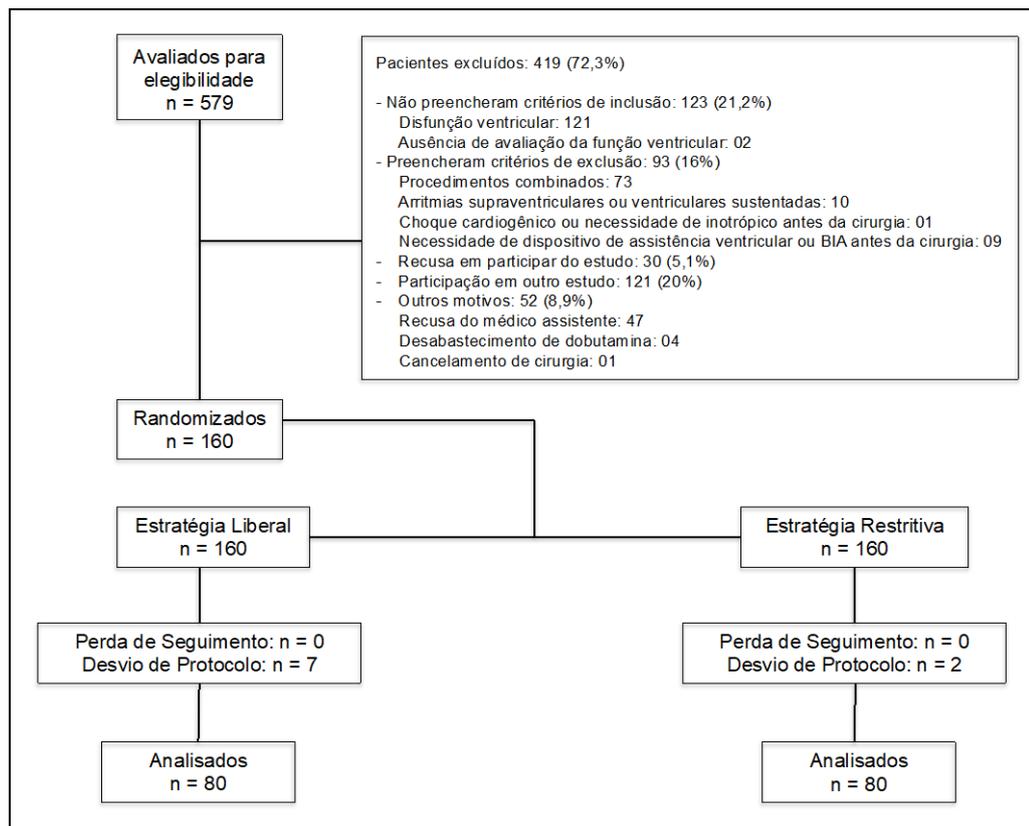


Figura 1 - Fluxograma do estudo

4.5 Procedimento Cirúrgico e Admissão na Unidade de Terapia Intensiva

A cirurgia de revascularização miocárdica foi realizada de acordo com o cirurgião assistente, bem como os procedimentos anestésicos foram realizados conforme o médico anesthesiologista assistente. Todos os pacientes receberam, após a indução anestésica, um dispositivo para aferição da pressão arterial invasiva e tiveram seus parâmetros hemodinâmicos adquiridos através de um monitor de débito cardíaco minimamente invasivo (Vigileo ou EV1000), utilizando a metodologia de análise do contorno da curva de pulso, da qual foram obtidos índice cardíaco, débito cardíaco e dados adicionais (volume sistólico, variação de volume sistólico, entre outros). Após a retirada da CEC, todos os pacientes randomizados para a estratégia liberal receberam

dobutamina, com uma dose mínima de 5 µg/kg/min. Por outro lado, os pacientes alocados para a estratégia restritiva somente receberiam dobutamina durante as primeiras 8 horas após a retirada da CEC se apresentassem índice cardíaco $\leq 2,4$ L/min/m² associado a outros sinais de hipoperfusão tecidual (SvcO₂ $\leq 70\%$, Lactato ≥ 3 mmol/L, débito urinário $\leq 0,5$ mL/kg/h por mais de uma hora, tempo de enchimento capilar > 3 segundos, ou sonolência/rebaixamento do nível de consciência). Em cada caso, a titulação da dobutamina seria baseada na condição clínica e hemodinâmica do paciente, de acordo com a avaliação clínica do anestesiológico durante o procedimento cirúrgico e do médico intensivista no pós-operatório. No grupo de estratégia liberal, a dose de dobutamina deveria ser mantida ou aumentada conforme critérios clínicos e hemodinâmicos até a oitava hora. Já no grupo de estratégia restritiva, até a oitava hora após a CEC a dobutamina deveria ser iniciada apenas se preenchidos os critérios acima descritos, ou seja, índice cardíaco $\leq 2,4$ L/min/m² associado a outros sinais de hipoperfusão tecidual. Após a oitava hora, a dobutamina foi desmamada e interrompida o mais precocemente possível em ambos os grupos.

A medicação pré-anestésica consistiu em midazolam 0,1 a 0,2 mg/kg administrado via oral 30 minutos antes da cirurgia. A anestesia foi induzida com 3 µg/kg a 5 µg/kg de fentanil, 0,05 mg/kg de midazolam, 0,2-0,3 mg/kg de etomidato e 0,1 mg/kg de pancurônio, administrados via intravenosa. A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano inalatório e fentanil se necessário. Durante a CEC, doses adicionais de midazolam e de pancurônio poderiam ser utilizadas de acordo com a demanda.

Todos os pacientes foram monitorizados com um cateter venoso central e um cateter arterial conectado ao sensor FloTrac™ para verificação de medidas hemodinâmicas. Após a intubação orotraqueal, os pacientes foram ventilados com pressão positiva intermitente com um volume corrente de 8 mL/kg, pressão positiva expiratória final (PEEP) de 5 cmH₂O a 8 cmH₂O e fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 60% a 100% para manter saturação arterial de oxigênio acima de 95%. Os fármacos vasoativos utilizados durante o período intraoperatório foram indicados de acordo com protocolo específico da instituição. Em todos os pacientes, os níveis de glicemia tinham objetivo de serem mantidos abaixo de 160 mg/dL, e se necessário, insulina intravenosa contínua foi administrada. Cefuroxima 750 mg foi administrada via intravenosa à indução anestésica. Todos os pacientes receberam ácido aminocapróico como antifibrinolítico na indução anestésica (5 g) e uma dose de 1 g/h até o final da cirurgia.

Todas as cirurgias foram realizadas com esternotomia mediana. A anticoagulação foi realizada com dose inicial de heparina 500 UI/kg administrada em veia central antes do início da CEC, com um tempo de coagulação ativada (TCA) alvo de 480 segundos. Heparina adicional pôde ser utilizada durante a CEC para alcançar o alvo. Uma bomba centrífuga (Medtronic Biomedicus, Minneapolis, MN) foi utilizada para CEC. Foi utilizado um circuito extracorpóreo contendo um oxigenador de membrana microporoso de polipropileno (Braile, São José do Rio Preto, SP, Brasil) integrado a um reservatório venoso de cardiectomia. O “prime” do oxigenador foi constituído de 1500 mL da solução de “Ringer” lactato, manitol 20% (1

g/kg) e 2500 unidades de heparina. Durante a CEC, uma estratégia de hipotermia foi mantida (32°C a 34°C). Durante a hipotermia, o manuseio dos gases sanguíneos foi realizado através da regulação “alfa-stat”. Durante a CEC, o fluxo não-pulsátil foi mantido entre 2 L/min/m² a 2,4 L/min/m² e a pressão arterial média entre 60 mmHg e 90 mmHg. A proteção miocárdica foi realizada por meio de cardioplegia cristalóide anterógrada intermitente fria ou pinçamento aórtico intermitente. A cardioplegia foi repetida a cada 30 minutos. Ao final da CEC, a heparina é revertida com protamina em uma relação de 1:1, e protamina adicional pode ser administrada até alcançar os níveis iniciais de TCA. A reposição volêmica no intraoperatório foi feita com “Ringer” lactato e a volemia ajustada de acordo com a monitorização da diurese, pressão arterial, pressões de enchimento, excesso de bases, lactato e débito cardíaco. Albumina poderia ser utilizada durante o procedimento.

Após a reversão da protamina, coagulograma e contagem de plaquetas foram coletados. Em caso de sangramento significativo associado à plaquetopenia ou a coagulopatia, plaquetas, plasma fresco ou crioprecipitado seriam administrados de acordo com protocolo da instituição.

Após o término do procedimento, os pacientes foram transferidos para a UTI ainda em ventilação mecânica e sob efeito residual da anestesia. Os pacientes foram extubados na UTI após recuperação completa da anestesia, estando estáveis hemodinamicamente, com a temperatura controlada e gases arteriais dentro da normalidade. Os pacientes receberam alta da UTI quando preencheram os critérios de alta de acordo com protocolo específico da instituição.

Para garantir a padronização das técnicas cirúrgica e anestésica, foi formado um grupo de quatro cirurgiões especializados em procedimentos da coronária e quatro anestesiológicos com experiência em anestesia para cirurgia cardiovascular.

4.6 Avaliação dos Dados Clínicos e Demográficos e Coleta de Dados

Um instrumento para coleta de dados foi criado para auxiliar na obtenção e organização das informações requeridas pelo estudo. No momento da randomização, dados clínicos e demográficos e informações necessárias para calcular o risco da cirurgia foram obtidos para cada paciente. O escore de risco cirúrgico utilizado foi o EuroSCORE e também o escore de disfunção multiorgânica SOFA, que foi calculado após admissão na UTI e até a alta desta unidade, salvo quando variáveis utilizadas no cálculo não estivessem mais disponíveis.

Os pacientes randomizados foram monitorados diariamente durante a internação até o 30º dia após a revascularização do miocárdio. Em caso de alta hospitalar antes deste tempo, um contato telefônico foi realizado no 30º dia para coletar as informações sobre os desfechos pré-especificados.

A folha de registro contendo informações sobre os critérios de inclusão, critérios de exclusão, dados demográficos, características de base, dados intraoperatórios, dados hemodinâmicos e desfechos foram concluídas para cada paciente. Esta informação foi reunida em uma base de dados a partir da qual as análises pré-especificadas e análises adicionais foram realizadas.

A coleta de dados se deu da seguinte maneira:

- **Dados pré-operatórios:** foram obtidos por meio da anamnese e avaliação do prontuário dos pacientes dados sobre a história clínica, antecedentes e medicações prévias. A avaliação da função ventricular foi realizada pela ecocardiografia, cintilografia ou pela ventriculografia realizada durante o estudo hemodinâmico.

- **Dados intraoperatórios:** Hemoglobina, hematócrito, coagulograma foram coletados no início da cirurgia, durante a CEC e ao final da CEC. A saturação venosa central de oxigênio, lactato arterial e dados hemodinâmicos (IC, débito cardíaco etc.) foram verificados antes do início do inotrópico e 30 minutos após a instalação do mesmo em ambos os grupos de tratamento. Ao final da cirurgia, foram obtidas informações sobre o tipo de procedimento cirúrgico, número e tipo de enxertos utilizados, tempo da CEC, duração do pinçamento aórtico, número de unidades de hemácias transfundidas, administração de outros hemocomponentes, tipo e quantidade de fluidos administrados e eventos clinicamente significativos, como sangramento e instabilidade hemodinâmica.

- **Dados pós-operatórios:** durante a internação na UTI, dados clínicos foram coletados diariamente. Hemoglobina, hematócrito, fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB), creatininafosfoquinase (CPK), troponina, eletrólitos, lactato, gases sanguíneos, bilirrubinas, BNP, amilase, lípase, ureia, creatinina foram coletados diariamente. Dados clínicos e laboratoriais para o escore SOFA foram coletados utilizando-se o pior valor dentro das primeiras 24 horas de internação na UTI, além da posterior coleta diária de

dados para a composição do SOFA diário. Após a alta da UTI, os pacientes foram diariamente avaliados e seguidos até a alta hospitalar. Durante todo o período da internação hospitalar, foram avaliadas continuamente a ocorrência de desfechos clínicos e mortalidade.

4.7 Desfechos

4.7.1 Desfecho primário

Incidência de um desfecho composto de arritmias (taquiarritmias ventriculares ou supraventriculares), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por todas as causas em 30 dias após a cirurgia cardíaca.

4.7.2 Desfechos secundários

- Incidência de mortalidade por todas as causas em 30 dias após a randomização.

- Incidência de incidência de infarto agudo do miocárdio⁶⁴ em 30 dias após a randomização.

- Incidência de acidente vascular encefálico⁶⁵ em 30 dias após a randomização.

- Incidência de síndrome do baixo débito cardíaco em 30 dias após a randomização.

- Incidência no uso de dobutamina em 30 dias após a randomização.

- Incidência no uso de vasopressores em 30 dias após a randomização.

- Incidência de arritmias ventriculares e/ou supraventriculares em 30 dias após a randomização.
- Incidência de insuficiência renal aguda (AKIN 2 ou mais)⁶⁶ entre os grupos em 30 dias após a randomização.
- Tempo de permanência na UTI e hospitalar.
- Tempo de ventilação mecânica em 30 dias.
- Incidência de reinternação hospitalar em 30 dias.
- Diferença dos níveis de lactato e SvcO₂ durante os primeiros 7 dias de internação na UTI.
- Diferença do score SOFA⁶⁷ durante as primeiras 72 horas de internação na UTI.
- Variáveis hemodinâmicas e laboratoriais durante os primeiros 7 dias de internação na UTI.
- Incidência do uso de dispositivos de assistência ventricular em 30 dias.

4.7.3 Definição dos desfechos clínicos

Infarto Agudo do Miocárdio (IAM): o IAM perioperatório foi definido como o IAM ocorrido após a cirurgia de revascularização miocárdica. O IAM após cirurgia de RM, chamado pela definição universal de infartos como IAM tipo 5, é definido como elevação dos níveis de troponina 10 vezes acima do percentil 99 do ensaio laboratorial, em pacientes com valores pré-operatórios normais, associados a ao menos uma das seguintes alterações: bloqueio de ramo esquerdo (BRE) novo ou novas ondas Q patológicas; documentação angiográfica de oclusão nova de enxerto realizado na cirurgia ou de vaso

nativo; e/ou exame de imagem evidenciando perda de miocárdio viável ou alteração nova na motilidade regional⁶⁴.

Acidente vascular cerebraal (AVC): o AVC foi definido como um déficit neurológico focal novo, de início súbito, duração prolongada e não reversível. A confirmação por imagem deste evento pode revelar lesões agudas ou surgirem apenas após algumas horas do evento inicial⁶⁵.

Insuficiência renal aguda (IRA): a IRA foi definida utilizando os critérios de *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*⁶⁶. A classificação AKIN separa a IRA em três estágios:

- AKIN 1: Aumento na creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dL ou aumento maior ou igual a uma e meia a duas vezes o valor da creatinina basal; ou a presença um débito urinário menor que 0,5 mL/kg/h por mais de 6 horas.
- AKIN 2: aumento maior que duas a três vezes o valor da creatinina basal; ou a presença um débito urinário menor que 0,5 mL/kg/h por mais de 12 horas.
- AKIN 3: aumento maior que três vezes o valor da creatinina basal, ou uma creatinina sérica maior ou igual a 4 mg/dL associada a um aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dL; ou a presença um débito urinário menor que 0,3 mL/kg/h por mais de 24 horas, ou anúria por mais de 12 horas.

Foram utilizados para definição de eventos neste estudo os casos de IRA AKIN 2 ou 3.

Síndrome de baixo débito cardíaco: a síndrome de baixo débito cardíaco foi extensamente descrita nas sessões iniciais deste estudo. De forma resumida, configura-se como uma redução no débito cardíaco (índice cardíaco $\leq 2,4$ L/min/m²) associada a evidências de hipóxia tecidual, como elevação de lactato, redução da SvcO₂ ou débito urinário $\leq 0,5$ mL/kg/h por mais de 1 hora, na ausência de componente hipovolêmico^{7,8,22}.

Arritmias supraventriculares: arritmias supraventriculares, especificamente as taquiarritmias, caracterizam-se como ritmo cardíaco com frequência maior do que 100 batimentos por minuto, com QRS estreito ou largo, e que exige uma estrutura supraventricular (nó sinusal, átrios, nó atrioventricular e feixe comum de His) para sua manutenção⁶⁸. Para fins de desfechos neste estudo, foram consideradas as seguintes taquiarritmias supraventriculares: taquicardia sinusal inapropriada; fibrilação atrial; *flutter* atrial; taquicardia atrial; taquicardia por reentrada nodal e taquicardia juncional.

Arritmias ventriculares: taquiarritmias ventriculares se caracterizam como um ritmo cardíaco com frequência superior a 100 batimentos por minuto, QRS largo, nas quais o estímulo elétrico inicia-se fora do sistema normal de condução do coração, propagando-se lentamente na musculatura do ventrículo, alargando o QRS⁶⁸. Foram consideradas para fins de desfechos a taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e a Torsades des Pointes.

Escore SOFA: o escore SOFA é uma ferramenta prognóstica que avalia diariamente o grau de disfunções orgânicas de um paciente criticamente doente, apresentando boa correlação com a mortalidade esperada. Para tal fim, utiliza seis variáveis, que são: avaliação de

hipoxemia, através da relação entre a pressão parcial de oxigênio inspirada (PaO_2) e a FiO_2 ; contagem de plaquetas; nível neurológico, através da escala de coma de Glasgow; nível sérico de bilirrubinas; pressão arterial mínima ou a necessidade de vasopressores; nível de creatinina. Foram realizadas aferições diárias do SOFA durante o período de internação na UTI da população do estudo⁶⁷.

4.8 Análise Estatística

O tamanho da amostra foi calculado considerando-se uma incidência de 40% do desfecho primário composto no grupo de estratégia liberal⁶⁹. Com base neste e utilizando um poder de 80%, um erro tipo I de 5% e uma diferença clinicamente minimamente significativa (MCID) de 10%, o estudo contou com 160 pacientes, 80 pacientes em cada grupo de estratégia de uso de dobutamina.

Os dados foram analisados estatisticamente por meio do programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) para Windows, versão 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição normal das variáveis contínuas. A diferença entre os grupos foi avaliada por meio do teste t de student bicaudado, Mann-Whitney, qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Os pacientes de cada grupo foram avaliados conforme o princípio de intenção de tratar. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo.

5 RESULTADOS

5.1 População do Estudo

Foram incluídos 160 pacientes no estudo, dos quais 80 pacientes foram alocados para a estratégia liberal de uso da dobutamina e 80 para a estratégia restritiva. Não houve perda de seguimento em nenhum dos grupos durante o período do estudo e nenhum paciente solicitou a retirada do termo de consentimento (Gráfico 1).

Os grupos foram homogêneos no que se referia às características pré-operatórias, demográficas, clínicas e laboratoriais (Tabela 1). A idade média foi de 62 (55 - 68) anos no grupo restritivo e 65 (57 - 69) anos no grupo liberal ($P= 0,117$) e houve um predomínio em ambos os grupos de pacientes do sexo masculino (71,3 vs 73,8%, $P= 0,723$). O índice de massa corpórea foi similar entre os grupos [27 (25 - 31) vs 27 (24 - 30) kg/m^2 , $P= 0,437$], respectivamente nos grupos restritivo e liberal. Em termos de raça, a população do estudo foi composta predominantemente por brancos (88,8 vs 82,5%), sem diferenças para a distribuição de raças entre os grupos ($P= 0,678$).

Dentre as comorbidades, as mais frequentes foram hipertensão (80 vs 86,3%, $P= 0,291$), dislipidemia (68,8 vs 62,5%, $P= 0,405$), diabetes (51,3 vs 41,3%, $P= 0,205$) e doença renal crônica (20 vs 12,5%, $P= 0,199$), respectivamente nos grupos liberal e restritivo. A prevalência de infarto

agudo do miocárdio prévio foi de 33,8% no grupo restritivo e 31,3% no grupo liberal (P= 0,736). A prevalência de pacientes tabagistas ativos foi de 18,8% no grupo restritivo e 27,5% no grupo liberal (P= 0,189) e de tabagistas prévios foi de 35% no grupo restritivo e 29,1% no grupo liberal (P= 0,427). A despeito disso, a prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica foi de apenas 1,3% no grupo restritivo e 1,3% no grupo liberal (P= 1,000). Entre as demais comorbidades cardiovasculares prévias, merecem destaque a doença vascular periférica (3,8 vs 2,5%, P= 1,000), a fibrilação atrial (0 vs 2,5%, P= 0,497) e o acidente vascular cerebral (1,3 vs 2,5%, P= 1,000), respectivamente nos grupos restritivo e liberal. A função ventricular não diferiu entre o grupo restritivo e liberal [61 (57 - 68)% vs 61 (56 - 66)%, P= 0,320].

O risco cirúrgico foi avaliado por duas ferramentas: EuroSCORE II e pelo escore de risco da Society of Thoracic Surgeons (STS Score). Tais escores não diferiram entre os grupos: mediana do EuroSCORE de 2 vs 2, P=0,10; STS Score com mediana de mortalidade de 0,8 vs 0,9 (P=0,43); e STS Score com mediana de morbidade e mortalidade de 8,8 vs 10 (P=0,99), respectivamente nos grupos restritivo e liberal.

A mediana do escore de comorbidade de Charlson ajustado para a idade foi de 3 e 3, respectivamente nos grupos restritivo e liberal (P= 0,428). Em relação a pacientes submetidos a uma reoperação, ou seja, já submetidos a cirurgias cardíacas abertas previamente, não houve diferença na prevalência dessa condição entre os grupos restritivo e liberal (3,8 vs 6,3%, P= 0,719).

Tabela 1 - Dados demográficos e características pré-operatórias dos pacientes - 2015 a 2017

Variáveis	Restritivo n=80	Liberal n=80	p
Idade (anos), mediana (IIQ)	62 (55 - 68)	65 (57 - 69)	0,117 ^a
Sexo (Masculino), n(%)	57 (71,3%)	59 (73,8%)	0,723 ^b
IMC (kg/m ²), mediana (IIQ)	27 (25 - 31)	27 (24 - 30)	0,437 ^a
Raça, n (%)			0,678 ^c
Branco	71 (88,8%)	66 (82,5%)	
Negro	4 (5,0%)	7 (8,8%)	
Pardo	3 (3,8%)	5 (6,3%)	
Oriental	2 (2,5%)	2 (2,5%)	
Tabagismo, n (%)			
Atual	15 (18,8%)	22 (27,5%)	0,189 ^b
Prévio (>6 meses)	28 (35,0%)	23 (29,1%)	0,427 ^b
Disfunção de ventrículo direito, n (%)	2 (2,5%)	0 (0%)	0,497 ^d
Insuficiência cardíaca, n (%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1,000 ^d
Infarto agudo do miocárdio, n (%)	27 (33,8%)	25 (31,3%)	0,736 ^b
Hipertensão arterial, n (%)	64 (80,0%)	69 (86,3%)	0,291 ^b
Doença vascular periférica, n (%)	3 (3,8%)	2 (2,5%)	1,000 ^d
Doença pulmonar obstrutiva crônica, n (%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1,000 ^d
Dislipidemia, n (%)	55 (68,8%)	50 (62,5%)	0,405 ^b
Creatinina (>1,5mg/dL), n (%)	16 (20,0%)	10 (12,5%)	0,199 ^b
História de fibrilação atrial, n (%)	0 (0%)	2 (2,5%)	0,497 ^d
Diabetes mellitus, n (%)	41 (51,3%)	33 (41,3%)	0,205 ^b
Doença hepática, n (%)	0 (0%)	2 (2,5%)	0,497 ^d
Hipotiroidismo, n (%)	6 (7,5%)	4 (5,0%)	0,514 ^b
Acidente vascular cerebral, n (%)	1 (1,3%)	2 (2,5%)	1,000 ^d
FEVE (%), mediana (IIQ)	61 (57 - 68)	61 (56 - 66)	0,320 ^a
Escore de CHARLSON, mediana (IIQ)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	0,428 ^a
EuroSCORE II, mediana (IIQ)	2 (2 - 4)	2 (2 - 3)	0,10 ^a
Escore STS - mortalidade, mediana (IIQ)	0,8 (0,6 - 1,1)	0,9 (0,7 - 1,3)	0,43 ^a
Escore STS - morbidade ou mortalidade, mediana (IIQ)	8,8 (8,0 - 12,0)	10,0 (7,4 - 11,7)	0,99 ^a
Reoperação, n (%)	3 (3,8%)	5 (6,3%)	0,719 ^d

^a: Teste de Mann-Whitney; ^b: Teste qui-quadrado de Pearson; ^c: teste da razão de verossimilhança; ^d: Teste exato de Fisher.

IIQ: intervalo interquartilico; IMC: Índice de massa corporal; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

No que tange as características intraoperatórias, não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao manejo operatório (Tabela 2). O número total de enxertos foi semelhante entre os grupos (P= 0,741), sendo que a maior parte da amostra recebeu 2 (28,8% vs 28,8%) ou três enxertos (50 vs 56,3%), respectivamente nos grupos restritivo e liberal.

Tabela 2 - Características intraoperatórias dos pacientes - 2015 a 2017

Variáveis	Restritivo	Liberal	p
	n=80	n=80	
Número total de enxertos, n (%)			0,741 ^c
1	2 (2,5%)	1 (1,3%)	
2	23 (28,8%)	23 (28,8%)	
3	40 (50%)	45 (56,3%)	
≥3	15 (18,8%)	11 (13,8%)	
Enxertos, n (%)			
Mamária	78 (97,5%)	79 (98,8%)	1,000 ^d
Veia safena	74 (92,5%)	72 (90%)	0,576 ^b
Radial	4 (5%)	2 (2,5%)	0,681 ^d
Tempo de CEC (minutos), mediana (IIQ)	84 (72 - 109)	92 (67 - 105)	0,988 ^a
Tempo de Pinçamento Aórtico (minutos), mediana (IIQ)	64 (53 - 83)	71 (49 - 84)	0,467 ^a
Cristaloide (mL), mediana (IIQ)	2000 (1500 - 2500)	2000 (1500 - 2500)	0,317 ^a
Albumina (mL), n (%)			1,000 ^d
Não	78 (97,5%)	78 (97,5%)	
Sim	2 (2,5%)	2 (2,5%)	
Balanco hídrico (mL) , mediana (IIQ)	+2525 (1825 - 3157)	+2855 (2337 - 3607)	0,021 ^a
Transusão de hemácias, n (%)	15 (18,8%)	18 (22,5%)	0,558 ^b
Concentrado de hemácias, n (%)			0,603 ^c
0	66 (82,5%)	62 (77,5%)	
1	8 (10%)	9 (11,3%)	
2	6 (7,5%)	8 (10%)	
3	0 (0%)	1 (1,3%)	
Plasma fresco congelado, n (%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1,000 ^d
Concentrado de plaquetas, n (%)			1,000 ^d
Não	79 (98,8%)	79 (98,8%)	
Sim	1 (1,3%)	1 (1,3%)	
Vasopressor, n (%)	27 (35,5%)	29 (39,7%)	0,597 ^b
Vasodilatador (nitroprussiato; nitroglicerina), n (%)	15 (19,7%)	26 (33,8%)	0,050 ^b

^a: Teste de Mann-Whitney; ^b: Teste qui-quadrado de Pearson; ^c: teste da razão de verossimilhança; ^d: Teste exato de Fisher.

IIQ: intervalo interquartilico; CEC: Circulação extracorpórea.

No que se refere ao tipo de enxerto, a maioria dos pacientes recebeu enxertos de artéria mamária interna e de veia safena. Enxertos de artéria mamária interna foram utilizados em 97,5% dos pacientes do grupo restritivo, enquanto 98,8% dos pacientes do grupo liberal receberam tais enxertos (P= 1,000). Em relação aos enxertos de veia safena, 92,5% dos pacientes do grupo restritivo receberam esses enxertos em comparação com

90% do grupo liberal ($P= 0,576$). Além disso, pacientes do grupo restritivo receberam enxertos de artéria radial em 5% dos casos, e os pacientes do grupo liberal em 2,5% ($P= 0,681$).

Não houve diferença entre os tempos de circulação extracorpórea em minutos [84 (72 - 109) vs 92 (67 - 105), $P= 0,988$] e no tempo de pinçamento aórtico [64 (53 - 83) vs 71 (49 - 84), $P= 0,467$] entre os grupos restritivo e liberal, respectivamente. De modo análogo, não houve diferença significativa em relação ao manejo volêmico durante o intraoperatório, destacando-se o balanço hídrico [+2525 (1825 - 3157) vs +2855 (2337 - 3607) mL, $P= 0,21$] e o volume infundido de soluções cristaloides [2000 (1500 - 2500) vs 2000 (1500 - 2500) mL, $P= 0,317$]. A utilização de albumina no intraoperatório foi infrequente, apenas em 2,5% no grupo restritivo e 2,5% no grupo liberal ($P= 1,000$).

A utilização de hemocomponentes se mostrou baixa. Em relação a transfusão de concentrados de hemácias, não houve necessidade de transfusão em 82,5% dos pacientes do grupo restritivo e em 77,5% do grupo liberal. Globalmente, não houve diferença entre os grupos em relação a necessidade de transfusão de concentrados de hemácias ($P= 0,558$). De forma idêntica, não houve diferença na necessidade de transfusão de plasma fresco congelado ($P= 1,000$) ou de concentrados de plaquetas ($P= 1,000$). Merece destaque que apenas um paciente do grupo restritivo recebeu plasma fresco congelado e que apenas um paciente em cada grupo recebeu concentrados de plaquetas.

Em relação as drogas vasoativas, o grupo liberal apresentou uma tendência a maior necessidade de vasodilatadores endovenosos,

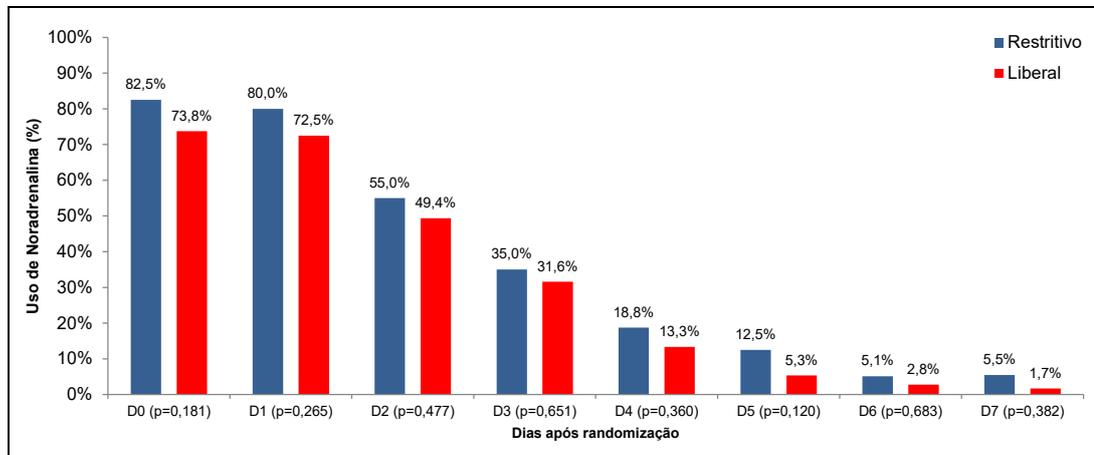
compreendendo a nitroglicerina e o nitroprussiato de sódio (33,8% vs 19,7%, $P= 0,050$), respectivamente nos grupos liberal e restritivo. O uso de vasopressores no intraoperatório e nos primeiros 7 dias de pós-operatório não mostrou diferença entre os grupos. No intraoperatório, 35,5% dos pacientes do grupo restritivo e 39,7% dos pacientes do grupo liberal fizeram uso de vasopressores ($P= 0,597$). Esse comportamento manteve-se semelhante ao longo dos primeiros 7 dias de pós-operatório, incluindo o tempo total de uso de vasopressores, em minutos [2450 (1380 - 4920) vs 2970 (1320 - 4665), $P= 0,618$] (Tabela 3, Gráfico 1).

Tabela 3 - Uso de noradrenalina nos primeiros 7 dias de pós-operatório

Noradrenalina	Restritivo	Liberal	p
	n=80	n=80	
Dia 0	66/80 (82,5%)	59/80 (73,8%)	0,181 ^b
Dia 1	64/80 (80%)	58/80 (72,5%)	0,265 ^b
Dia 2	44/80 (55%)	39/79 (49,4%)	0,477 ^b
Dia 3	28/80 (35%)	24/76 (31,6%)	0,651 ^b
Dia 4	15/80 (18,8%)	10/75 (13,3%)	0,360 ^b
Dia 5	10/80 (12,5%)	4/75 (5,3%)	0,120 ^b
Dia 6	4/78 (5,1%)	2/72 (2,8%)	0,683 ^d
Dia 7	4/73 (5,5%)	1/58 (1,7%)	0,382 ^d
Tempo de uso de Norepinefrina (minutos)	2450 (1380 - 4920)	2970 (1320 - 4665)	0,618 ^a

^a: Teste de Mann-Whitney; ^b: Teste qui-quadrado de Pearson^d: Teste exato de Fisher.

Gráfico 1 - Uso de noradrenalina nos primeiros 7 dias de pós-operatório



O uso da dobutamina no perioperatório das cirurgias, como esperado, foi distinto entre os grupos (Tabela 4). Os pacientes do grupo restritivo fizeram uso da dobutamina em 67,1% dos casos no perioperatório, em comparação com a utilização em 100% dos pacientes do grupo liberal ($P < 0,001$). Em relação ao local e o momento de início do inotrópico, igualmente houve diferença entre os grupos ($P < 0,001$); o grupo liberal iniciou o uso da dobutamina principalmente no centro cirúrgico (92,2%), enquanto o uso do inotrópico no grupo restritivo, em menor número, também teve início predominantemente no intraoperatório (50%). O início de uso da dobutamina no grupo liberal se deu principalmente após a CEC (59,7% vs 32,5%) em relação ao início do inotrópico antes CEC. No entanto, uma vez iniciada a dobutamina no centro cirúrgico, não houve diferença em relação ao tempo médio de uso [165 (110 - 290) vs 195 (125 - 300) min, $P = 0,291$] ou a dose média utilizada [5,5 (5,0 - 9,8) vs 5 (4,9 - 7,0), $P = 0,073$], respectivamente nos grupos restritivo e liberal. Ao longo dos primeiros 7 dias do pós-operatório, o uso da dobutamina diferiu entre os grupos no pós-

operatório imediato e no primeiro dia de pós-operatório. A partir desse dia, o uso da dobutamina foi semelhante nos grupos (Gráfico 2).

Tabela 4 - Uso de dobutamina no intraoperatório e nos primeiros 7 dias de pós-operatório

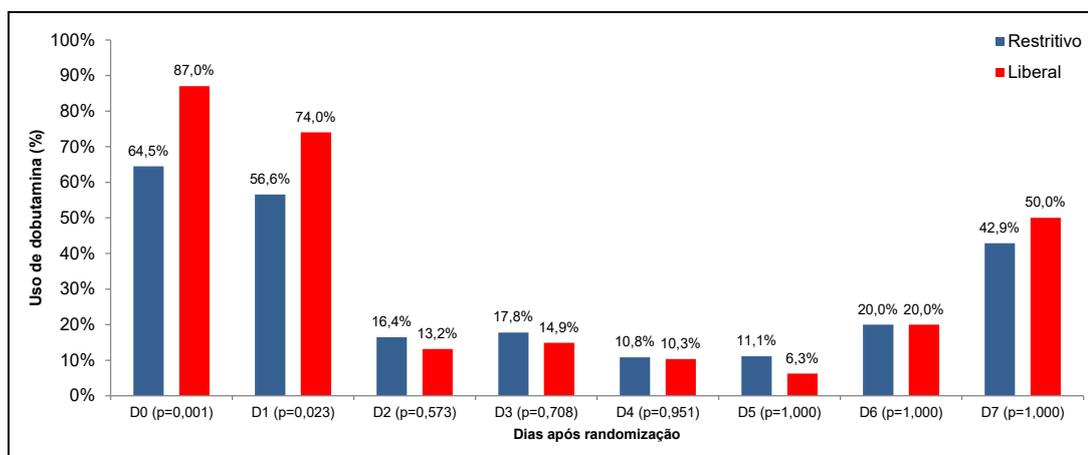
Dobutamina	Restritivo		Liberal		p
	n=80		n=80		
Uso da Dobutamina, n(%)	51/76 (67,1%)		77/77 (100%)		<0,001 ^b
Local da instalação, n(%)					<0,001 ^b
Não utilizou	25 (32,9%)		0 (0%)		
Centro Cirúrgico	38 (50,0%)		71 (92,2%)		
UTI Cirúrgica	13 (17,1%)		6 (7,8%)		
Momento da instalação no CC, n(%)					<0,001 ^b
Não utilizou	38 (50,0%)		6 (7,8%)		
Antes da CEC	15 (19,7%)		25 (32,5%)		
Depois da CEC	23 (30,3%)		46 (59,7%)		
Centro Cirúrgico					
Tempo (min)	165 (110 - 290)		195 (125 - 300)		0,291 ^a
Dose média (mcg/kg/min)	5,5 (5,0 - 9,8)		5 (4,9 - 7,0)		0,073 ^a
UTI Cirúrgica					
Utilização de dobutamina, n(%)					
Pós-operatório imediato	49/76 (64,5%)		67/77 (87%)		0,001 ^b
1º pós-operatório	43/76 (56,6%)		57/77 (74%)		0,023 ^b
2º pós-operatório	12/73 (16,4%)		10/76 (13,2%)		0,573 ^b
3º pós-operatório	8/45 (17,8%)		7/47 (14,9%)		0,708 ^b
4º pós-operatório	4/37 (10,8%)		3/29 (10,3%)		0,951 ^b
5º pós-operatório	3/27 (11,1%)		1/16 (6,3%)		1,000 ^d
6º pós-operatório	3/15 (20%)		1/5 (20%)		1,000 ^d
7º pós-operatório	3/7 (42,9%)		1/2 (50%)		1,000 ^d
Tempo de uso (min)					
Pós-operatório imediato	840 (480 - 960)		840 (600 - 960)		0,628 ^a
1º pós-operatório	840 (600 - 1440)		720 (540 - 1080)		0,270 ^a
2º pós-operatório	1440 (1080 - 1440)		1440 (600 - 1440)		0,843 ^a
3º pós-operatório	1350 (930 - 1440)		1200 (450 - 1440)		0,165 ^a
4º pós-operatório	1440 (900 - 1440)		660 (630 - 1050)		0,724 ^a
5º pós-operatório	1440**		1440*		-
6º pós-operatório	1440**		1440*		-
7º pós-operatório	1440**		1440*		-
Dose média (mcg/kg/min)					
Pós-operatório imediato	5,2 (3,3 - 9,4)		5,1 (4,1 - 7,1)		0,573 ^a
1º pós-operatório	3,9 (2,9 - 6,4)		3,2 (2,6 - 5,2)		0,484 ^a
2º pós-operatório	4,9 (1,9 - 11,5)		5,2 (2,7 - 7,6)		0,702 ^a
3º pós-operatório	7,9 (4,9 - 9,9)		5,0 (2,4 - 5,6)		0,626 ^a
4º pós-operatório	5,7 (2,8 - 8,1)		5,0 (4,1 - 12,4)		0,558 ^a
5º pós-operatório	6,4 (4,2 - 7,1)		19,8*		-
6º pós-operatório	6,0 (4,0 - 6,9)		19,8*		-
7º pós-operatório	6,0 (4,0 - 6,9)		19,8*		-

*Um paciente **Três pacientes com mesmo valor

^a: Teste de Mann-Whitney; ^b: Teste qui-quadrado de Pearson; ^d: Teste exato de Fisher.

CC: Centro cirúrgico; UTI: Unidade de terapia intensiva.

Gráfico 2 - Uso de dobutamina nos primeiros 7 dias de pós-operatório



5.2 Desfechos

O desfecho primário ocorreu em 31,3% do grupo restritivo e em 33,8% do grupo liberal (P=0,736) (Tabela 5).

Tabela 5 - Desfechos do estudo

Desfechos	Restritivo n=80	Liberal n=80	p
Desfecho Principal			
Evento combinado	25 (31,3%)	27 (33,8%)	0,736 ^b
Arritmias (supraventriculares e/ou ventriculares)	19 (23,8%)	22 (27,5%)	0,587 ^b
Síndrome do baixo débito	11 (13,8%)	12 (15%)	0,822 ^b
Choque cardiogênico	9 (11,3%)	11 (13,8%)	0,633 ^b
Óbito	2 (2,5%)	5 (6,3%)	0,443 ^d
Infarto agudo do miocárdio	1 (1,3%)	2 (2,5%)	1,000 ^d
Acidente vascular cerebral	2 (2,5%)	0 (0%)	0,497 ^d
Desfechos secundários			
Fibrilação atrial	19 (23,8%)	20 (25,0%)	0,854 ^b
Insuficiência Cardíaca	11 (13,8%)	11 (13,8%)	1,000 ^b
Insuficiência Renal	10 (12,5%)	11 (13,8%)	0,815 ^b
Choque séptico	3 (3,8%)	1 (1,3%)	0,620 ^d
Ventilação mecânica	3 (3,8%)	4 (5,0%)	1,000 ^d
Dias livres de ventilação mecânica, mediana (IIQ)	29 (29 - 29)	29 (29 - 29)	0,936 ^a
SOFA (72 horas), mediana (IIQ)	3 (2 - 6)	3 (1 - 5)	0,286 ^a
Tempo de internação na UTI (dias), mediana (IIQ)	3 (2 - 5)	3 (2 - 4)	0,270 ^a
Tempo de internação hospitalar (dias), mediana (IIQ)	14 (11 - 19)	13 (9 - 17)	0,251 ^a

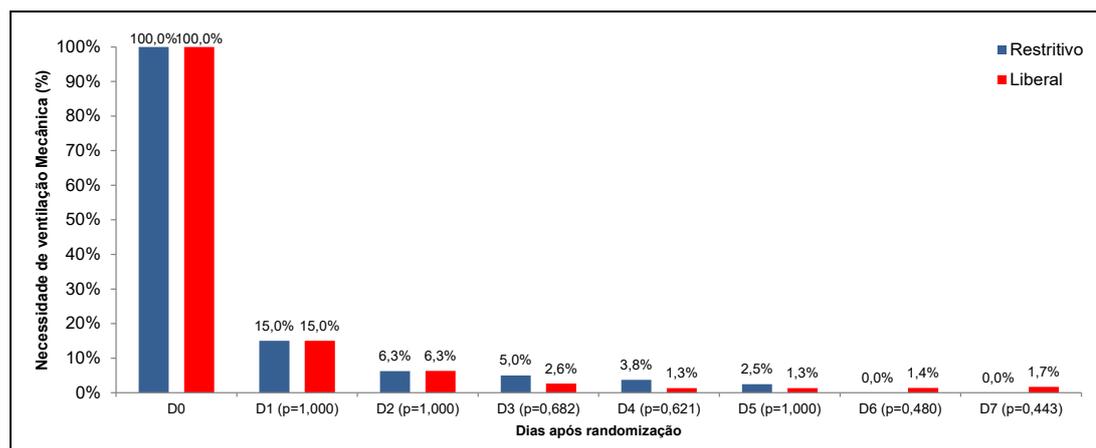
*Um paciente **Três pacientes com mesmo valor

^a: Teste de Mann-Whitney; ^b: Teste qui-quadrado de Pearson; ^d: Teste exato de Fisher.

IIQ: intervalo interquartil; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UTI: Unidade de terapia intensiva

Em relação aos desfechos secundários, não houve diferenças significantes entre os grupos restritivo e liberal quanto a incidência de taquiarritmias supraventriculares ou ventriculares (23,8% vs 27,5%, $P=0,587$), choque cardiogênico (11,3% vs 13,8%, $P=0,633$), síndrome de baixo débito cardíaco (13,8% vs 15%, $P=0,822$), infarto agudo do miocárdio (1,3% vs 2,5%, $P=1,000$), acidente vascular cerebral (2,5% vs 0%, $P=0,497$) e óbito por todas as causas (2,5% vs 6,3%, $P=0,443$). Igualmente semelhantes se mostraram os desfechos secundários de fibrilação atrial (23,8% vs 25%, $P=0,854$), insuficiência cardíaca (13,8% vs 13,8%, $P=1,000$), choque séptico (3,8% vs 1,3%, $P=0,620$), ventilação mecânica (3,8% vs 5%, $P=1,000$) e dias livres de ventilação mecânica (11,3% vs 13,8%, $P=0,633$) (Gráfico 3).

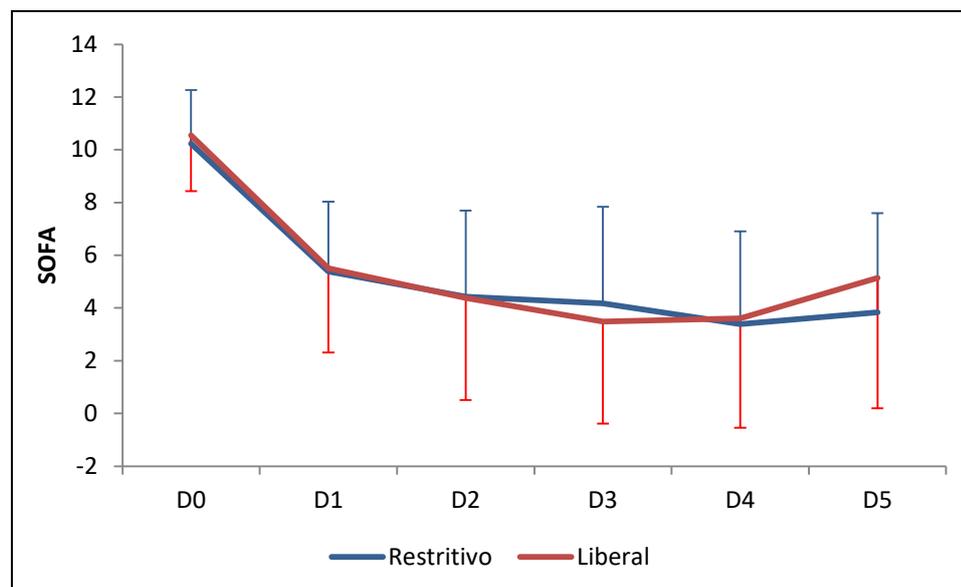
Gráfico 3 - Necessidade de ventilação mecânica nos primeiros 7 dias de pós-operatório



Em termo de gravidade e prognóstico, o escore de SOFA nas primeiras 72 horas mostrou-se semelhante entre os grupos, com mediana de 3 (2 - 6) no grupo restritivo e 3 (1 - 5) no grupo liberal ($P=0,286$) (Gráfico 4).

Também não houve diferença entre os grupos no que se refere a mediana de tempo de permanência na UTI [3 (2 - 5) vs 3 (2 - 4), P= 0,270] e de internação hospitalar [14 (11 - 19) vs 13 (9 - 17), P= 0,251], respectivamente nos grupos restritivo e liberal.

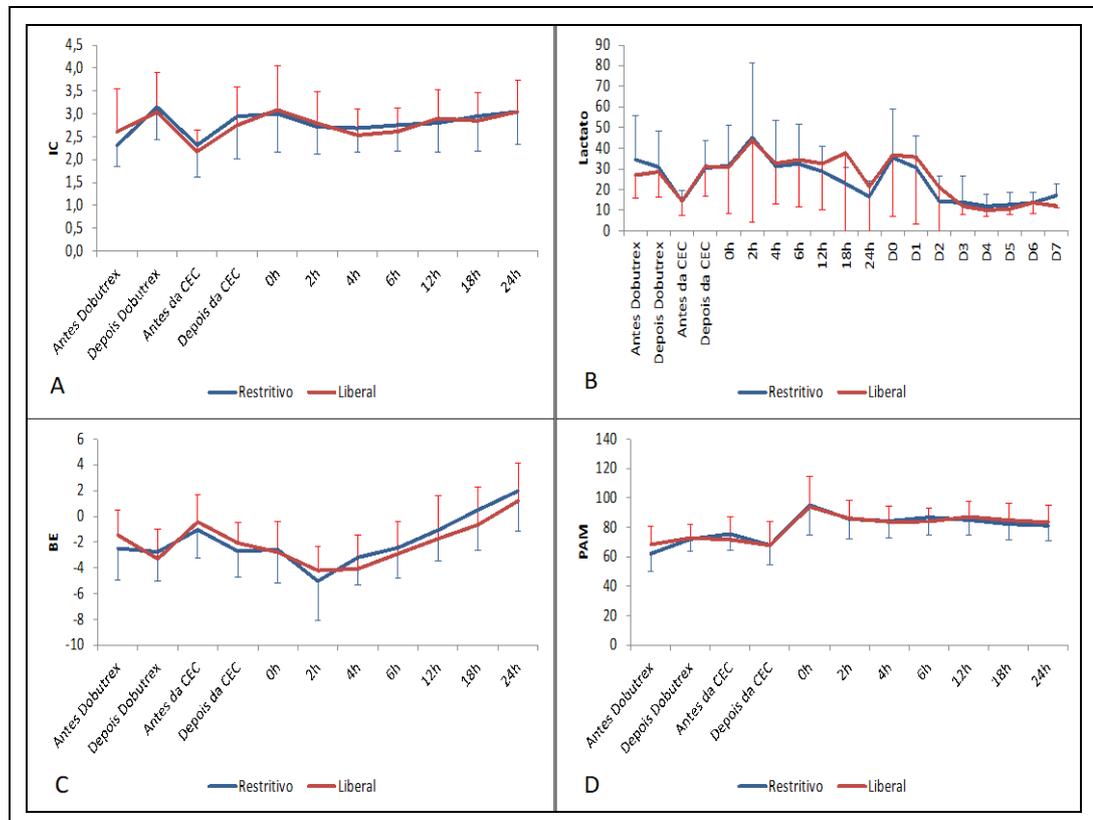
Gráfico 4 - Escore SOFA nos primeiros 7 dias de pós-operatório



SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

A despeito do menor uso de inotrópicos, o comportamento hemodinâmico foi semelhante entre os grupos. O comportamento do índice cardíaco, SvcO₂ e lactato não evidenciou interação ou efeito dos grupos de intervenção; já o comportamento do base excess e da pressão arterial média evidenciou interação entre os grupos (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Comportamento hemodinâmico nos primeiros 7 dias de pós-operatório

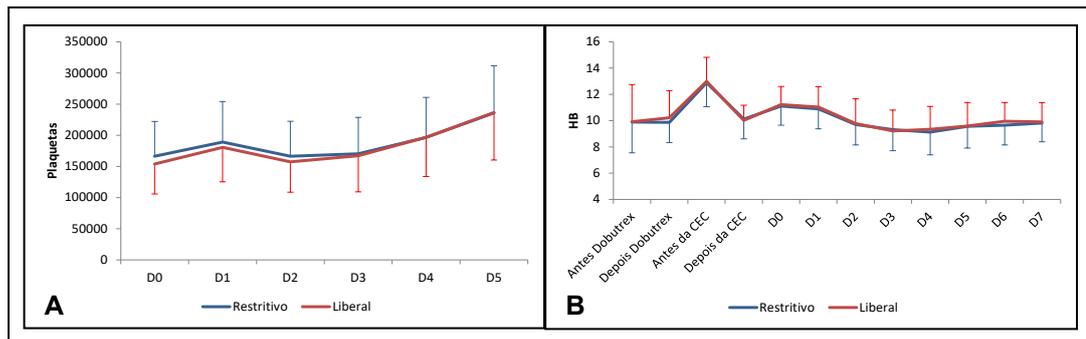


A: Comportamento do IC nos primeiros 7 dias de pós-operatório ($p=0,619$); B: Comportamento do Lactato nos primeiros 7 dias de pós-operatório ($p=0,076$); C: Comportamento do Base Excesso nos primeiros 7 dias de pós-operatório ($p=0,012$); D: Comportamento da PAM nos primeiros 7 dias de pós-operatório ($p=0,036$);

IC: Índice cardíaco; BE: Base excesso; PAM: Pressão arterial média.

Em relação as séries hematológicas, incluindo hemoglobina e plaquetas, não houve diferença entre os grupos (Gráfico 6).

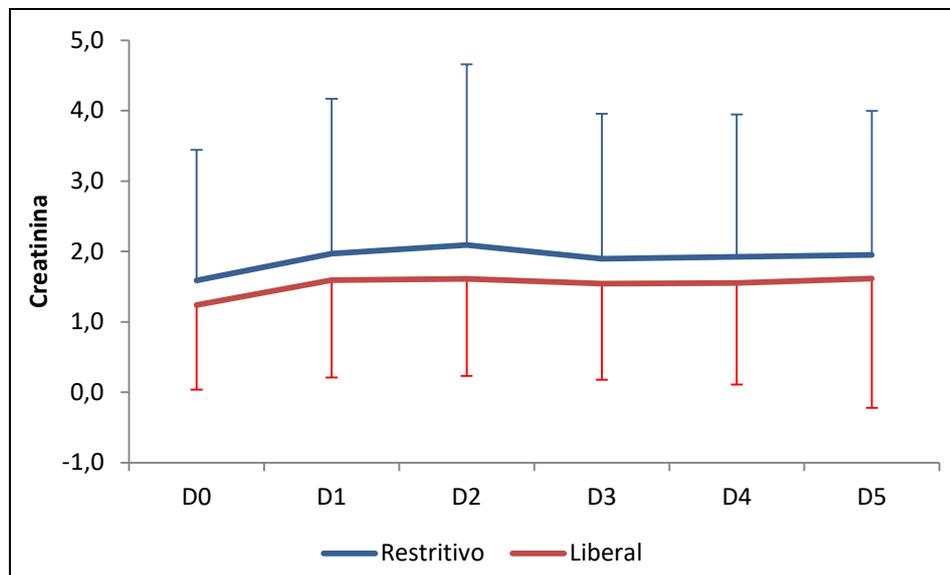
Gráfico 6 - Comportamento de hemoglobina e plaquetas nos primeiros 7 dias de pós-operatório



A: Comportamento das plaquetas nos primeiros 7 dias de pós-operatório ($p=0,579$); B: Comportamento do Lactato nos primeiros 7 dias de pós-operatório ($p=0,581$); HB: Hemoglobina

Em relação a função renal, não houve diferença entre os grupos em termos de insuficiência renal aguda (12,5 x 13,8%, $P=0,815$). De destaque, o grupo restritivo apresentou valores médios mais elevados em comparação com o grupo liberal. No entanto, não foi identificada interação e nem efeito de grupo nesse achado (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Comportamento de creatinina nos primeiros 7 dias de pós-operatório



Comportamento das creatininas nos primeiros 7 dias de pós-operatório ($p=0,770$).

6 DISCUSSÃO

Neste estudo envolvendo 160 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea, a estratégia restritiva de utilização da dobutamina, baseada em um cenário clínico de redução do índice cardíaco associado a sinais de hipoperfusão tecidual, mostrou-se não-inferior a uma estratégia liberal de uso do inotrópico em relação ao desfecho primário composto de taquiarritmias (ventricular e supraventricular), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por todas as causas em 30 dias. Além disso, não foram evidenciadas diferenças na incidência de insuficiência renal, necessidade de retorno a ventilação mecânica, dias livres de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI ou tempo de permanência hospitalar.

A população do presente estudo foi composta por pacientes agendados para uma cirurgia de revascularização miocárdica eletiva, não combinada com outros procedimentos cardíacos cirúrgicos e que apresentavam função ventricular normal. Essa população compõe um grupo de pacientes de bom prognóstico no perioperatório de cirurgia cardíaca. Diferente de populações de mais alto risco, em especial os portadores de disfunção ventricular, em que a necessidade de agentes inotrópicos é flagrante, a população deste estudo foi selecionada pela perspectiva de um adequado manejo hemodinâmico no perioperatório sem a necessidade de agentes inotrópicos, ou com uma baixa necessidade de tais agentes.

A utilização de agentes inotrópicos no perioperatório de cirurgia cardíaca permanece controversa. O uso de agentes inotrópicos no perioperatório de cirurgias cardíacas varia de valores baixos como em 5% dos casos, até o uso indiscriminado, em 100% dos casos¹⁶⁻¹⁸. Em geral, o uso de agentes inotrópicos no perioperatório de cirurgias cardíacas varia de 35 a 55%^{3,13-15}. No entanto, boa parte dos estudos que embasam os dados acima são retrospectivos e provenientes de análise de banco de dados. Shahin *et al.*³, analisando uma coorte retrospectiva composta por 1326 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, sugeriram em modelo ajustado no qual a exposição a agentes inotrópicos no perioperatório de cirurgias cardíacas associava-se a um aumento de mortalidade hospitalar e disfunção renal. Nielsen *et al.*¹³, avaliando uma coorte prospectiva contendo 6005 cirurgias cardíacas, descreveram uma associação independente entre o uso de dobutamina no período perioperatório de cirurgia cardíaca com aumento na mortalidade em 30 dias e em um ano, bem como um aumento na incidência de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, arritmias e necessidade de terapia de substituição renal. Essas informações, em especial o fato de derivarem de estudos observacionais, levantam uma importante questão referente ao uso dos inotrópicos: caso os agentes inotrópicos estivessem sendo utilizados de maneira profilática, o aumento nesses graves desfechos não justificaria o uso. Por outro lado, se apenas a população que evoluiu para choque cardiogênico ou síndrome do baixo débito cardíaco fez uso de inotrópicos, é natural que o seu uso se relacione com piores desfechos clínicos. Corroborando essa dificuldade de

interpretação quanto ao cenário de uso, Belletti *et al.*¹⁹ realizaram uma metanálise que avaliou o uso de vasopressores e inotrópicos em diferentes cenários clínicos. Foram incluídos 177 estudos randomizados, contendo 28280 pacientes. O resultado global da metanálise foi neutro, mas a utilização de vasopressores e inotrópicos no perioperatório de cirurgia cardíaca associou-se a menor mortalidade. Assim, justifica-se a proposta do presente estudo, de avaliar especificamente o modo de utilização do agente inotrópico: de modo liberal, profilático, ou de modo restritivo, nos pacientes quem mostrarem evidências de redução no desempenho cardíaco e hipoperfusão tecidual.

O presente estudo confirmou achados prévios em termos de incidência de eventos. O desfecho combinado ocorreu em cerca 30 a 35% da amostra⁶⁹. Adicionalmente, a incidência de síndrome de baixo débito cardíaco, da ordem de 13 a 15%, foi igualmente compatível com estimativas de estudos prévios^{4,5}.

O uso de dobutamina no grupo restritivo se mostrou maior do que os achados da literatura, tendo o grupo restritivo feito uso de dobutamina em 67,1% dos casos. Entre as justificativas para este uso, podemos elencar:

- Questão cultural do uso do agente inotrópico, habitualmente utilizado durante a saída da CEC.
- Fatores pré-operatórios que aumentam a chance de baixo débito cardíaco, especialmente associado ao componente hipovolêmico (jejum prolongado e uso de diuréticos como anti-hipertensivos ou para controle de sintomas congestivos, por exemplo).

- Questões técnicas do intraoperatório, como CEC com necessidade de alto volume de solução cristalóide para completar o sistema ("prime"), contribuindo com hemodiluição e aumento da resposta inflamatória sistêmica, que em última análise pode contribuir para síndrome de baixo débito cardíaco.

É possível que o uso de critérios ainda mais restritivos para iniciar a dobutamina poderiam ter reduzido o número de pacientes recebendo dobutamina, possivelmente aumentando a magnitude de nossos achados.

Merece destaque a boa aderência ao protocolo, com mais de 92% dos pacientes do grupo liberal recebendo dobutamina ainda no centro cirúrgico. E, independente do braço do estudo, o uso da dobutamina após o seu início foi homogêneo, tanto em tempo de uso, dose utilizada e duração do uso nos primeiros 7 dias de pós-operatório.

Ainda no que se refere ao uso de vasopressores, seu uso se deu de forma semelhante entre os grupos, corroborando o apenas leve efeito da dobutamina em receptores α , não contribuindo de modo relevante para hipotensão e maior necessidade de uso de vasopressores. Ao contrário, o grupo liberal apresentou uma tendência de maior uso de vasodilatadores venosos (nitroprussiato de sódio e nitroglicerina), reforçando o aspecto farmacológico citado acima.

Uma das preocupações em relação ao grupo restritivo seria uma inadequada otimização hemodinâmica em virtude do menor uso do inotrópico. No entanto, as informações referentes a microcirculação e a macrocirculação se mostraram adequadas e semelhantes em ambos os grupos.

Em relação a creatinina, apesar da diferença entre os grupos, com níveis mais elevados no grupo restritivo, a análise estatística não demonstrou interação e nem efeito de grupo, mostrando que esse grupo apresentou valores maiores de creatinina desde o pós-operatório imediato. Por outro lado, a incidência de IRA AKIN 2 ou mais se mostrou igual em ambos os grupos (12,5% vs 13,8, P= 0,815).

Limitações do presente estudo incluem o fato de ser unicêntrico, realizado em um serviço de referência nacional, o que pode comprometer a generalização dos dados. Outro ponto se refere ao estudo ser aberto, com impossibilidade de cegamento em virtude da segurança do paciente e possibilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares maiores neste cenário de perioperatório de cirurgia cardíaca. Em outras palavras, não se poderia prescindir do agente inotrópico em caso de necessidade. Além disso, o protocolo abrangeu uma população específica, de pacientes eletivos, com função ventricular normal, submetidos a cirurgias de revascularização miocárdica isoladamente. Além disso, nosso estudo relata uma mortalidade geral de 4,4%, que alguns podem considerar alta. No entanto, esse dado está de acordo com outros estudos randomizados, além de ser substancialmente inferior ao relatado previamente em outros centros brasileiros⁷⁰⁻⁷⁴. De fato, embora não seja estatisticamente significativo, um aumento de 2,5 vezes na mortalidade foi observado no grupo liberal (5/80 (6,3%) vs 2/80 (2,5%), o que merece investigação em estudos futuros.

Portanto, esse estudo confirma que a utilização de uma estratégia restritiva de utilização da dobutamina, baseada em um cenário clínico de

redução do índice cardíaco associado a sinais de hipoperfusão tecidual, é não-inferior a uma estratégia liberal de uso do inotrópico no que se refere a incidência de taquiarritmias (ventricular e supraventricular), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por todas as causas em 30 dias.

7 CONCLUSÃO

A utilização de uma estratégia restritiva de utilização da dobutamina, baseada em um cenário clínico de redução do índice cardíaco associado a sinais de hipoperfusão tecidual, é não-inferior a uma estratégia liberal de uso do inotrópico no que se refere a incidência de taquiarritmias (ventricular e supraventricular), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por todas as causas em 30 dias.

8 ANEXOS

Anexo A - Protocolo do estudo

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DO CORAÇÃO / HCFMUSP**

**DOBUTAMINA APÓS CIRURGIA CARDÍACA: ESTUDO CONTROLADO E RANDOMIZADO
DOBUTACS (Dobutamine After Cardiac Surgery) STUDY**

Pesquisadora Responsável: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar
Pesquisador Executante: Rafael Alves Franco
Colaborador: Profa. Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas

São Paulo, 2015

Título	DOBUTAMINA APÓS CIRURGIA CARDÍACA: ESTUDO CONTROLADO E RANDOMIZADO
Pesquisador responsável	Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar
Resumo	<p>Introdução: Disfunção miocárdica e síndrome do baixo débito cardíaco são complicações comuns após cirurgia cardíaca¹. A definição mais utilizada da síndrome de baixo débito cardíaco após a cirurgia cardíaca baseia-se na detecção de uma redução no débito cardíaco (Índice cardíaco $\leq 2,4L / \text{min} / \text{m}^2$) associada a evidências de hipóxia tecidual, como elevação de lactato, redução da saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) ou débito urinário menor que 0,5 ml / kg / h por mais de 1 hora^{2,3}. Vários fatores estão associados ao desenvolvimento da disfunção miocárdica e da síndrome de baixo débito cardíaco no pós-operatório, incluindo isquemia miocárdica, lesão de isquemia-reperusão, disfunção miocárdica induzida por cardioplegia, ativação de cascatas inflamatórias e da coagulação, além de cardiopatias pré-existentes^{1,2}. Agentes inotrópicos são fundamentais no manejo clínico dessa condição. O uso de agentes inotrópicos, incluindo indicação, droga escolhida, dose e protocolo de retirada de circulação extracorpórea (CEC), varia consideravelmente entre instituições e médicos assistentes. Além disso, a incidência de utilização de agentes inotrópicos varia de 5% até 100% dos casos⁹⁻¹¹. Dados recentes mostram que os agentes inotrópicos são utilizados em 35 a 55% das cirurgias cardíacas no período perioperatório^{1,7,13,14}. Por vezes, a necessidade de um agente inotrópico é evidente, como na presença de choque cardiogênico ou de baixo débito cardíaco. No entanto, na maior parte dos casos os agentes inotrópicos são administrados de forma rotineira na retirada da circulação extracorpórea e nas primeiras horas do pós-operatório para evitar ou prevenir a disfunção miocárdica após a circulação extracorpórea ou baixo débito cardíaco associado a disfunção miocárdica. Dados retrospectivos mostram que a exposição a inotrópicos associou-se de forma independente com aumento da mortalidade hospitalar e disfunção renal¹. Mais recentemente, Nielsen et al⁷ descreveu uma associação independente entre o uso de dobutamina no período perioperatório de cirurgia cardíaca com aumento na mortalidade em 30 dias e em um ano, bem como um aumento na incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, arritmias e terapia de substituição renal. Assim, nossa hipótese é de que uma prescrição mais restritiva de dobutamina, baseada em sinais de baixo débito cardíaco, é tão segura quanto uma estratégia liberal no que se refere a complicações cardiovasculares após cirurgias cardíacas.</p> <p>Objetivo: Comparar a incidência entre os grupos de um desfecho combinado composto de arritmias (ventricular e supraventricular), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório e morte por todas as causas em 30 dias após a cirurgia cardíaca. Métodos: Estudo prospectivo, randomizado, controlado, unicêntrico de não-inferioridade. Serão elegíveis para inclusão no estudo pacientes submetidos à cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio (CRM) com circulação extracorpórea; função ventricular normal (fração de ejeção $\geq 50\%$), aferida por ecocardiograma, cintilografia ou ventriculografia; idade superior a 18 anos; termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A cirurgia de revascularização miocárdica será realizada de acordo com o cirurgião assistente, bem como os procedimentos anestésicos serão realizados conforme o médico anestesiológico assistente. Todos os pacientes receberão, após a indução anestésica, um dispositivo para aferição da pressão arterial invasiva e terá seus parâmetros hemodinâmicos adquiridos através de um monitor de débito cardíaco minimamente invasivo, utilizando a metodologia de análise do contorno da curva de pulso, da qual serão obtidos índice cardíaco, débito cardíaco e dados adicionais (volume sistólico, variação de volume sistólico, entre outros). Após a retirada da CEC, todos os pacientes randomizados para a estratégia liberal receberão dobutamina, com uma dose mínima de 5 mcg / kg / min. Por outro lado, os pacientes alocados para a estratégia restritiva somente</p>

	<p>receberão dobutamina durante as primeiras 8 horas após a retirada da CEC se apresentarem índice cardíaco $\leq 2,4 \text{ L / min / m}^2$ associado a outros sinais de hipoperfusão tecidual. Em cada caso, a titulação da dobutamina será baseada na condição clínica e hemodinâmica do paciente, de acordo com a avaliação clínica do anestesiolologista durante o procedimento cirúrgico, e do médico intensivista no pós-operatório. Após a oitava hora, a dobutamina será desmamada e interrompida o mais precocemente possível em ambos os grupos.</p>
--	--

Title	DOBUTACS – DOBUTAMINE AFTER CARDIAC SURGERY
Principal Investigator	Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar
Abstract	<p>INTRODUCTION: Myocardial dysfunction and low cardiac output syndrome are common complications after cardiac surgery¹. One of the most used definition of low cardiac output syndrome after cardiac surgery is the detection of low cardiac output (cardiac index $\leq 2,4\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) in the presence of signs of tissue hypoxia, such as elevated lactate, reduced central venous oxygen saturation (SvcO₂) or urine output under 0,5ml/Kg/h for more than 1 hour^{2,3}. Several factors are associated with the development of myocardial dysfunction and low cardiac output syndrome in the surgical setting, including myocardial ischaemia, reperfusion injury, cardioplegia-induced myocardial dysfunction, activation of inflammatory and coagulation cascades and preexisting cardiac diseases^{1,2}. Inotropes are the corner stone of treatment of this syndromes. The use of inotropes, considering indications, type of drug, dosage and weaning protocol varies from as few as 5% to as many as 100%, according to center and physician characteristics⁹⁻¹¹. Recent data revealed that inotropes are used in 35 - 55% of cardiac surgeries in the perioperative period^{1,7,13,14}. In a few cases, the need of an inotropic agent is evident, for example in the setting of cardiogenic shock or low cardiac output. However, in most cases, inotropes are administered routinely in the extracorporeal circulation weaning and they are maintained in the first hours of postoperative to avoid or prevent the occurrence of low cardiac output related to myocardial dysfunction. Retrospective data show that inotrope exposure is independently associated with increased hospital mortality and renal dysfunction¹. More recently, Nielsen et al⁷ found an independent association between the use of dobutamine in the perioperative period of cardiac surgery and higher mortality rates at 30 days and at one year, as well as an increase in the incidence of myocardial infarction, stroke, arrhythmias and renal replacement therapy. We hypothesized that there is an overuse of dobutamine after cardiac surgery in many countries, including Brazil. Also, a more restrictive prescription of dobutamine, based on signs of low cardiac output would be as safe as a liberal one in the management of cardiovascular complications after cardiac surgery.</p> <p>OBJECTIVES: Combined endpoint of arrhythmias (ventricular and supraventricular), acute myocardial infarction, stroke or transient ischemic attack and death from all causes within 30 days after cardiac surgery.</p> <p>METHOD: prospective, randomized, controlled, single-center trial of non-inferiority. Will be eligible for inclusion in the study patients undergoing cardiac surgery of coronary artery bypass graft (CABG) with cardiopulmonary bypass; normal ventricular function (ejection fraction $\geq 50\%$), measured by echocardiogram, scintigraphy or ventriculography; age greater than 18 years; written informed consent (IC). All patients will receive, after induction of anesthesia, an invasive arterial blood pressure device and will have the haemodynamic parameters obtained through a minimally invasive cardiac output monitor, from which will be obtained cardiac index, cardiac output and additional data. After weaning cardiopulmonary bypass, all patients randomized for the liberal strategy will receive dobutamine, with a minimal dose of 5 mcg/kg/min. On the other hand, the patients allocated to the restrictive strategy will only receive dobutamine during the first 8 hours after withdrawal of CPB if they have a cardiac index of $\leq 2.5\text{L}/\text{min}$ and other sign of tissue hypoperfusion. In each case, dobutamine titration will be based on clinical and hemodynamic condition of the patient, according to clinical judgment of the anesthesiologist during surgery, and intensive care physician in the post operative. After the eighth hour, dobutamine will be weaned and discontinued as soon as possible.</p>

DOBUTAMINA APÓS CIRURGIA CARDÍACA (DOBUTACS – DOBUTAMINE AFTER CARDIAC SURGERY)

1. INTRODUÇÃO

Disfunção miocárdica e síndrome do baixo débito cardíaco são complicações comuns após cirurgia cardíaca¹. No entanto, não há consenso na definição destas síndromes, tanto em termos de parâmetros fisiológicos ou de seu tratamento². A definição mais utilizada da síndrome de baixo débito cardíaco após a cirurgia cardíaca baseia-se na detecção de uma redução no débito cardíaco (índice cardíaco $\leq 2,4 \text{ L} / \text{min} / \text{m}^2$) associada a evidências de hipóxia tecidual, como elevação de lactato, redução da saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) ou débito urinário $\leq 0,5 \text{ ml} / \text{kg} / \text{h}$ por mais de 1 hora^{2,3}.

Vários fatores estão associados ao desenvolvimento da disfunção miocárdica e da síndrome do baixo débito cardíaco no pós-operatório, incluindo isquemia miocárdica, lesão de isquemia-reperusão, disfunção miocárdica induzida por cardioplegia, ativação de cascatas inflamatórias e da coagulação, além de cardiopatias pré-existentes^{1,2}.

Mais de 20% dos pacientes desenvolverão disfunção miocárdica aguda no período perioperatório de cirurgias cardíacas⁴ e os agentes inotrópicos são fundamentais no manejo clínico dessa condição. A dobutamina é um agonista β -adrenérgico sintético de ação direta que estimula fundamentalmente receptores β_1 , apresentando menor efeito em receptores β_2 e α^5 , sendo um dos agentes inotrópicos mais frequentemente usados na prática clínica⁶. Além disso, a dobutamina é um fármaco seguro, barato e amplamente disponível. Outros agentes inotrópicos usualmente utilizados após cirurgia cardíaca incluem adrenalina, levosimendan e milrinone⁷.

Além do uso de inotrópicos, administração de fluidos e dispositivos de assistência ventricular (balão intra-aórtico - BIA, oxigenação por membrana extracorpórea - ECMO, por exemplo) podem ser úteis no tratamento da síndrome do baixo débito cardíaco grave e refratária⁸. Tais medidas objetivam otimizar o débito cardíaco e a oferta de oxigênio aos tecidos, evitando o estabelecimento de disfunções orgânicas².

O uso de agentes inotrópicos, incluindo indicação, droga de escolha, dose e protocolo de retirada de circulação extracorpórea (CEC), varia consideravelmente entre instituições e médicos assistentes. Além disso, a incidência do uso desses fármacos após cirurgia cardíaca varia de 5% até 100% dos casos⁹⁻¹¹. Dados recentes mostram que na Alemanha o inotrópico mais comumente utilizado foi a dobutamina (32%), seguida por epinefrina (30%) e inibidores da fosfodiesterase (8%)¹². Na Noruega, num regime de fármaco único, o inotrópico mais usado foi a milrinona (17%), seguida de dobutamina (7%), dopamina (4%) e epinefrina (1%)⁷. No Canadá, o inotrópico mais prescrito é a milrinona (25%), seguida por epinefrina (23%) e dobutamina (6%)¹.

Dados recentes mostram que os agentes inotrópicos são utilizados no período perioperatório em 35 a 55% das cirurgias cardíacas^{1,7,13,14}. Por vezes, a necessidade de um agente inotrópico é evidente, como na presença de choque cardiogênico ou de baixo débito cardíaco. No entanto, em parte dos casos os agentes inotrópicos são administrados de forma rotineira na retirada da circulação extracorpórea e nas primeiras horas do pós-operatório, no intuito de evitar ou prevenir a disfunção miocárdica após a circulação extracorpórea ou o baixo débito cardíaco associado a disfunção miocárdica.

Alguns fatores de risco estão associados a uma maior necessidade de inotrópicos após cirurgia cardíaca, como índice cardíaco $\leq 2,5 \text{ L} / \text{min} / \text{m}^2$, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo $\geq 20 \text{ mmHg}$, doença renal crônica estágios 3 a 5 (definida como uma taxa de filtração glomerular $\leq 60 \text{ ml/min}$ por $1,73 \text{ m}^2$), cirurgias combinadas (cirurgia de revascularização miocárdica + substituição de válvula, por exemplo), reoperação, insuficiência mitral moderada a importante e tempo de pinçamento aórtico^{13,14}.

Em contrapartida, mesmo no grupo de pacientes de mais alto risco, o uso de agentes inotrópicos pode associar-se a eventos adversos. Esses eventos incluem isquemia miocárdica, secundária a elevação no consumo miocárdico de oxigênio e a um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio, taquiarritmias (fibrilação atrial, taquicardia sinusal, taquiarritmias ventriculares) e distúrbios metabólicos (como hiperglicemia, hiperlactatemia). Tais efeitos adversos ocorrem principalmente em virtude do estímulo β_1 adrenérgico^{5,6}.

Nesse sentido, dados retrospectivos mostram que a exposição a inotrópicos associou-se de forma independente com aumento da mortalidade hospitalar e disfunção renal¹. Mais recentemente, Nielsen et al⁷ descreveu uma associação independente entre o uso de dobutamina no período perioperatório de cirurgia cardíaca com aumento na mortalidade em 30 dias e em um ano, bem como um aumento na incidência de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, arritmias e terapia de substituição renal. Por outro lado, recente meta-análise sobre o uso de inotrópicos e vasopressores em diferentes cenários mostrou uma significativa redução de mortalidade associada ao uso de agentes inotrópicos após cirurgia cardíaca¹⁵. Além disso, a manutenção de um índice cardíaco maior que 3 L/min/m^2 nas primeiras horas após a CEC mostrou uma redução na taxa de complicações maiores após cirurgia cardíaca¹⁶.

Diversos avanços têm ocorrido no manejo do paciente de alto risco cirúrgico, incluindo a disponibilidade de monitorização do débito cardíaco de forma minimamente invasiva, melhores técnicas de

proteção miocárdica, melhorias tecnológicas na circulação extracorpórea e uma maior individualização do cuidado na unidade de terapia intensiva.

O débito cardíaco (DC) é o principal determinante do transporte de oxigênio e sua monitorização representa uma importante ferramenta para assegurar adequada oxigenação tecidual. Nos últimos anos temos observado a introdução cada vez mais freqüente de tecnologias minimamente invasivas, baseadas na análise do contorno do pulso arterial, para determinar medidas do DC. O conceito começou a ser empregado em 1904, quando Erlanger e Hooker¹⁷ propuseram uma correlação entre volume sistólico e mudança da pressão arterial e sugeriram uma correlação entre DC e contorno do pulso arterial. O formato da onda da pressão arterial é afetado pela interação entre o volume sistólico e a complacência vascular, impedância aórtica e resistência vascular periférica. A vantagem desta monitorização é o fato de ser menos invasiva, fornecer informações contínuas do débito e de outras variáveis hemodinâmicas como a variação do volume sistólico (associada a fluídosresponsividade).

Dentre os monitores que utilizam esta tecnologia, podemos destacar alguns: o monitor Vigileo (Flo Trac/Vigileo™, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), utiliza dados antropométricos (peso, altura e superfície corporal) e demográficos para a sua calibração e requer apenas uma linha arterial conectada a um transdutor específico chamado FloTrac™. Os monitores EV1000 (VolumeView™, Edwards Lifescience Ltda) e PiCCO (Pulse index Continuous Cardiac Output) (Pulsion, Munich, Germany), que utilizam além do contorno do pulso arterial a termodiluição transpulmonar, cuja calibração é realizada in vivo através da termodiluição, com a especificidade de necessitarem de uma linha de pressão arterial invasiva na artéria femoral ou na artéria axilar. O monitor e o sistema LiDCO (LiDCO™plus, LiDCO Ltd, Cambridge, UK) onde injeções periféricas de cloreto de lítio são utilizadas para calibração do in vivo do débito cardíaco.

Diversos estudos demonstraram a acurácia da análise do débito cardíaco pelo contorno de pulso^{18,19}, com impacto nos desfechos dos pacientes tratados com intervenção guiada por parâmetros hemodinâmicos. Em recente estudo conduzido no Instituto do Coração por Osawa et al.¹⁶ avaliando os efeitos de uma terapia guiada por metas (TGM) nos resultados de pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca, evidenciou-se que o grupo exposto a TGM apresentou redução do desfecho primário (27.4% vs 45.3%; p = 0.037), além de menor ocorrência das taxas de infecção (12.9% vs 29.7%; p = 0.002), síndrome do baixo débito (6.5% vs 26.6%; p = 0.002), tempo de UTI (3 [3-4] vs 5 [4-7] d; p < 0.001) e permanência hospitalar (9 [8-16] vs 12 [9-22] d; p = 0.049) quando comparado ao grupo de tratamento padrão, respectivamente.

Desta forma, nossa hipótese é de que uma prescrição mais restritiva de dobutamina, baseada em sinais de baixo débito cardíaco, é tão segura quanto uma estratégia liberal no que se refere a complicações cardiovasculares após cirurgias cardíacas.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

Comparar a incidência entre os grupos de um desfecho combinado composto de arritmias (ventricular e supraventricular), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por todas as causas em 30 dias após a cirurgia cardíaca.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar a mortalidade por todas as causas em 30 dias após a randomização;
- Comparar a incidência de infarto agudo do miocárdio²⁰ entre os grupos em 30 dias após a randomização;
- Comparar a incidência de acidente vascular encefálico²¹ entre os grupos em 30 dias após a randomização;
- Comparar a incidência de síndrome do baixo débito cardíaco entre os grupos em 30 dias após a randomização;
- Comparar a incidência de arritmia ventricular e/ou supraventricular entre os grupos em 30 dias após a randomização;
- Comparar a incidência de insuficiência renal aguda (AKIN 1 ou mais)²² entre os grupos em 30 dias após a randomização;
- Comparar o tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e hospitalar;
- Comparar tempo de ventilação mecânica em 30 dias;
- Comparar a incidência de choque séptico em 30 dias;
- Comparar a incidência de infecção de ferida operatória em 30 dias;
- Comparar a incidência de reinternação hospitalar em 30 dias;
- Comparar a diferença dos níveis de lactato e SvO₂ durante as primeiras 72 horas de estadia na Unidade de Terapia Intensiva (UTI);
- Comparar a diferença do score SOFA²³ durante os primeiros 7 dias de internação na UTI;
- Comparar as variáveis laboratoriais durante os primeiros 7 dias de UTI: creatinina fosfoquinase (CPK), fração creatininoquinase MB (CK-MB), troponina I, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), amilase e lipase;

- Comparar as variáveis hemodinâmicas durante os primeiros 7 dias de UTI: débito urinário, balanço hídrico, frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), índice cardíaco (IC), pressão venosa central (PVC);
- Comparar a incidência do uso de dispositivos de assistência ventricular em 30 dias;
- Comparar a incidência de uso de inotrópicos adicionais em 30 dias; - Comparar a incidência de desfechos conforme critérios da *Society of Thoracic Surgeons* (STS): morte por todas as causas, ventilação mecânica por mais de 48 horas, reoperações; acidente vascular encefálico e insuficiência renal aguda²⁴;
- Comparar os custos entre os grupos;
- Comparar a população de subgrupos pré-especificados conforme: idade; sexo; função ventricular; tempo de circulação extracorpórea.
- Comparar a população de subgrupos pré-especificados em cada braço do estudo: grupo de estratégia liberal, entre os pacientes com parâmetros hemodinâmicos adequados e naqueles com evidência de baixo débito cardíaco e hipoperfusão tecidual; no grupo estratégia restritiva, pacientes que fizeram ou não uso de dobutamina.

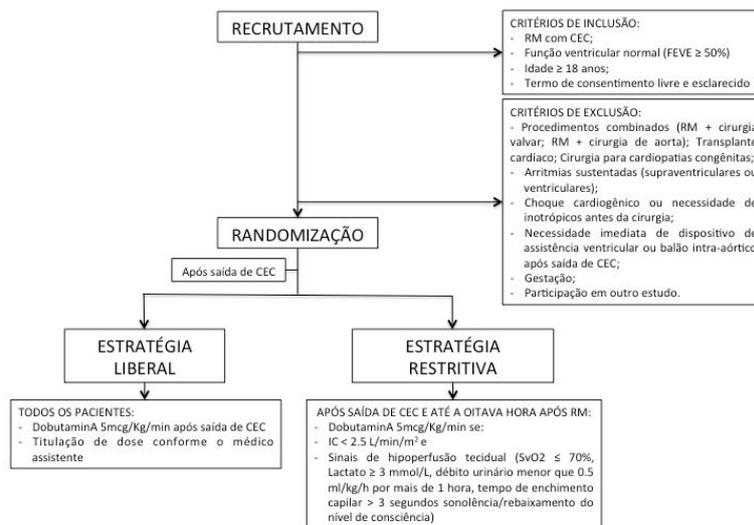
3. MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local e foi registrado no clinicaltrials.gov como NCT02361801.

Trata-se de um estudo unicentrico, aberto, randomizado, de não-inferioridade, controlado e prospectivo em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, especificamente cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com circulação extracorpórea (CEC). Os pacientes serão randomizados para duas estratégias distintas de uso de dobutamina: uma estratégia liberal, em que todos os pacientes receberão dobutamina após o desmame da CEC; ou uma estratégia restritiva, em que o uso da dobutamina após o desmame da CEC será guiada por evidências hemodinâmicas de baixo débito cardíaco ($IC \leq 2,4 \text{ L} / \text{min} / \text{m}^2$) associada a sinais de perfusão tecidual inadequada.

No pré-operatório, os pacientes serão randomizados para uma das estratégias de uso de dobutamina (liberal ou restritiva). A cirurgia de revascularização miocárdica será realizada de acordo com o cirurgião assistente, bem como os procedimentos anestésicos serão realizados conforme o médico anestesiológico assistente. Todos os pacientes receberão, após a indução anestésica, um dispositivo para aferição da pressão arterial invasiva e terá seus parâmetros hemodinâmicos adquiridos através de um monitor de débito cardíaco minimamente invasivo (Vigileo ou EV1000), utilizando a metodologia de análise do contorno da curva de pulso, da qual serão obtidos índice cardíaco, débito cardíaco e dados adicionais (volume sistólico, variação de volume sistólico, entre outros). Após a retirada da CEC, todos os pacientes randomizados para a estratégia liberal receberão dobutamina, com uma dose mínima de $5 \text{ mcg} / \text{kg} / \text{min}$. Por outro lado, os pacientes alocados para a estratégia restritiva somente receberão dobutamina durante as primeiras 8 horas após a retirada da CEC se apresentarem índice cardíaco $\leq 2,4 \text{ L} / \text{min} / \text{m}^2$ associado a outros sinais de hipoperfusão tecidual ($SvcO_2 \leq 70\%$, Lactato $\geq 3 \text{ mmol/L}$, débito urinário $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ por mais de uma hora, tempo de enchimento capilar > 3 segundos, ou sonolência/rebaixamento do nível de consciência). Em cada caso, a titulação da dobutamina será baseada na condição clínica e hemodinâmica do paciente, de acordo com a avaliação clínica do anestesiológico durante o procedimento cirúrgico, e do médico intensivista no pós-operatório. No grupo de estratégia liberal, a dose de dobutamina deve ser mantida ou aumentada conforme critérios clínicos e hemodinâmicos até a oitava hora. Já no grupo de estratégia restritiva, até a oitava hora após a CEC a dobutamina deve ser iniciada apenas se preenchidos os critérios acima descritos, ou seja, índice cardíaco $\leq 2,4 \text{ L} / \text{min} / \text{m}^2$ associado a outros sinais de hipoperfusão tecidual. Após a oitava hora, a dobutamina será desmamada e interrompida o mais precocemente possível em ambos os grupos.

- Fluxograma do estudo



3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os seguintes critérios de inclusão serão aplicados:

- Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio (CRM) com circulação extracorpórea;
- Função ventricular normal (fração de ejeção $\geq 50\%$), aferida por ecocardiograma, cintilografia ou ventriculografia;
- Idade superior a 18 anos;
- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os seguintes critérios de exclusão serão aplicados:

- correção cirúrgica de cardiopatia congênita;
- cirurgia de transplante cardíaco;
- cirurgia valvar;
- cirurgia da aorta;
- procedimentos combinados;
- cirurgia de emergência;
- procedimento cirúrgico para endocardite infecciosa ou durante tratamento de infecção ativa;
- choque cardiogênico ou necessidade de inotrópicos antes do procedimento cirúrgico;
- necessidade imediata de dispositivo de assistência ventricular após a retirada de CEC;
- aritmias supraventriculares ou ventriculares sustentadas;
- gravidez;
- participação em outro estudo.

3.3 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

Serão randomizados 154 pacientes com doença arterial coronária que serão submetidos a cirurgia eletiva de revascularização do miocárdio (CRM).

Todos os pacientes agendados para cirurgia cardíaca em nosso centro serão avaliados diariamente. Os pacientes que serão submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e que preencham os critérios de inclusão e não apresentarem quaisquer critérios de exclusão serão convidados a participar do estudo e após aceitação será providenciada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Após este processo, os pacientes serão randomizados através de envelopes numerados em uma proporção 1:1 para uma das duas estratégias de tratamento do estudo (liberal ou restritiva).

Não será possível realizar o mascaramento das intervenções, por questões de segurança do paciente e também em função do desenho do estudo que compara o uso do inotrópico da forma como utilizamos atualmente (empírico), ou seja, em geral iniciamos a dobutamina no aquecimento do paciente ainda em circulação extracorpórea com a intervenção proposta pelo estudo, que preconiza a utilização do inotrópico após a saída total do desvio cardiopulmonar, com critérios bem determinados de baixo débito (condição clínica e $IC \leq 2,5 \text{ L / min}$), associados a sinais de hipoperfusão, salvo em situações de risco ao paciente.

3.4 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO-CIRÚRGICO E ADMISSÃO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA:

A medicação pré-anestésica consistirá de midazolam 0,1 a 0,2 mg/kg administrado via oral 30 minutos antes da cirurgia. A anestesia será induzida com 3 a 5 g/kg de fentanil, 0,05 mg/kg de midazolam, 0,2-0,3 mg/kg de etomidato e 0,1 mg/kg de pancurônio, ambos intravenosos. A manutenção da anestesia será realizada com isoflurano inalatório e fentanil se necessário. Durante a CEC, doses adicionais de midazolam e de pancurônio podem ser utilizadas de acordo com a demanda.

Todos os pacientes serão monitorizados com um cateter venoso central e um cateter arterial conectado ao sensor FloTrac para verificação de medidas hemodinâmicas. Após a intubação orotraqueal, os pacientes serão ventilados com pressão positiva intermitente com um volume corrente de 8 ml/kg, pressão positiva expiratória final ("PEEP") de 5 a 8 cm H₂O e FiO₂ de 60 a 100% para manter saturação arterial de oxigênio acima de 95%. Os fármacos vasoativos utilizados durante o período intraoperatório serão indicados de acordo com protocolo específico da instituição. Em todos os pacientes, os níveis de glicemia serão mantidos abaixo de 160 mg/dL, e se necessário, insulina intravenosa contínua será administrada. Cefuroxima 750 mg será administradas via intravenosa à indução anestésica. Todos os pacientes receberão ácido aminocaprílico como antifibrinolítico na indução anestésica (5g) e uma dose de 1 g/h até o final da cirurgia.

Todas as cirurgias serão realizadas com esternotomia mediana. A anticoagulação será realizada com dose inicial de heparina 500 UI/kg administrada em veia central antes do início da CEC, com um tempo de coagulação ativada (TCA) alvo de 480 segundos. Heparina adicional poderá ser utilizada durante a CEC para alcançar o alvo. Uma bomba centrífuga (Medtronic Biomedicus, Minneapolis, MN) será utilizada para CEC. Será utilizado um circuito extracorpóreo contendo um oxigenador de membrana microporoso de polipropileno (Braile, São José do Rio Preto, SP, Brasil) integrado a um reservatório venoso de cardiectomia. O "prime" do oxigenador será constituído de 1500 ml da solução de "Ringer" lactato, manitol 20% (1 g/kg) e 2500 unidades de heparina. Durante a CEC, uma estratégia de hipotermia será mantida (32°C a 34°C). Durante a hipotermia, o manuseio dos gases sanguíneos será realizado através da regulação "alfa-stat". Durante a CEC, o fluxo não-pulsátil será mantido entre 2 a 2,4 L/min/m² e a pressão arterial média entre 60 e 90 mmHg. A proteção miocárdica será realizada por meio de cardioplegia cristalóide anterógrada intermitente fria ou pinçamento aórtico intermitente. A cardioplegia será repetida a cada 30 minutos. Ao final da CEC, a heparina será revertida com protamina em uma relação de 1:1, e protamina adicional poderá ser administrada até alcançar os níveis iniciais de TCA. A reposição volêmica no intra-operatório será feita com "Ringer" lactato e a volemia será ajustada de acordo com a monitorização da diurese, pressão arterial, pressões de enchimento, excesso de bases, lactato e débito cardíaco. Albumina ou hidroxietilamido a 6% poderão ser utilizados durante o procedimento.

Após a reversão da protamina, coagulograma e contagem de plaquetas serão coletados. Se houver sangramento significativo associado à plaquetopenia ou a coagulopatia, plaquetas, plasma fresco ou crioprecipitado poderão ser administrados de acordo com protocolo da instituição.

Após o término do procedimento, os pacientes serão transferidos para a UTI ainda em ventilação mecânica e sob efeito da anestesia. Os pacientes serão extubados na UTI após recuperação completa da anestesia, estando estáveis hemodinamicamente, com a temperatura controlada e gases arteriais dentro da normalidade. Os pacientes receberão alta da UTI quando preencherem os critérios de alta de acordo com protocolo específico da instituição.

Para garantir a padronização das técnicas cirúrgica e anestésica, será formado um grupo de 4 cirurgiões especializados em procedimentos da coronária e 04 anestesiológicos com experiência em anestesia para cirurgia cardiovascular.

3.5 MONITORIZAÇÃO E REGISTRO DE DADOS:

Os pacientes randomizados serão monitorados diariamente durante a internação até o 30º dia após a revascularização do miocárdio. Em caso de alta hospitalar antes deste tempo, um contato telefônico será realizado no 30º dia para coletar as informações sobre os desfechos pré-especificados.

A folha de registro contendo informações sobre os critérios de inclusão, critérios de exclusão, dados demográficos, características de base, dados intra-operatórios, dados hemodinâmicos e desfechos serão concluídas para cada paciente. Esta informação será agrupada numa base de dados a partir da qual as análises pré-especificadas e análises adicionais serão realizadas.

Um instrumento para coleta de dados será criado para auxiliar na obtenção e organização das informações requeridas pelo estudo. No momento da randomização, dados clínicos e demográficos e informação necessária para calcular o risco da cirurgia serão obtidos para cada paciente. O escore de risco cirúrgico utilizado será o EuroSCORE e também o escore de disfunção multiorgânica SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) que será calculado após admissão na UTI e até a alta desta unidade, salvo quando variáveis utilizadas no cálculo não estiverem mais disponíveis.

- **Dados pré-operatórios:** Serão obtidos por meio da anamnese e avaliação do prontuário dos pacientes dados sobre a história clínica, antecedentes e medicações prévias. A avaliação da função ventricular será realizada pela ecocardiografia ou pelo exame de cateterismo.

- **Dados intra-operatórios:** Hemoglobina, hematócrito, coagulograma serão coletados no início da cirurgia, durante a CEC e no final da CEC. A saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂), lactato arterial e dados hemodinâmicos (IC, débito cardíaco, etc) serão verificados antes do início do inotrópico e 30 minutos após a instalação do mesmo em ambos os grupos de tratamento.

Ao final da cirurgia, serão obtidas informações sobre o tipo de procedimento cirúrgico, número e tipo de enxertos utilizados, tempo da CEC, duração do pinçamento aórtico, número de unidades de hemácias transfundidas, administração de outros hemocomponentes, tipo e quantidade de fluidos administrados e eventos clinicamente significativos, como sangramento e instabilidade hemodinâmica.

- **Dados pós-operatórios:** Durante a internação na UTI, dados clínicos serão coletados diariamente. Hemoglobina, hematócrito, creatina quinase-MB (CK-MB), CPK, troponina, eletrólitos, lactato, gases sanguíneos, bilirrubina, BNP, amilase. Lipase, uréia, creatinina serão coletados diariamente. Dados clínicos e laboratoriais para o escore SOFA serão coletados utilizando-se o pior valor dentro das primeiras 24 horas de internação na UTI. Após a alta da UTI, os pacientes serão diariamente avaliados e seguidos até a alta hospitalar. Durante todo o período da internação hospitalar, serão obtidas continuamente a ocorrência de complicações clínicas e mortalidade.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra foi calculado considerando-se uma incidência de 40% do desfecho primário composto no grupo de estratégia liberal.²⁵ Com base neste e utilizando um poder de 80%, um erro tipo I de 5% e uma diferença clinicamente minimamente significativa (MCID) de 10%, o estudo contará com 154 pacientes, 77 pacientes em cada grupo de estratégia de uso de dobutamina.

Os dados serão analisados estatisticamente por meio do programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) para Windows, versão 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste de Kolmogorov-Smirnov é utilizado para verificar a distribuição normal das variáveis contínuas. A diferença entre os grupos será avaliada por meio do teste t de bicaudado, Mann-Whitney, qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Análise interina está prevista quando randomizada 50% da amostra.

5. RECURSOS

O projeto não necessita de fontes de recursos para as drogas (dobutamina) e exames laboratoriais, uma vez que são coletados diariamente e estão disponíveis na Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica, sendo realizados de rotina em todos os pacientes internados.

Contudo o projeto necessita de fonte de fomento que será solicitado à FAPESP, para aquisição dos sensores FloTrac™, que são dispositivos minimamente invasivos utilizados para avaliação hemodinâmica e do perfil de oxigenação dos pacientes.

6. CRONOGRAMA

Coleta de dados – 12 meses

Análise estatística – 4 meses

Preparação do manuscrito e submissão para publicação – 2 meses

Este cronograma passa a vigorar após aprovação da CAPpesq.

REFERÊNCIAS

1. Shahin J, DeVarenes B, Tse CW, Amarica DA, Dial S: The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011; 15:R162
2. Gillies M, Bellomo R, Doolan L, Buxton B: Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery - A systematic literature review. *Crit Care* 2005; 9:266-79
3. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J: A prospective, randomised study of goal-oriented haemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000, 90:1052-1059.
4. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W: Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care*. 2010;14(2):201
5. Feneck RO, Sherry KM, Withington PS, Oduro-Dominah A. Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001 Jun;15(3):306-15
6. Fellahi JL, Parienti JJ, Hanouz JL et al. Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: propensity-adjusted analyses. *Anesthesiology* 108: 979-87, 2008
7. Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen CJ. Health Outcomes with and without Use of Inotropic Therapy in Cardiac Surgery: Results of the Propensity Score-Matched Analysis. *Anesthesiology* 2014; 120 (5): 1098-108.
8. Khorsandi M, Shaikhrezai K, Prasad S et al. Advanced mechanical circulatory support for post-cardiotomy cardiogenic shock: a 20-year outcome analysis in a non-transplant unit. *J Cardiothorac Surg*. 2016 18;11(1):29
9. Kastrop M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U: Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, 51:347-358.
10. Butterworth JF: Dobutamine: Too dangerous for routine administration? *Anesthesiology* 2008, 108:973-974.
11. Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED: Variation in perioperative vasoactive therapy in cardiovascular surgical care: data from the Society of Thoracic Surgeons. *Am Heart J* 2009, 158:47-52.
12. Sponholz C, Schelenz C, Reinhart K, Schirmer U, Stehr SN. Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany--results from a postal survey. *PLoS One*. 2014 Aug 1;9(8)
13. McKinlay KH, Schinderle DB, Swaminathan M, Podgoreanu MV, Milano CA, Messier RH, El-Moalem H, Newman MF, Clements FM, Mathew JP. Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors (CARE) Investigators of the Duke Heart Center: Predictors of inotrope use during separation from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18:404-8.
14. Ahmed I, House CM, Nelson WB. Predictors of inotrope use in Patients Undergoing concomitant coronary artery bypass graft (CABG) and aortic valve replacement (AVR) surgeries at separation from cardiopulmonary bypass (CPB). *J Cardiothorac Surg*. 2009 Jun 12, 4: 24
15. Belletti A, Castro ML, Silveti S, et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2015;115(5):656-75
16. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G et al. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *Crit Care Med*. 2015 Dec 7. [Epub ahead of print]
17. Erlanger J HD. An experimental study of blood pressure and of pulse pressure in man. *Johns Hopkins Medical Records*. 1904;12:145-378
18. Broch O, Renner J, Gruenewald M, Meybohm P, Schöttler J, Steinfath M, Malbrain M, Bein B. A Comparison Of Third-Generation Semi-Invasive Arterial Waveformanalysis With Thermodilution In Patients Undergoing Coronary Surgery. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:451081
19. Manecke GR Edwards flotrac sensor and vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert Rev Med Devices*. 2005 Sep;2(5):523-7
20. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16;60(16):1581-98

21. Adams HP, Del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007;115:e478-e534
22. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *CritCare* 2007, 11:R31
23. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800
24. Ranucci M, Castelvecchio S, Biondi A, de Vincentiis C, Ballotta A, Varrica A et al. A Randomized Controlled Trial of Preoperative Intra-Aortic Balloon Pump in Coronary Patients With Poor Left Ventricular Function Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Crit Care Med*. 2013 Nov;41(11):2476-83
25. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG et al. Transfusion Requirements After Cardiac Surgery. The TRACS Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;304(14):1559-1567.

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Versão 1.0 11/09/2013

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA "Dobutamina após cirurgia cardíaca"

2. PESQUISADOR : Ludhmila Abrahão Hajjar

CARGO/FUNÇÃO: Coordenadora da UTI Cirúrgica - InCor

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA 103.134

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Terapia Intensiva – Instituto do Coração

PESQUISADOR : Rafael Alves Franco

CARGO/FUNÇÃO: Médico da UTI Cirúrgica - InCor

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA 131.682

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Terapia Intensiva – Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP**

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo que irá avaliar uma medicação utilizada rotineiramente no pós-operatório da cirurgia do coração para aumentar a força de contração do coração. Por causa da manipulação do coração é necessário usar uma máquina que faz a função do coração e do pulmão que pode levar a diminuição da força do batimento do coração, sendo necessário o uso de um medicamento, a dobutamina, para ajudar o coração a retornar as funções normais.

Neste estudo, a dobutamina será utilizada após a retirada da máquina coração-pulmão. Em um grupo de pacientes (grupo 1) a dobutamina será dada em doses baixas, conforme a rotina da cirurgia, e no outro grupo de pacientes (grupo 2) o médico avaliará a necessidade da dobutamina pelos resultados dos exames de sangue, os batimentos do coração e pressão do sangue. O grupo de tratamento será sorteado, com a possibilidade de 50% do senhor(a) pertencer ao grupo 1 e 50% ao grupo 2.

O resultado da administração da medicação será medido pela melhora da pressão arterial, do batimento do coração e dos resultados de exames de sangue que serão coletados na rotina da unidade.

Os benefícios esperados são a melhora da pressão arterial e da circulação do sangue nos órgãos, assim como diminuição dos dias de uso de medicação, redução do tempo de internação e da mortalidade, porém os benefícios só poderão ser verificados ao término da pesquisa.

Espera-se não haver risco para senhor(a) em qualquer um dos grupos de estudo, pois o medicamento em questão já é utilizado rotineiramente depois da cirurgia do coração. Porém, em doses elevadas pode provocar palpitações, arritmias e em casos extremos, prejuízo da circulação de sangue nos órgãos e membros. Durante todo o tempo da administração do medicamento, o batimento do coração e a pressão do sangue estará monitorizada e o senhor(a) será acompanhado pela equipe médica.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar e Dr. Rafael Alves Franco que pode ser encontrado no endereço Avenida Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 44, telefone (11) 2661-5560/2661-5012. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

É garantida a retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade do tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente; não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se houver qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **"Dobutamina após cirurgia cardíaca"**.

Eu disculi com a Dra. Ludhmila e/ou Dr. Rafael sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Anexo C - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epinefrina versus Dobutamina após cirurgia cardíaca: estudo controlado e randomizado

Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 27534514.6.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 611.178

Data da Relatoria: 26/03/2014

Apresentação do Projeto:

Estudo clínico prospectivo, randomizado, controlado, unicêntrico, de superioridade. Serão elegíveis para inclusão no estudo pacientes submetidos a cirurgias cardíacas sob circulação extracorpórea, com exceção de correção cirúrgica de cardiopatias congênitas e transplantes cardíacos, que necessitem de suporte inotrópico nas primeiras 24 horas. Tal necessidade será definida como: IC < 2,2L/min segundo monitorização hemodinâmica

invasiva (cateter de artéria pulmonar) ou minimamente invasiva; sinais clínicos de baixo débito (tempo de enchimento capilar lentificado; extremidades frias; pulsos filiformes); hipotensão arterial (PA sistólica < 90mmHg); bradicardia inapropriada (FC < 70 bpm); oligúria (ritmo de diurese < 0,5mL/Kg/h); alteração do nível de consciência (sonolência, hiporresponsividade).

Os pacientes serão randomizados para dois grupos de inotrópicos: dobutamina ou epinefrina. A infusão dos inotrópicos ocorrerá de modo cego, através do preparo das soluções pela equipe da farmácia, que as entregarão prontas para a infusão. A titulação da dose será realizada de forma padronizada, idêntica entre os dois grupos (no que se refere a alteração na velocidade de infusão, em mL/h), conforme evolução e necessidade do paciente.

Grupo dobutamina: pacientes receberão infusão de dobutamina de modo cego, e a dose será

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 611.178

titulada entre 4,8 a 19 mcg/Kg/min (conforme peso do paciente - vide tabela anexa):

Grupo epinefrina: pacientes receberão infusão de epinefrina de modo cego, e a dose será titulada entre 0,2 a 0,8 mcg/Kg/min (conforme peso do paciente - vide tabela anexa):

Os médicos serão instruídos a titular a velocidade de infusão da droga em estudo de maneira escalonada (tanto para a elevação quanto para a redução da dose), de 5 em 5 mL/h, conforme necessidade do paciente.

População estudada: serão incluídos consecutivamente os pacientes adultos submetidos a cirurgias cardíacas sob circulação extracorpórea, com exceção de correção cirúrgica de cardiopatias congênitas e transplantes cardíacos, que necessitem de suporte inotrópico nas primeiras 24 horas, admitidos, no Instituto do Coração (InCor), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP).

Objetivo da Pesquisa:

Comparar a incidência entre os grupos de um desfecho combinado composto de mortalidade por todas as causas, arritmias ventriculares ou supraventriculares persistentes, infarto agudo do miocárdio perioperatório, acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório ou a incidência de baixo débito cardíaco refratário em 30 dias após a randomização.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos envolvidos são aqueles já conhecidos pelo uso do inotrópico como arritmias, hipertensão, precordialgias, vasoconstrição, etc. Porém são fármacos consagrados, utilizados na rotina hospitalar e cujo os efeitos adversos são conhecidos, mas os pacientes serão mantidos sob avaliação rigorosa dos intensivistas e equipe multiprofissional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

estudo relevante, bem desenhado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE escrito em termos simples, claro.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovar

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 611.178

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

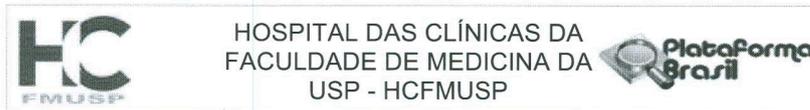
SAO PAULO, 10 de Abril de 2014

Assinador por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo D - Emenda ao projeto inicial

4008/13/133



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ζ Dobutamina após cirurgia Cardíaca ζ Dobutacs Dobutamine after Cardiac Surgery ζ

Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 27534514.6.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.847.336

Apresentação do Projeto:

A apresentação está adequada. É uma emenda ao projeto inicial, com mudança de título para "Dobutamina após cirurgia cardíaca" e inclusão de aluno de pós-graduação Rafael Franco para obtenção de título de doutorado. Houve mudança do projeto (uso de dobutamina X epinefrina) para uma estratégia liberal X restrita ao uso de dobutamina. Esta mudança ocorreu após uma publicação onde se estudaram 6000 pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos da dobutamina (uso liberal ou restrito) após cirurgia cardíaca, após a saída da circulação extracorpórea.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios: entendimento maior do uso de vasopressores (no caso, dobutamina) em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca após circulação extracorpórea. Riscos: arritmias, alterações hemodinâmicas, riscos todos inerentes ao uso de inotrópico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 1.847.336

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

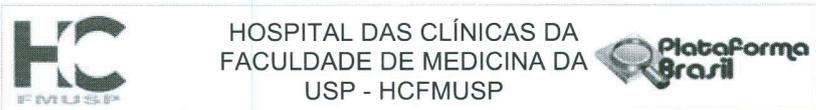
Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_828274 E3.pdf	18/11/2016 09:04:35		Aceito
Outros	PARECER_PCAR_anonimizado_TROCA_TITULO_SDC4008_13_133.pdf	18/11/2016 09:01:10	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Memo113_16InclusaoRafael.PDF	18/11/2016 09:00:44	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Memo inclusão Fabio Bosso e ficha de iniciação assinada.pdf	12/05/2015 12:10:05		Aceito
Outros	Memo inclusão Eduardo Mora e Ficha de iniciação assinada.pdf	12/05/2015 12:09:37		Aceito
Outros	Ficha IC isabella Kallil + memo 34 de 15 + RG + CPF + lattes.pdf	12/05/2015 12:09:11		Aceito
Outros	PARECER ADENDOnonimizadoSUBPROJETO SDC.4008.13.133.doc	24/10/2014 14:29:02		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto DObutacs.pdf	24/10/2014 14:22:26		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Dobuta.pdf	24/10/2014 14:22:18		Aceito
Outros	Análise orçamentária sub 4008 13 133.pdf	23/10/2014 13:43:29		Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.847.336

Outros	Adendo ao protocolo.pdf	23/10/2014 13:43:15		Aceito
Outros	ON LINE ASSINADO.pdf	19/03/2014 16:07:57		Aceito
Folha de Rosto	FR ASSINADA.pdf	19/03/2014 16:07:39		Aceito
Outros	Parecer parte I Epidocs.pdf	25/02/2014 10:37:35		Aceito
Outros	PARECER AD-HOC PCAR ANONIMIZADO SDC 4008.13.133.pdf	25/02/2014 10:35:44		Aceito
Outros	Declaração de Não Custos.PDF	25/02/2014 10:34:54		Aceito
Outros	Carta de Compromisso.PDF	25/02/2014 10:31:46		Aceito
Outros	Anexo A Epidocs.PDF	25/02/2014 10:28:29		Aceito
Outros	Análise Orçamentária SDC 4008.13.133.pdf	25/02/2014 10:27:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EPIDOCs-2.doc	23/02/2014 21:03:20		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tcle versão 1.0 epidocs.doc	23/02/2014 21:02:28		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Dezembro de 2016

alfredomansur
 Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
 (Coordenador)

COMISSÃO CIENTÍFICA
 RECEBIDO
 02/12/16
Cearine
 (16:30h)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo E - Ficha de coleta de dados



Ficha de Coleta de Dados (versão 3.0)

Dados Demográficos

1. Número do paciente: _____
2. Fone contato: _____
3. Estratégia: _____
4. RGHC: _____
5. Data de nascimento: ____/____/____
6. Idade: _____ anos
7. Data da internação: ____/____/____
8. Sexo: Masculino Feminino
9. Raça: Branco Negro Oriental
10. Peso (kg): _____
11. Altura (cm): _____ IMC: _____
12. Data da randomização: ____/____/____

Para inclusão no estudo, o paciente deve preencher TODOS os critérios de inclusão e NENHUM critério de exclusão.

Crítérios de Inclusão

1. Assinou termo de consentimento? Sim Não
2. Idade maior que 18 anos? Sim Não
3. Cirurgia de revascularização do miocárdio? Sim Não
4. Circulação extracorpórea? Sim Não

5. Fração de ejeção $\geq 50\%$? Sim Não

Critérios de Exclusão

1. Diagnóstico de cardiopatia congênita? Sim Não

2. Transplante cardíaco? Sim Não

3. Cirurgias combinadas (Válvula? Aorta?) Sim Não

4. Procedimento cirúrgico em virtude de endocardite infecciosa? Sim Não

6. Choque cardiogênico ou uso de dobutamina no pré-operatório?

Sim Não

7. Necessidade imediata de dispositivo de assistência ventricular no pré-operatório?

Sim Não

8. Arritmias ventriculares ou supraventriculares sustentadas? Sim Não

8. Cirurgia de emergência? Sim Não

9. Gestante? Sim Não

10. Participação em outro estudo? Sim Não

Características Clínicas

1. FEVE: ____ %

2. Disfunção de VD: Sim Não

3. IC: Sim Não

a. NYHA: I II III IV

4. IAM prévio: Sim Não

5. Escore de Comorbidade de Charlson: _____

6. Hipertensão arterial: Sim Não

7. Doença vascular periférica: Sim Não

8. DPOC: Sim Não

9. Dislipidemia: Sim Não

10. Tabagista atual: Sim Não

11. Tabagista prévio (> 6 meses): Sim Não

- | | | |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 12. Creatinina > 1.5mg/dL | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 13. História de FA: | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 14. Diabetes: | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 15. Doença hepática: | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 16. Hipotireoidismo: | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 17. AVC prévio: | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 18. Cirurgia prévia | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |

Dados Intra-operatório

1. Revascularização Miocárdica Data da cirurgia: ____/____/____
- i. Número de enxertos: ____
- ii. Tipos de enxertos:
- | | | |
|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| 1. Mamária: | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 2. Veia safena: | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 3. Radial | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
2. Avaliação hemodinâmica inicial:
- a. Lactato inicial: _____
- b. SvO2 inicial: _____
- c. IC: _____
3. Avaliação hemodinâmica após saída de CEC:
- a. Lactato: _____
- b. SvO2: _____
- c. IC: _____
- d. PAm _____
- e. FC _____
4. Dobutamina: Sim Não
5. Tempo de CEC (minutos): _____
6. Tempo de pinçamento aórtico (minutos): _____

7. Balanço Hídrico (ml): _____
8. Diurese (ml/kg/h): _____
9. Transusão: Sim Não
- Concentrado de hemácias: _____ unidades
 - Plasma fresco congelado: _____ unidades
 - Concentrado de plaquetas: _____ unidades
 - Crioprecipitado: _____ unidades
10. Infusão de líquidos:
- Cristalóide: _____ ml
 - Coloide: _____ ml
 - Albumina: _____ ml

Dados da Permanência na UTI

11. Data admissão UTI: ____/____/____ Hora admissão: _____
12. Tempo de VM (min – início CC até extubação UTI): _____ min.
- Data da extubação: ____/____/____
 - Horário da extubação: _____
13. Tempo de reintubação: _____ minutos
- Data da reintubação: ____/____/____
 - Horário da reintubação: _____
 - Data da extubação: ____/____/____
 - Horário da extubação: _____
14. Sangramento: Sim Não
- Volume de perda sanguínea (6 horas): _____ ml
 - Volume de perda sanguínea (24 horas): _____ ml
15. Reoperação: Sim Não
- Causa:
- Sangramento (1) Tamponamento (2)

Isquemia (3) Outros (4) _____

16. Drogas vasoativas:

a. Dobutamina: Sim Não

Data instalação: ___/___/___ Hora instalação: _____ dose de chegada _____

Data da retirada: ___/___/___ Hora retirada _____ Tempo dobuta: _____ minutos

b. Dopamina: Sim Não

Data instalação: ___/___/___ Hora instalação: _____ dose de chegada _____

Data da retirada: ___/___/___ Hora retirada _____ Tempo dopa: _____ minutos

b. Nitroglicerina (NTG): Sim Não

Data instalação: ___/___/___ Hora instalação: _____ dose de chegada _____

Data da retirada: ___/___/___ Hora retirada _____ Tempo NTG: _____ minutos

c. Nitroprussiato (NPS): Sim Não

Data instalação: ___/___/___ Hora instalação: _____ dose de chegada _____

Data da retirada: ___/___/___ Hora retirada _____ Tempo NPS: _____ minutos

d. Norepinefrina: Sim Não

Data instalação: ___/___/___ Hora instalação: _____ dose de chegada _____

Data da retirada: ___/___/___ Hora retirada _____ Tempo NOR: _____ minutos

e. Epinefrina: Sim Não

Data instalação: ___/___/___ Hora instalação: _____ dose de chegada _____

Data da retirada: ___/___/___ Hora retirada _____ T. epinefrina: _____ minutos

f. Óxido nítrico (NO): Sim Não

Data instalação: ___/___/___ Hora instalação: _____ dose de chegada _____

Data da retirada: ___/___/___ Hora retirada _____ Tempo NO: _____ minutos

g. Levosimendan (síndax): Sim Não

Data instalação: ___/___/___ Hora instalação: _____ dose de chegada _____

Data da retirada: ___/___/___ Hora retirada _____ Tempo Síndax: _____ minutos

a. Milrinone: Sim Não dose de chegada _____

Data instalação: ____/____/____ Hora instalação: _____

Data da retirada: ____/____/____ Hora retirada _____ Tempo milrinone: _____ min

17. Tempo de internação na UTI (dias): _____

a. Data da alta da UTI: ____/____/____

b. Horário da alta da UTI: _____

Desfechos

18. Data da alta hospitalar: ____/____/____

19. Arritmias

a. Supraventriculares (FA, Flutter, TA) Sim Não

Data do evento ____/____/____ Hora: _____

b. Ventriculares (TV, FV) Sim Não

Data do evento ____/____/____ Hora: _____

20. IAM perioperatório Sim Não

Data do evento ____/____/____ Hora: _____

21. Acidente vascular cerebral (AVC _____) Sim Não

Data do evento ____/____/____ Hora: _____

22. Ataque isquêmico transitório (AIT) Sim Não

Data do evento ____/____/____ Hora: _____

23. Síndrome de baixo débito cardíaco Sim Não

a. IC (< 2,5l/min/m²) _____ Sim Não

b. SvO₂ < 70% _____ Sim Não

c. Lactato > 27 _____ Sim Não

d. Débito Urinário < 0,5ml/Kg/h _____ Sim Não

Data do evento ____/____/____ Hora: _____

24. Dispositivo de assistência ventricular Sim Não

Data do evento ____/____/____ Hora: _____

25. Sepsis Sim Não
 Data do evento ____/____/____ Hora: _____
26. Choque séptico Sim Não
 Data do evento ____/____/____ Hora: _____
27. Insuficiência Renal Aguda (AKIN 2 ou 3) Sim Não
 Data do evento ____/____/____ Hora: _____
 Creatinina: _____ AKIN 2 AKIN 3
28. Terapia de substituição renal (Diálise) Sim Não
 Data do evento ____/____/____ Hora: _____
29. Morte: Sim Não
 a. Data: ____/____/____ Local: _____
30. Reinternação na UTI Sim Não
 a. Data da reinternação na UTI: ____/____/____
 b. Horário de reinternação na UTI: _____
31. Motivo da reinternação UTI:
 Sepsis (1) Choque séptico (2) ICO aguda (3)
 Choque cardiogênico (4) Arritmia (5) Outros (6) _____
32. Reinternação Hospitalar Sim Não
 a. Data da reinternação no Hospital: ____/____/____
 b. Horário de reinternação no Hospital: _____

Monitorização Hemodinâmica: Primeiras 24h							
Hora - UTI	0h	2h	4h	6h	12h	18h	24h
IC							
PAm							
FC							

Inotrópico adicional	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não							
IRA (AKIN)	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não							
Conc. Hemácias (unij)	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não							
Conc. plaquetas	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não							
Crioprecipitado	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não							
PFC	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não							

Fio2

- Cateter Nasal :
- 1l/min = 24%
 - 2l/min = 28%
 - 3l/min = 32%
 - 4l/min = 36%
- Mascara de Oxigênio :
- 5-6 l/min = 40%
 - 6-7 l/min = 50%
 - 7-8 l/min = 60%

CHARLSON SCORE**Estudo DOBUTACS**

Condição	Pontos	Condição	Pontos
Infarto do Miocárdio (1 Ponto)		Hemiplegia (2 Pontos)	
ICC (1 Ponto)		Insuficiência Renal Crônica (2 Pontos)	
Doença cerebrovascular (1 Ponto)		Diabetes com lesão de órgão alvo (2 Pontos)	
Doença vascular periférica (1 Ponto)		Neoplasia últimos 5 anos (2 Pontos)	
Demência (1 Ponto)		Linfoma (2 Pontos)	
DPOC (1 Ponto)		Leucemia (2 Pontos)	
Doença do tecido conjuntivo (1 Ponto)		Doença Hepática Child B ou C (3 Pontos)	
Doença ulcerosa péptica (1 Ponto)		Metástases (6 Pontos)	
Doença Hepática Child A(1 Ponto)		AIDS (6 Pontos)	
Diabetes (1 Ponto)		Total sem Ajuste para Idade (Índice de Charlson)	

Valor

total _____

AJUSTE PARA IDADE

0-49 ANOS:	0 PONTO
50-59 ANOS:	+1 PONTO
60-69 ANOS:	+2 PONTOS
70-79 ANOS:	+3 PONTOS
80-89 ANOS:	+4 PONTOS
90-99 ANOS:	+5 PONTOS
>=100 ANOS:	+6 PONTOS

Estudo DOBUTACS

SOFA- Admissão**Oxigenação**

- $PaO_2/FiO_2 > 400$ (0 Pontos)
 $PaO_2/FiO_2 < 400$ (1 Pontos)
 $PaO_2/FiO_2 < 300$ (2 Pontos)
 $PaO_2/FiO_2 < 200$ (3 Pontos)
 $PaO_2/FiO_2 < 100$ (4 Pontos)

Plaquetas

- > 150.000 (0 Pontos)
 < 150.000 (1 Pontos)
 < 100.000 (2 Pontos)
 < 50.000 (3 Pontos)
 < 20.000 (4 Pontos)

Hipotensão

- $PAM > 70$ (0 Pontos)
 $PAM < 70$ (1 Pontos)
 Dopamina < 5 ou dobutamina: qualquer dose (2 Pontos)
 Dopamina > 5 ou epinefrina $< 0,1$ ou noradrenalina $< 0,1$ (3 Pontos)
 Dopamina > 15 ou epinefrina $> 0,1$ ou noradrenalina $> 0,1$ (4 Pontos)

Bilirrubina mg/dl

- $< 1,2$ (0 Pontos)
 $1,2 - 1,9$ (1 Pontos)
 $2,0 - 5,9$ (2 Pontos)
 $6,0 - 11,9$ (3 Pontos)
 $> 12,0$ (4 Pontos)

Glasgow

- > 14 (0 Pontos)
 $13-14$ (1 Pontos)
 $10-12$ (2 Pontos)
 $6-9$ (3 Pontos)
 < 6 (4 Pontos)

Creatinina

- $< 1,2$ (0 Pontos)
 $1,2 - 1,9$ (1 Pontos)
 $2,0 - 3,4$ (2 Pontos)
 $3,5 - 4,9$ (3 Pontos)
 > 5 (4 Pontos)

Total _____

**Ficha de Coleta de Dados (versão 3.0)**

1. Fone contato: _____
2. Estratégia: _____
3. RGHC: _____
4. Data da cirurgia: ____/____/____
5. Data do contato telefonico: ____/____/____

- | | | | | |
|----|---------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| 1. | Morte: | <input type="checkbox"/> Sim (1) | <input type="checkbox"/> Não (0) | ____/____/____ |
| | AVC: | <input type="checkbox"/> Sim (1) | <input type="checkbox"/> Não (0) | ____/____/____ |
| | IAM: | <input type="checkbox"/> Sim (1) | <input type="checkbox"/> Não (0) | ____/____/____ |
| | ANGINA: | <input type="checkbox"/> Sim (1) | <input type="checkbox"/> Não (0) | ____/____/____ |

9 REFERÊNCIAS

1. Crawford TC, Magruder JT, Grimm JC, Suarez-Pierre A, Sciortino CM, Mandal K, Zehr KJ, Conte JV, Higgins RS, Cameron DE, Whitman GJ. Complications after cardiac operations: all are not created equal. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):32-40.
2. Nielsen DV, Torp-Pedersen C, Skals RK, Gerds TA, Karaliunaite Z, Jakobsen CJ. Intraoperative milrinone versus dobutamine in cardiac surgery patients: a retrospective cohort study on mortality. *Crit Care.* 2018;22(1):51.
3. Shahin J, DeVarenes B, Tse CW, Amarica DA, Dial S: The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care.* 2011;15(4):R162.
4. Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1678-84.

5. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F, Calabrò MG, Grigoryev EV, Likhvantsev VV, Salgado-Filho MF, Bianchi A, Pasyuga VV, Baiocchi M, Pappalardo F, Monaco F, Boboshko VA, Abubakirov MN, Amantea B, Lembo R, Brazzi L, Verniero L, Bertini P, Scandroglio AM, Bove T, Belletti A, Michienzi MG, Shukevich DL, Zabelina TS, Bellomo R, Zangrillo A; CHEETAH Study Group. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2021-31.
6. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care*. 2010;14(2):201.
7. Gillies M, Bellomo R, Doolan L, Buxton B. Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery - A systematic literature review. *Crit Care*. 2005; 9(3):266-79.
8. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J. A prospective, randomised study of goal-oriented haemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2000, 90(5):1052-9.
9. Khorsandi M, Shaikhrezai K, Prasad S, Pessotto R, Walker W, Berg G, Zamvar V. Advanced mechanical circulatory support for post-cardiotomy cardiogenic shock: a 20-year outcome analysis in a non-transplant unit. *J Cardiothorac Surg*. 2016 18;11:29.

10. Feneck RO, Sherry KM, Withington PS, Oduro-Dominah A. Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001;15(3):306-15.
11. Fellahi JL, Parienti JJ, Hanouz JL, Plaud B, Riou B, Ouattara A. Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: propensity-adjusted analyses. *Anesthesiology.* 2008;108(6):979-87.
12. Tuttle RR, Mills J. Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res.* 1975;36(1):185-96.
13. Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen CJ. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of the propensity score-matched analysis. *Anesthesiology.* 2014;120(5):1098-108.
14. McKinlay KH, Schinderle DB, Swaminathan M, Podgoreanu MV, Milano CA, Messier RH, El-Moalem H, Newman MF, Clements FM, Mathew JP, Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors (CARE) Investigators of the Duke Heart Center: predictors of inotrope use during separation from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:404-8.

15. Ahmed I, House CM, Nelson WB. Predictors of inotrope use in Patients Undergoing concomitant coronary artery bypass graft (CABG) and aortic valve replacement (AVR) surgeries at separation from cardiopulmonary bypass (CPB). *J Cardiothorac Surg.* 2009;4:24.
16. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007,51(3):347-58.
17. Butterworth JF: Dobutamine: too dangerous for routine administration? *Anesthesiology.* 2008, 108(6):973-4.
18. Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED. Variation in perioperative vasoactive therapy in cardiovascular surgical care: data from the Society of Thoracic Surgeons. *Am Heart J.* 2009, 158(1):47-52.
19. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, Zangrillo A, Landoni G. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2015;115(5):656-75.
20. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G et al. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *Crit Care Med.* 2016;44(4):724-33.

21. Williams JB, Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Smith PK, Ferguson TB, Peterson ED. Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: outcome data from the CAPS-care study. *J Card Surg.* 2011;26(6):572-8.
22. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-cardiac-output syndrome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(1):291-308.
23. Vincent J-L, DeBacker D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369:1726-34.
24. Lim HS. Cardiogenic shock: failure of oxygen delivery and oxygen utilization. *Clin. Cardiol.* 2016;39(8):477-83.
25. Broch O, Renner J, Gruenewald M, Meybohm P, Schöttler J, Steinfath M, Malbrain M, Bein B. A comparison of third-generation semi-invasive arterial waveform analysis with thermodilution in patients undergoing coronary surgery. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:451081.
26. Manecke GR. Edwards flo-trac sensor and vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert Rev Med Devices.* 2005;2(5):523-7.
27. Erlanger JHD. An experimental study of blood pressure and of pulse pressure in man. *Johns Hopkins Medical Records.* 1904;12:145-378.

28. Huygh J, Peeters Y, Bernards J, Malbrain ML. Hemodynamic monitoring in the critically ill: an overview of current cardiac output monitoring methods. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-2855.
29. Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery by pass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5):1678-84.
30. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten SE, Bobek I, De Hert S, Wieselthaler G, Schirmer U, von Segesser LK, Sander M, Poldermans D, Ranucci M, Karpati PC, Wouters P, Seeberger M, Schmid ER, Weder W, Follath F. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care*. 2010;14(2):201.
31. Ding W, Ji Q, Shi Y, Ma R. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. *Int Heart J*. 2015;56(2):144-9.
32. Sá MP, Nogueira JRC, Ferraz PE, Figueiredo OJ, Cavalcante WC, Cavalcante TC, Silva HT, Santos CA, Lima RO, Vasconcelos FP, Lima R de C. Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(2):217-23.

33. Pan W, Hindler K, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Obesity in diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery is associated with increased postoperative morbidity. *Anesthesiology*. 2006;104(3):441-7.
34. Tolpin DA, Collard CD, Lee V-V, Elayda MA, Pan W. Obesity is associated with increased morbidity after coronary artery bypass graft surgery in patients with renal insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(4):873-9.
35. Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, Nikolaev DA, Vedernikov PE, Lomivorotov VN, Karaskov AM. Evaluation of nutritional screening tools for patients scheduled for cardiac surgery. *Nutrition*. 2013;29(2):436-42.
36. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A, Clopton P, James C, Chiu A, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1873-9.
37. Eliasdottir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008, 52(2):182-7.
38. Ross S, Foex P: Protective effects of anaesthetics in reversible and irreversible ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth*. 1999,82(4):622-32.

39. Algarni KD, Weisel RD, Caldarone CA, Maganti M, Tsang K, Yau TM. Microplegia during coronary artery by-pass grafting was associated with less low cardiac output syndrome: A propensity-matched comparison. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1532-8.
40. McCann UG, Lutz CJ, Picone AL, Searles B, Gatto LA, Dilip KA, Nieman GF. Whole blood cardioplegia (minicardioplegia) reduces myocardial edema after ischemic injury and cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2006;38(1):14-21.
41. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr, Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD. 2011ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124(23): 2610-42.
42. Landoni G, Biondi-Zoccai GGL, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, Calabrò MG, Fochi O, Guarracino F, Tritapepe L, De Hert S, Torri G. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21(4):502-11.

43. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology*. 2004;101(2):299-310.
44. Soeding PE, Royse CF, Wright CE, Royse AG, Angus JA: Inoprotection: the perioperative role of levosimendan. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(6):845-62.
45. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Guarracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P, Singer M. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2009;102(2):198-204.
46. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Mizzi A, Bruno G, Bignami E, Gerli C, De Santis V, Tritapepe L, Landoni G. Levosimendan reduces cardiac troponin release after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(4):474-8.
47. Pilarczyk K, Boening A, Jakob H, angebartels G, Markewitz A, Haake N, Heringlake M, Trummer G. Preoperative intra-aortic counterpulsation in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(1):5-17.

48. Rocha Ferreira GS, de Almeida JP, Landoni G, Vincent JL, Fominskiy E, Gomes Galas FRB, Gaiotto FA, Dallan LO, Franco RA, Lisboa LA, Palma Dallan LR, Fukushima JT, Rizk SI, Park CL, Strabelli TM, Gelas Lage SH, Camara L, Zeferino S, Jardim J, Calvo Arita ECT, Caldas Ribeiro J, Ayub-Ferreira SM, Costa Auler JO Jr, Filho RK, Jatene FB, Hajjar LA. Effect of a Perioperative Intra-Aortic Balloon Pump in High-Risk Cardiac Surgery Patients: A Randomized Clinical Trial. *Crit Care Med*. 2018;46(8):e742-50.
49. Sponholz C, Schelenz C, Reinhart K, Schirmer U, Stehr SN. Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany--results from a postal survey. *PLoS One*. 2014;9(8): e103996.
50. Fowler MB, Alderman EL, Oesterle SN, Derby G, Daughters GT, Stinson EB, Ingels NB, Mitchell RS, Miller DC. Dobutamine and dopamine after cardiac surgery: greater augmentation of myocardial blood flow with dobutamine. *Circulation*. 1984;70(3 Pt 2):I103-11.
51. Dupuis JY, Bondy R, Cattran C, Nathan HJ, Wynands JE. Amrinone and dobutamine as primary treatment of low cardiac output syndrome following coronary artery surgery: a comparison of their effects on hemodynamics and outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6(5):542-53.
52. Majure DT, Greco T, Greco M, onschab M, Biondi-Zoccai G, Zangrillo A, Landoni G. Meta-analysis of randomized trials of effect of milrinone on mortality in cardiac surgery: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(2):220-9.

53. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Ponschab M, Greco M, Corno L, Covello RD, Cabrini L, Bignami E, Melisurgo G, Landoni G. Milrinone and mortality in adult cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(1):70-7.
54. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, Guarracino F, Zangrillo A. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 2012;40(2):634-46.
55. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F, Calabrò MG, Grigoryev EV, Likhvantsev VV, Salgado-Filho MF, Bianchi A, Pasyuga VV, Baiocchi M, Pappalardo F, Monaco F, Boboshko VA, Abubakirov MN, Amantea B, Lembo R, Brazzi L, Verniero L, Bertini P, Scandroglio AM, Bove T, Belletti A, Michienzi MG, Shukevich DL, Zabelina TS, Bellomo R, Zangrillo A; CHEETAH Study Group. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017;25;376(21):2021-31.

56. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, Melo RR, Sundin MR, Grande SM, Gaiotto FA, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Franco RA, Nakamura RE, Lisboa LA, de Almeida JP, Gerent AM, Souza DH, Gaiane MA, Fukushima JT, Park CL, Zambolim C, Rocha Ferreira GS, Strabelli TM, Fernandes FL, Camara L, Zeferino S, Santos VG, Piccioni MA, Jatene FB, Costa Auler JO Jr, Filho RK. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*.126(1):85-93.
57. Ayub-Ferreira SM, Souza JD Neto, Almeida DR, Biselli B, Avila MS, Colafranceschi AS, Stefanello B, Carvalho BM, Polanczyk CA, Galantini DR, Bocchi EA, Chamlian EG, Hojaij EM, Gaiotto FA, Pinton FA, Jatene FB, Ramires F, Atik FA, Figueira F, Bacal F, Galas F, Brito FS, Conceição-Souza GE, Ribeiro G, Ja P Jr, Souza JM, Rossi JM Neto, Lima J, Mejía JC, Fernandes JR, Baumworcel L, Moura L, Hajjar LA, Beck-da-Silva L, Rohde L, Seguro L, Pinheiro ML, Park M, Fernandes MR, Montera MW, Alves M, Mrb W Jr, Hossne N, Fernandes P, Lemos P, Schneidewind RO, Uchoa RB, Honorato R, Mangini S, Falcão S, Lopes S, Strabelli T, Guimarães T, Campanili T, Issa VS. Diretriz de Assistência Circulatória Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(2 Suppl 2):1-33.

58. Cohen M, Urban P, Christenson JT, Joseph DL, Freedman RJ Jr, Miller MF, Ohman EM, Reddy RC, Stone GW, Ferguson JJ 3rd; Benchmark Registry Collaborators. Intra-aortic balloon counter-pulsation in US and non-US centres: Results of the Benchmark Registry. *Eur Heart J*. 2003;24(19):1763-70.
59. Leier CV, Webel J, Bush CA. The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure. *Circulation*. 1977;56(3):468-72.
60. Jewitt D, Birkhead J, Mitchell A, Dollery C. Clinical cardiovascular pharmacology of dobutamine. A selective inotropic catecholamine. *Lancet*. 1974;2(7877):363-7.
61. Barbato E, Bartunek J, Wyffels E, et al. Effects of intravenous dobutamine on coronary vasomotion in humans. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1596-601.
62. Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DB, Parkey RW, Willerson JT. Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1976;38(1):103-8.
63. Rahimtoola SH. Hibernating myocardium has reduced blood flow at rest that increases with low-dose dobutamine. *Circulation*. 1996;94(12):3055-61.

64. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.
65. Adams HP, Del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; American Heart Association/American Stroke Association Clinical Cardiology Council; American Heart Association/American Stroke Association Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Working Group; Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 2007;115(20):e478-e534.
66. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.

67. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-800.
68. Bonow RO, Mann D, Zupes D, Libby P. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011.
69. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr.. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(14):1559-67.
70. Siregar S, Groenwold RH, de Mol BA, Speekenbrink RG, Versteegh MI, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Evaluation of cardiac surgery mortality rates: 30-day mortality or longer follow-up? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(5):875-83.
71. Likhvantsev VV, Landoni G, Levikov DI, Grebenchikov OA, Skripkin YV, Cherpakov RA. Sevoflurane versus total intravenous anesthesia for isolated coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(5):1221-7.

72. De Oliveira TML, De Oliveira GMM, Klein CH, de Souza e Silva NA, Godoy PH. Mortality and complications of coronary artery bypass grafting in Rio de Janeiro, from 1999 to 2003. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(3):303-12.
73. Piegas LS, Bittar OJNV, Haddad N. Cirurgia de revascularização miocárdica resultados do Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:(5)555-60.
74. Monteiro GM, Moreira DM. Mortalidade em cirurgias cardíacas em hospital terciário do sul do Brasil. *Int J Cardiovasc Sci.* 2015;28(8):200-5.