SIRLEI CRISTINA DA SILVA

**Avaliação da mortalidade e tempo de ventilação mecânica em pacientes com
doença renal crônica em diálise, no pós-operatório da revascularização do
miocárdio**

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

Programa de Nefrologia

Orientadora: Profa. Dra. Rosilene Motta
Elias

**São Paulo
2021**

SIRLEI CRISTINA DA SILVA

**Avaliação da mortalidade e tempo de ventilação mecânica em pacientes com
doença renal crônica em diálise, no pós-operatório da revascularização do
miocárdio**

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

Programa de Nefrologia

Orientadora: Profa. Dra. Rosilene Motta
Elias

**São Paulo
2021**

AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. Rosilene Motta Elias, exemplo de dedicação e amor à ciência.

À minha filha Ana Laura e ao meu esposo Leandro, que compreenderam as muitas horas dedicadas à realização deste estudo.

À minha mãe, que sempre acreditou no poder transformador da educação.

À minha irmã Silvia, pelo incansável estímulo.

Aos pacientes que encontrei durante toda a minha jornada profissional, motivação diária para superação dos desafios e manutenção da perseverança!

Aos participantes da Banca de Qualificação, Dr. André Feldman, Profa. Angélica Belasco e Prof. Luís Bortolotto, por toda generosidade e contribuições para a confecção deste trabalho.

Aos participantes da Banca de Defesa, pela disposição para aprimorar este estudo.

Aos amigos, perenes e caducos, por cada palavra, sorriso, apoio, remoção de obstáculos...

Minha gratidão!

*“Senhor, dai-me forças para mudar o que pode ser mudado...
Resignação para aceitar o que não pode ser mudado...
E sabedoria para distinguir uma coisa da outra.”*

São Francisco de Assis

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Sirlei Cristina da

Avaliação da mortalidade e tempo de ventilação mecânica em pacientes com doença renal crônica em diálise, no pós-operatório da revascularização do miocárdio / Sirlei Cristina da Silva. -- São Paulo, 2021.

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

Programa de Nefrologia.

Orientadora: Rosilene Motta Elias.

Descritores: 1.Revascularização miocárdica
2.Ponte de artéria coronária 3.Insuficiência renal crônica 4.Diálise 5.Mortalidade 6.Unidade de terapia intensiva 7.Nefropatias

USP/FM/DBD-208/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

RESUMO

Silva SC. *Avaliação da mortalidade e tempo de ventilação mecânica em pacientes com doença renal crônica em diálise, no pós-operatório da revascularização do miocárdio* [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Pacientes com doença renal crônica (DRC) são particularmente propensos à doença arterial coronariana (DAC). Na verdade, a DAC é a principal causa de morte em muitos pacientes em hemodiálise e a cirurgia de revascularização do miocárdio (RM) tornou-se uma possível terapia para esses pacientes. No entanto, essa população é menos propensa a ser submetida à RM do que ao tratamento clínico, com base no alto potencial de mortalidade. Outra situação preocupante é a insuficiência respiratória, complicação comum no período pós-operatório de RM. Esta complicação é associada à sobrecarga hídrica e ao maior tempo de intubação, principais causas de morbidade e preditores independentes de mortalidade em pacientes submetidos à RM. **Objetivos e métodos:** Realizamos um estudo prospectivo com foco em pacientes em hemodiálise submetidos à RM eletiva. Esses pacientes foram comparados a um grupo de referência com função renal normal e pacientes com DRC estádios 3 ou 4, a fim de avaliar a taxa de mortalidade intra-hospitalar e no 1º ano. Além disso, analisamos o acúmulo de líquidos e a associação com o tempo de ventilação mecânica (VM) dos pacientes em hemodiálise, comparados aos pacientes com DRC3–4 e pacientes com função renal normal (grupo referência). **Resultados:** Pacientes estáveis em programação regular de diálise, submetidos à cirurgia eletiva de RM apresentaram taxa de mortalidade em 30 dias e 01 ano similar aos demais pacientes. O tempo em VM foi mais prolongado em pacientes com DRC e associado de forma independente ao balanço hídrico, escores de disfunção de órgãos e, em pacientes em diálise, ao maior tempo até a realização da primeira sessão de diálise no pós-operatório. **Conclusões:** A mortalidade de curto prazo

na RM parece não ser maior entre os pacientes selecionados em diálise de manutenção e deve ser considerada uma opção terapêutica válida. Além disso, nossos achados sugerem que o tempo prolongado de VM em pacientes em hemodiálise de manutenção pode estar diretamente relacionado à sobrecarga hídrica e ao tempo despendido até a primeira sessão de hemodiálise no pós-operatório.

Descritores: Revascularização miocárdica; Ponte de artéria coronária; Insuficiência renal crônica; Diálise; Mortalidade; Unidade de terapia intensiva; Nefropatias.

ABSTRACT

Silva SC. *Coronary artery bypass graft: postoperative mortality and mechanical ventilation time in patients on maintenance hemodialysis* [thesis] São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Background: Patients with chronic kidney disease (CKD) are particularly prone to coronary artery disease (CAD). In fact, CAD is the primary cause of death in many patients on hemodialysis, and coronary artery bypass grafting (CABG) has become a therapeutical option for these patients. However, CKD patients are less likely to be submitted to CABG than to the clinical treatment due to a potentially high risk for mortality. Another concerning situation is respiratory failure, common during the postoperative period following CABG. This complication is associated with fluid overload and intubation time, which are independent predictors for mortality among patients undergoing CABG. **Objectives and methods:** We have conducted a prospective study focusing on maintenance dialysis patients submitted to elective CABG. These patients were compared to a reference group with normal renal function and patients with stages 3 or 4 CKD, in order to evaluate hospital and 1-year mortality rates. Additionally, we have analyzed the fluid accumulation and mechanical ventilation (MV) time in patients on hemodialysis, comparing patients with CKD not on dialysis (CKD3–4) and patients with normal renal function (reference group). **Results:** Patients on maintenance hemodialysis submitted to an elective CABG had similar mortality rate at 30 days and 1 year as compared to other patients. The time on MV was longer in patients with CKD and was independently associated with positive fluid balance, sequential organ dysfunction scores. In patients on dialysis, the time spend until the first dialysis session also contributed to the prolonged MV in the postoperative period. **Conclusions:** CABG short-term mortality seems not to be greater among selected

patients on maintenance dialysis and should be considered a worthy therapeutic option. Our findings suggest that prolonged ventilation time in patients on maintenance hemodialysis might be directly dependent on the fluid overload and the time spent until the first hemodialysis session after CABG.

Descriptors: Myocardial revascularization; Coronary artery bypass; Renal insufficiency, chronic; Dialysis; Mortality; Intensive care unit; Kidney diseases.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURA, SÍMBOLOS E SIGLAS

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença renal crônica: epidemiologia.....	21
1.2 Doença arterial coronária em pacientes com doença renal crônica.....	22
1.3 Tratamento da doença arterial coronária nos pacientes com doença renal crônica.....	24
1.3.1 Tratamento clínico da doença arterial coronária.....	24
1.3.2 Tratamento percutâneo da doença arterial coronária.....	25
1.3.3 Tratamento cirúrgico da doença arterial coronária.....	26
1.4 Revascularização do miocárdio na doença renal crônica.....	29
1.5 Condição volêmica e ventilação mecânica após a revascularização do miocárdio.....	31

2.HIPÓTESE..... 34

3.OBJETIVO..... 36

4. CAPÍTULO 1: 37

Artigo: *Mortality of patients on maintenance hemodialysis submitted to coronary artery bypass graft - Blood Purification 2019.....* 38

Artigo: *Fluid overload after coronary artery by-pass graft in patients on maintenance hemodialysis is associated with prolonged time on mechanical ventilation – BMC Anesthesiology 2020.....* 45

5. DISCUSSÃO..... 53

5.1 Características da população estudada.....	54
5.2 Ventilação mecânica e a inter-relação dos sistemas cardiorrenal.....	57

5.3. Sobrevida intra-hospitalar e 1 ano.....	59
6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	62
7. CONCLUSÕES.....	64
8. REFERÊNCIAS.....	66
9. APÊNDICES.....	71

LISTAS

FIGURA

Figura 1 -	Principais enxertos utilizados na revascularização miocárdica.....	28
------------	--	----

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

=	igual
g/m ²	grama por metro quadrado
L	litro
>	maior que
±	mais ou menos
<	menor que
m ²	metro quadrado
µg/Kg/min	Micrograma por quilograma por minuto
mL/kg/min	mililitro por quilograma por minuto
mm	milímetro
min	minuto
%	porcentagem
pmp	por milhão da população
Kg	quilograma
Σ	somatória
VE	ventrículo esquerdo
vs	versus
BH	Balanço hídrico
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CAC	Calcificação da artéria coronária
DAC	Doença arterial coronária
DCV	Doença cardiovascular
DMO-DRC	Distúrbios do metabolismo mineral e ósseo associado à doença renal crônica
DRC	Doença renal crônica
FHS	<i>Framingham Heart Study</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
InCor	Instituto do Coração
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IRA	Injúria renal aguda
IRAS	Infecção relacionada à assistência a saúde

LITA	Artéria torácica interna esquerda
MABG	Múltiplos enxertos arteriais
PO	Pós-operatório
RA	Artéria radial
RITA	Artéria torácica interna direita
RM	Revascularização miocárdica
SCA	Síndrome coronária aguda
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
UTI	Unidade de terapia intensiva
VM	Ventilação mecânica

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença renal crônica: epidemiologia

A doença renal crônica (DRC) é uma afecção de alta prevalência, que acomete cerca de 15% da população dos Estados Unidos e que, mesmo no século XXI, permanece sub-diagnosticada (1). No Brasil, dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia mostram que mais de 144.779 brasileiros estão em tratamento dialítico regular apresentando uma taxa de prevalência de 684 por milhão da população (pmp) e estimativa de 44.264 novos pacientes em programas de diálise crônica e taxa de mortalidade anual de 24,5%, demonstrando robusto aumento desta população no país (2). Assim, a DRC torna-se um desafio para a saúde pública em todo o mundo, considerando-se suas implicações sociais e econômicas.

Outro aspecto importante da DRC é a presença da doença cardiovascular (DCV), 6,9 vezes superior à população geral, e sua elevada mortalidade com progressão linear do risco de mortalidade cardiovascular relacionada ao declínio da função renal (1, 3). Embora a mortalidade na população com DRC tenha declinado 20% na última década, persiste 2 vezes superior quando comparada à população geral (1). No Brasil, a taxa anual de mortalidade bruta dos pacientes em diálise é de 20% (4). Embora não tenhamos dados exatos em pacientes com DRC pré-diálise, um estudo mostrou que um paciente com DRC em tratamento conservador tem mais chance de morrer do que entrar em programa regular de diálise (1, 5). Desta forma, o desafio parece ser não só prevenir o aparecimento e a progressão, mas também diminuir a morbidade e mortalidade dos pacientes portadores desta afecção. A resposta para esta questão vem da análise minuciosa dos fatores de risco para DRC, assim como das afecções coexistentes e das

causas de mortalidade nesta população. Nesta avaliação, rapidamente são identificados os fatores classificados como tradicionais, tais como hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, idade avançada, tabagismo, sedentarismo e doença cardiovascular (DCV) e fatores não tradicionais como alterações do metabolismo mineral e ósseo associados à DRC (DMO-DRC), calcificação da túnica média, disfunção autonômica, anemia, uremia, inflamação, estresse oxidativo e hipervolemia (1, 6). Pacientes com DRC falecem de morte súbita, arritmia cardíaca, infarto agudo do miocárdio, insuficiência arterial periférica e acidente vascular cerebral muito mais frequentemente do que por complicações decorrentes do procedimento de diálise, em um risco de morte até cem vezes maior do que na população geral em pacientes com faixa etária ao redor dos 30 anos (7).

A mortalidade de pacientes em diálise permanece inaceitavelmente alta apesar dos avanços tecnológicos recentes. O espectro da DCV nesta população pode ser descrito como uma combinação de alterações de perfusão miocárdica (isquemia cardíaca), alterações estruturais e da função do miocárdio, além de aterosclerose, que afetam o sistema vascular, fenômenos que costumam ocorrer em conjunto nesta população (8, 9).

Além de fatores de risco tradicionais e não tradicionais, a própria hemodiálise pode contribuir para uma alta taxa de mortalidade de pacientes com DRC. Observa-se maior ocorrência de morte súbita ao final do maior intervalo entre as sessões de diálise ou imediatamente após a primeira diálise da semana (9, 10).

1.2 Doença arterial coronária em pacientes com doença renal crônica

A doença arterial coronária (DAC) é a principal manifestação clínica da doença cardíaca isquêmica e a maior causa de mortalidade no mundo (11). O *Framingham*

Heart Study (FHS), publicado em 1957, introduziu o conceito “fator de risco” para DAC por meio da demonstração da relação epidemiológica entre tabagismo, hipertensão arterial, colesterol sérico e a incidência de DAC (12). Atualmente o FHS é conduzido pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute* e persiste no trabalho para elucidar a DCV e investigar fatores de risco maiores tais como a hipertensão arterial, elevadas taxas de colesterol e frações, tabagismo, obesidade, diabetes mellitus, sedentarismo, idade, sexo e fatores psicossociais relacionados. Embora o FHS tenha uma coorte caucasiana, estudos posteriores comprovaram a aplicabilidade universal, assim como a necessidade da associação de fatores de risco para a ocorrência da DAC (12). Esta situação é facilmente detectada em pacientes com DRC sendo responsáveis por substancial aumento na morbidade e taxas de mortalidade que atingem 53% (13-16). A presença da síndrome coronária aguda (SCA) impacta negativamente o prognóstico de pacientes com DRC. Um estudo demonstrou que a ocorrência de complicações hemorrágicas, mecânicas e arritmias observadas na SCA levam a maiores taxas de mortalidade do que a intervenção cirúrgica em pacientes com DAC estável, na população geral (17). Em pacientes com DRC a DAC é habitualmente silenciosa (3) e a doença cardíaca isquêmica é o principal fator de risco para morbidade e mortalidade (17).

A DAC é diagnosticada em 38% dos pacientes com DRC estágio 5 que iniciam diálise, sendo de 5 a 20 vezes mais prevalente quando comparada à população geral (16). Pacientes com DRC em diálise tem risco de mortalidade 8 vezes superior em caso de infarto agudo do miocárdio (IAM) com supra desnivelamento do segmento ST e

risco 4 vezes superior para IAM sem supra desnivelamento do segmento ST, quando comparados com indivíduos com DRC não dialíticos (17).

A DRC é um fator de risco independente para um pior desfecho cardiovascular (18). A presença de fatores clássicos para o surgimento da DCV tais como hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemias, diabetes mellitus, além de fatores inerentes à doença renal como o declínio da filtração glomerular, uremia, anemia, distúrbios do metabolismo cálcio-fósforo e fatores inflamatórios formam um complexo processo fisiopatológico com elevado poder agressor ao sistema cardiovascular (15, 19, 20). A DAC em pacientes em hemodiálise atinge prevalência que varia entre 24% dos pacientes jovens não diabéticos até 85% nos pacientes idosos diabéticos (19).

Na população em diálise a DAC frequentemente acomete múltiplos vasos sanguíneos, sendo uma causa de morbidade e mortalidade nestes pacientes (17, 21). Além dos múltiplos fatores de risco para DCV, a disfunção plaquetária, a presença de *shunt* arteriovenoso provocado pela fístula arteriovenosa, a calcificação vascular, o hiperparatireoidismo e a hipercalcemia contribuem para a progressão da DAC (22).

Nos pacientes com DRC, a calcificação da artéria coronária (CAC) é relativamente comum e grave. Particularmente nos pacientes em diálise, a arteriosclerose frequentemente se associa à CAC (23, 24) contribuindo para a alta mortalidade desta população após um episódio de IAM (25, 26). Além da redução da taxa de filtração glomerular (TFG), a alteração do metabolismo cálcio/fósforo também se associa a um maior risco de calcificação vascular (23).

1.3 Tratamento da doença arterial coronária nos pacientes com doença renal crônica

1.3.1 Tratamento clínico da doença arterial coronária

O manejo clínico da DAC em pacientes dialíticos passa pela correção da anemia (27, 28), controle da pressão arterial (28), da glicemia (29) e da dislipidemia. Contudo, o controle destes fatores segue fragilizado e menos da metade da população portadora de DRC têm adequado controle pressórico (1).

Como os pacientes em diálise apresentam risco aumentado de hemorragia e piora da calcificação arterial, os benefícios e a segurança da terapia com aspirina permanecem desconhecidos. Estudo envolvendo 2.320 pacientes em diálise não conseguiu demonstrar que o uso da aspirina reduz o risco de DCV, sendo necessário dados de estudos randomizados para validar esta terapia (30). Assim, as diretrizes K/DOQI de 2005 recomendam que a administração da aspirina seja baseada após avaliação criteriosa e individualizada dos riscos e benefícios (28). Para medicações como agentes fibrinolíticos, altas doses de heparina e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, não existe evidência da segurança de uso, uma vez que a população dialítica é frequentemente excluída dos estudos (31). Pacientes com DRC em diálise recebem menos intervenções para tratamento da DAC e menos medicamentos cardioprotetores quando comparados com a população com função renal preservada, fato associado à possibilidade do pior prognóstico nesta população (20). Contudo, esforços têm sido direcionados para avaliar as diversas terapêuticas para DAC e compará-las. Estudos referentes à revascularização percutânea e cirúrgica ganharam destaque, sendo a revascularização miocárdica (RM) o tratamento cirúrgico estabelecido para o prolongamento da vida dos indivíduos com DAC (24).

1.3.2 Tratamento percutâneo da doença arterial coronária

Em 2016 Bundhun e colaboradores compararam a evolução da revascularização percutânea e cirúrgica em pacientes DRC em tratamento conservador e em diálise. Dos 18 estudos selecionados perfazendo um total de 69.456 pacientes, apenas 8 contemplavam pacientes em diálise. Em curto prazo, observou-se discreto aumento da mortalidade nos pacientes com DRC submetidos à intervenção cirúrgica, porém sem significância estatística. Porém, os autores constataram elevados índices de mortalidade em longo prazo na população submetida à terapêutica percutânea comparada à cirúrgica (13).

Em 2018 Fu e colaboradores analisaram as taxas de mortalidade nos pacientes em diálise submetidos à revascularização percutânea observando prognóstico ruim tanto para evolução intra-hospitalar como em dois anos (20).

1.3.3 Tratamento cirúrgico da doença arterial coronária

A revascularização miocárdica (RM) foi introduzida há mais de 50 anos como tratamento para pacientes com DAC sintomáticos e com lesões ateroscleróticas significativas. O tratamento da DAC, tanto percutâneo quanto cirúrgico, vem se aperfeiçoando nas últimas décadas, em termos de melhora na qualidade de vida, internações hospitalares menos frequentes, manutenção da vida laboral e social, menor custo em saúde, dentre outros benefícios (11). Atualmente, a RM é indicada para pacientes com DAC estável com lesões ateroscleróticas significativas na presença de isquemias documentadas principalmente em pacientes não responsivos ao tratamento antianginoso medicamentoso (3). Cerca de $\frac{2}{3}$ dos pacientes acometidos por IAM possuem lesões que se correlacionam com a suscetibilidade da placa aterosclerótica e a

gravidade da estenose (11). Quanto à escolha do enxerto arterial (radial e torácica interna direita ou esquerda), venoso (safena), simples ou múltiplos para a realização da RM, estudos têm demonstrado melhores resultados com múltiplos enxertos arteriais (MABG) comparados ao conduto arterial isolado (32). MABG estão associados ao maior tempo de sobrevida e ao maior tempo livre de intervenções, contudo, segundo a *Society of Thoracic Surgeons* (STS) 90% das RM recebem um enxerto arterial simples. Em RM eletivas com MABG, habitualmente há a associação da artéria radial (RA) e da artéria torácica interna esquerda (LITA), seguida pela artéria torácica interna direita (RITA), 56% e 38%, respectivamente, conforme ilustrado na Figura 1. Fatores tais como o tamanho do enxerto, características da aorta, aterosclerose, idade e condição de saúde do paciente, complexidade da técnica e prolongamento do tempo cirúrgico norteiam a escolha do enxerto.

Alusivo ao paciente com DRC, a diretriz KDOQI recomenda a RM na vigência de doença de múltiplos vasos (03 ou mais) e comprometimento da coronária esquerda (16).

Figura 1. Principais enxertos utilizados na revascularização miocárdica

Fonte: modificado de Marasco S: Total arterial revascularization. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery 21:20-30, 2016.

Figura 1 A: evidencia os enxertos arteriais com anastomose entre a artéria torácica interna direita (RITA) com a artéria coronária direita, e a artéria torácica interna esquerda (LITA) com a artéria descendente anterior. Na figura B destaca-se o enxerto arterial com anastomose para artéria circunflexa utilizando a LITA, e anastomose com a artéria descendente anterior utilizando a RITA.

Não raro os pacientes com DRC e DAC são direcionados à RM, visto que a complexidade das lesões do ponto de vista anatômico dificulta o tratamento percutâneo e produz benefícios limitados nesta população, com elevadas taxas de reestenoses e necessidade de reintervenções frequentes (17, 21, 22). Este conceito é relativamente novo, uma vez que estudos retrospectivos anteriores mostravam taxas de sobrevida similares entre RM e abordagem percutânea (15, 33-35).

1.4 Revascularização do miocárdio na doença renal crônica

Nas últimas décadas, um maior número de pacientes portadores de DRC tem sido submetido à cirurgia cardiotorácica (36), incluindo a RM. A RM tem sido efetiva para solucionar os sintomas de isquemia cardíaca e melhorar a expectativa de vida dos pacientes com doença de múltiplos vasos na população com DRC ou não (36, 37). A primeira RM em pacientes com DRC que se tem conhecimento é atribuída à equipe de Menzoin em 1974 (15). Contudo, a decisão de submeter pacientes com DRC em diálise à RM é bastante complexa e pouco se sabe sobre a escolha da terapêutica e do desfecho para pacientes com DRC (17, 22, 38). A mortalidade entre os pacientes com DRC em diálise é bastante alta (17, 22, 38). As taxas de mortalidade de pacientes com DRC em diálise submetidos à RM ficam em torno de 3,4% a 17,1% (24, 39-41). Trata-se de uma população com múltiplas diferenças no grau de comprometimento da coronária, com maior calcificação, lesões complexas e um maior risco de sangramento (17, 38). O alto risco de mortalidade é potencializado na presença de síndrome coronária aguda (17). Todavia, menores taxas de mortalidade têm sido apontadas em estudos observacionais com pacientes DRC e DAC estável (11, 15), sendo a evolução em longo prazo de pacientes dialíticos submetidos à RM melhor do que a daqueles submetidos à abordagem percutânea (40). Entretanto, vale ressaltar que a maior parte dos estudos teve tempo curto de acompanhamento.

Pacientes com DRC estágio 5 são menos frequentemente submetidos à RM quando comparados com a população geral (17). Uma meta-análise com objetivo de comparar a RM com a intervenção percutânea identificou 27 estudos que incluíram ao

todo 3.993 pacientes, sendo 137 com DRC estágio 3b a 5. Nestes estudos, somente 7 pacientes em diálise foram incluídos (42).

Terazawa e colaboradores, em 2012, comparando resultados precoces e tardios nos pacientes em diálise submetidos à RM com revascularização percutânea *stent* farmacológico, demonstraram que o tratamento cirúrgico apresentou resultados superiores, incluindo os relacionados ao período livre de eventos cardíacos como morte súbita, IAM, insuficiência cardíaca congestiva e nova revascularização (25).

Em 2017, estudo de Roberts e colaboradores (43) abordou a eficácia de diferentes tratamentos para síndrome coronária em pacientes com DRC, como manejo clínico, intervenção percutânea e RM. A amostra deste estudo era constituída, em sua maioria, de pacientes com disfunção renal leve e 69,6% da amostra apresentava taxa de filtração glomerular estimada $> 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Foi possível identificar que 30 pacientes (2,1%) submetidos à RM estavam em diálise. Os autores concluíram que neste grupo de pacientes a RM não foi associada à redução significativa de mortalidade se comparada ao manejo clínico da síndrome coronária e à intervenção percutânea. Importante notar que, devido ao desenho do estudo, não houve comparação de mortalidade de pacientes dialíticos e não dialíticos.

Por fim, apesar de publicações apontarem as taxas de mortalidade de pacientes em diálise submetidos à RM, há poucos dados na literatura da comparação entre estádios diferentes de DRC. É notória a escassez de estudos, a inconsistência nos critérios de inclusão, a dificuldade na comparação entre os estudos, perpetuando as incertezas nas melhores opções terapêuticas para tratamento da DAC na população com DRC (15, 44).

Neste contexto, não é sabido se pacientes estáveis em hemodiálise tem os mesmos desfechos no pós-operatório de RM se comparados àqueles com DRC não dialíticos. Algumas diferenças devem ser notadas entre estes grupos de pacientes, dentre elas a instalação de injúria renal aguda, a piora da função renal e a necessidade de início de terapia dialítica, enquanto nos que fazem diálise de manutenção a preocupação é com o melhor momento de reiniciar as sessões.

1.5 Condição volêmica e ventilação mecânica após a revascularização do miocárdio

A condição volêmica é um importante fator prognóstico. Recentes investigações demonstram que o excedente volêmico implica em aumento da morbidade e mortalidade e que o balanço negativo durante a permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) está associado a desfechos favoráveis (45). Entre os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca o tempo em ventilação mecânica (VM) é um fator de risco fortíssimo e associado, de forma independente, ao pior prognóstico, refletindo as maiores taxas de mortalidade em 30 dias e 01 ano (46). Para a população em diálise a condição volêmica contribui para o aumento da mortalidade (14).

Hipervolemia associa-se ao edema pulmonar, ao extravasamento intersticial, à redução do fluxo sanguíneo capilar e à isquemia renal (47-49). Este mecanismo em retroalimentação está associado à falência ou atraso na extubação de pacientes clínicos e cirúrgicos (50, 51). Contudo, é importante salientar que a administração de fluidos é uma das terapêuticas implementadas no manejo da instabilidade hemodinâmica após a cirurgia (52).

Modernas técnicas cirúrgicas, avanços na técnica de anestesia e proteção miocárdica têm contribuído para a redução do tempo em VM (53). Sabe-se que as primeiras 24 horas de VM são dependentes de múltiplos fatores, incluindo as condições pré-operatórias, a complexidade do procedimento cirúrgico, as complicações intraoperatórias e pós-operatórias, dentre outros (46, 49, 53). Contudo, o efeito deletério da hipervolemia na função pulmonar é o principal fator que determina o maior tempo em VM (45, 47), sendo capaz de prever, de forma independente, a mortalidade em 30 dias e 1 ano (46, 49, 51, 53).

Canver e colaboradores demonstraram que indivíduos com insuficiência renal têm risco 12,8 vezes superior para ocorrência de falência respiratória (53), ocorrência explicada pelo risco do excedente volêmico e pelo ambiente urêmico, que pode reduzir a capacitância da vasculatura pulmonar (16). Para pacientes em diálise no pós-operatório de RM o prolongado tempo em VM é a mais crítica complicação com incidência de 26% (15).

Desta forma, o presente estudo propôs o monitoramento da evolução clínica do paciente com DRC estágio 5 em hemodiálise (DRC 5D) submetido à RM eletiva desde o período intraoperatório até a alta hospitalar, assim como sua evolução em 1 ano. Os pacientes foram comparados com uma amostra com DRC em tratamento conservador e com pacientes com $\text{TFG} > 60\text{mL/min/1,73m}^2$, considerado grupo de referência, sem disfunção renal. Por ser um estudo prospectivo, alguns questionamentos puderam ser esclarecidos no contexto técnico-científico atual abrindo novas perspectivas e questionamentos no tratamento de um grupo populacional frequentemente excluído.

HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

Fizemos a hipótese que pacientes estáveis em diálise evoluem no pós-operatório de RM de forma semelhante aos pacientes com DRC não dialíticos no que se refere à mortalidade intra-hospitalar e em 01 ano. Pacientes com DRC em diálise e em tratamento conservador cursariam com pior evolução quando comparados aos pacientes com função renal normal, principalmente em relação ao tempo em VM no pós-operatório.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Comparar pacientes com DRC em diálise submetidos à RM eletiva com pacientes DRC estágio 3-4 e pacientes com função renal normal no que se refere a:

1. Taxa de mortalidade hospitalar e no primeiro ano.
2. Tempo em VM.

CAPÍTULO I

Mortality of Patients on Maintenance Hemodialysis Submitted to Coronary Artery Bypass Surgery

Sirlei C. da Silva^a Fábio Gaiotto^a Ludhmila A. Hajjar^a
Fernanda M. Consolim-Colombo^{a, c} Luís Yu^{a, b} Rosa M.A. Moysés^b
Rosilene M. Elias^{b, c}

^aInstituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ^bHospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ^cUniversidade Nove de Julho, UNINOVE, São Paulo, Brazil

Keywords

Coronary artery bypass surgery · Chronic kidney disease · Dialysis · Mortality

Abstract

Background: Patients with chronic kidney disease (CKD) are less likely to be submitted to coronary artery bypass grafting (CABG) than clinical medical treatment based on the potential high risk of mortality. However, whether patients on maintenance dialysis who underwent an elective CABG experience high hospital- and long-term mortality is still debatable. **Methods:** This is a prospective observational study that evaluated patients who underwent elective CABG. Three groups were compared: reference ($n = 167$, estimated glomerular filtration rate [eGFR] ≥ 60 mL/min/1.73 m²), CKD3–4 ($n = 84$, eGFR 15–59 mL/min/1.73 m²), and maintenance hemodialysis ($n = 31$). Demographic, clinical, biochemical, fluid balance data, and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores were assessed daily for the same observer from day 1 (surgery) to hospital discharge. **Results:** The main outcomes were in-hospital and 1-year mortality. Patients aged 63 ± 10 , 63 ± 8 , and 65 ± 6 years old, in reference, CKD3–4, and dialysis groups, respectively ($p = 0.605$). Patients from the reference group had a lower prevalence of

diabetes ($p = 0.010$) and hypertension ($p = 0.021$). SOFA scores were higher in CKD3–4 and dialysis groups ($p = 0.001$), though this difference disappeared without the renal component ($p = 0.326$). In-hospital mortality ($n = 17$) was similar across groups ($p = 0.955$). There was no difference in 1-year mortality among groups even after adjustments for age, diabetes, intraoperative blood loss, and time on ventilation. **Conclusions:** CABG short-term mortality seems not to be greater among selected patients on maintenance dialysis. A multidisciplinary team has been helping cardiologists and cardiac surgeons in the decision-making process regarding the best approach in coronary artery disease, and CABG should be considered a worthy therapeutic option.

© 2020 S. Karger AG, Basel

Introduction

Patients with chronic kidney disease (CKD) are particularly prone to coronary artery disease (CAD). In fact, CAD is the primary cause of death in many patients on hemodialysis, and coronary artery bypass grafting (CABG) has become a possible therapy for these patients, although infection and mortality rates are still a concern [1].

KARGER

© 2020 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/bpu

Sirlei C. da Silva
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Nefrologia
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7º Andar
São Paulo, SP CEP-05403-000 (Brazil)
E-Mail sirlei.silva@incor.usp.br

Downloaded by

Revascularization for coronary syndromes constitutes 54% of all procedures among patients with CKD on dialysis in the United States, and 46% of these procedures occur in the context of stable CAD; for a sizeable proportion of patients, incidental CAD is likely detected during evaluation for renal transplant surgery [2].

CKD patients have experienced high perioperative [3] and overall mortality [4] after CABG, and this population is commonly excluded from clinical trials due to the overestimation of the adverse risks [5, 6]. This scenario causes a dilemma for clinicians because of high baseline risks of mortality and future cardiovascular events. In addition, clinical treatment seems to have no efficacy in patients on dialysis [7]. Nevertheless, a recent study has shown that in the presence of CKD, patients were less likely to receive percutaneous coronary intervention or CABG compared with medical therapy [8]. Therefore, studies aimed at evaluating the clinical response of these patients to CABG are essential to define the potential benefits.

Among CKD patients, those on maintenance dialysis are particularly poorly represented in studies. A recent meta-analysis has included only 8 patients on dialysis [9], a finding that has been corroborated by others in which evidence for a dysfunction was insufficient for a conclusion on the risks for these individuals [10]. Furthermore, most studies that included patients on dialysis have not been done in a prospective design.

In the current study, we have conducted a prospective study focusing on dialysis patients submitted to elective CABG. These patients were compared to a reference group with normal renal function and patients with stages 3–4 CKD in order to leverage the existing risks of in-hospital and 1-year mortality rates.

Materials and Methods

This was a prospective observational cohort study of consecutive adult patients submitted to elective CABG in the period between April 1, 2015 and 31, 2017, at the Instituto do Coração from the Universidade de São Paulo (InCor). All cases of isolated and elective CABG during this period were screened. The same observer systematically collected data. All patients were followed daily by the admission until discharge from the hospital. Telephone follow-up calls were used to collect information on long-term survival.

CABG was performed according to standard techniques. Patients were divided into 3 groups: 1 = reference group (defined as estimated renal function – estimated glomerular filtration rate [eGFR] ≥ 60 mL/min/1.73 m²); 2 = CKD stages 3 and 4; and 3 = patients on maintenance dialysis (dialysis). eGFR was assessed by

the CKD Epidemiology 2009 equation [11]. The renal function of patients not on regular dialysis program (reference and CKD3–4) was evaluated daily and classified using KDIGO [12]. We defined acute kidney injury (AKI) based on preoperative creatinine. Patients from group 3 were submitted to dialysis the day before surgery.

Clinical Parameters

The following baseline characteristics were assessed: demographics (age, gender, race) and comorbidities such as diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia. We assessed the use of vasopressors and/or inotropic agents, mechanical ventilation, daily fluid balance and diuresis, renal replacement therapy, and vital and biochemical parameters. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score was used to determine organ dysfunctions and was assessed on admission and every day during intensive care unit (ICU) stay.

Primary and Secondary Outcomes

The primary end point was in-hospital mortality. Patients were compared according to renal function. The secondary outcome was 1-year survival comparing reference group, CKD3–4, and dialysis groups. Models for 1-year survival were examined with 2-level sequential adjustments as follows: (1) unadjusted model that included 3 groups only; (2) adjusted model that included age, presence of diabetes, intraoperative blood loss, and time on ventilation.

Statistical Analyses

All data are expressed as mean $\pm$ SD for normally distributed data, median, and interquartile range for skewed data, and frequency (%) for categorical data. For descriptive analyses, chi-square tests and ANOVA (or Kruskal-Wallis) tests compared discrete characteristics and continuous variables, respectively, across groups. The Kaplan-Meier product limit method was used for evaluating differences across groups (reference group, CKD3–4, and dialysis), compared by log-rank test. We used forward log-likelihood Cox proportional hazards model to analyze survival among groups (reference group, CKD3–4, and dialysis) adjusted for age, presence of diabetes, intraoperative blood loss, and time on ventilation. Analyses were performed using SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). *p* values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Table 1 shows the patients' characteristics stratified according to each group. Age was similar among the groups, and patients were predominantly white men. Patients from the reference group had less diabetes mellitus and hypertension although smoking, dyslipidemia, obesity, and previous history of acute myocardial infarction did not differ among groups ($p > 0.05$ for all comparisons). Patients were on regular maintenance dialysis for a median time of 36 months (ranging from 6 to 220 months).

Table 1. Characteristics of study population stratified according to group

	Control (n = 167)	CKD3-4 (n = 84)	CKD5D (n = 31)	p value
Age, years	63±10	63±8	65±6	0.605
White race	92.8	91.7	83.9	0.283
Gender, men	79.0	63.1	80.6	0.017
Echocardiogram parameters				
Ejection fraction	56.1±12.9	53.5±11.1	57.0±10.4	0.258
Interventricular septum, mm	9.8±1.3	10.4±1.9	11.4±1.7	0.0001
Posterior wall, mm	9.3±1.0	9.6±1.2	10.5±1.8	0.001
Left ventricular mass index, g/m ²	93.8±21.5	103.0±25.5	121.8±23.2	0.0001
Comorbid conditions				
Diabetes	46.1	65.5	61.3	0.010
Hypertension	80.8	90.5	96.8	0.021
Smoking	46.7	52.4	32.3	0.158
Dyslipidemia	59.9	56.0	41.9	0.177
Obesity	13.8	14.3	9.7	0.801
Previous AMI	40.7	36.9	35.5	0.770
Unstable angina	48.2	39.3	12.5	0.158
Ischemic cardiomyopathy	50.0	50.0	0	0.341
Previous cardiac surgery	1.2	0	0	0.500
eGFR, mL/min/1.73 m ²	78.2±11.8	45.7±11.5	Anuric	<0.0001

Data are presented as mean ± SD or %.

CKD, chronic kidney disease; AMI, acute myocardial infarction; eGFR, estimated glomerular filtration rate according to CKD-EPI.

Table 2 shows operative and intensive care conditions. Intraoperative data showed that cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping time were similar among groups. A total of 42 patients were Off-pump, well distributed among groups, 23 from the reference, 11 from the CKD3-4, and 8 from the dialysis group ($p = 0.175$). Patients who were Off-pump had a mortality rate of 11.9% as compared to 5.1% of patients who were On-pump (Kaplan-Meier log-rank test 0.059). Patients who needed Circulatory Assist Device ($n = 13$) were characterized by the high percentage of previous myocardial infarction (76.9%), accounting for 23% of all deaths, which was not statistically significant. The amount of intravenous fluid was also similar among groups, although blood loss was lower in CKD3-4 as compared to the reference group. CKD patients from both groups spent more time on mechanical ventilation as compared to the reference group. Isolated arterial graft, isolated venous graft, and a combination of arterial/venous graft were used in 9.3, 3.2, and 87.5% of cases, respectively. The choice of graft did not differ according to gender ($p = 0.322$) and presence of diabetes ($p = 0.178$). The distribution of isolated arterial, venous, and a combination of both grafts across groups was 10.9, 3.2, and 85.9% in the reference group, 8.3, 4.8, and 86.9% in the CKD3-4 group, and 19.4, 0, and 80.6% in the dialysis group, respectively.

Patients on dialysis were considered with worse prognosis based on worse SOFA scores upon ICU admission. However, this difference disappeared when the renal component was retrieved from the analysis. From day 2 until the ICU discharge, patients from CKD3-4 and from the dialysis group exhibit higher SOFA scores when compared to the reference group.

Patients with CKD needed a higher dose of positive inotropic during the immediate postoperative period when compared with patients from the reference group. CKD patients from both groups had a longer ICU and hospitalization stay than the reference group. Regarding infection, CKD3-4 had a higher prevalence of urinary tract infection than the reference group. The prevalence of catheter-related bloodstream infection was higher in both CKD groups than in the reference group.

The frequency of AKI during the first 5 days on ICU was lower in the reference group than among patients with CKD3-4. Patients who developed AKI had similar sex distribution ($p = 0.090$), obesity ($p = 0.699$), dyslipidemia ($p = 0.477$), a slightly higher history of previous cardiac surgery ($p = 0.049$), and a similar history of previous acute myocardial infarction ($p = 0.167$). Except for catheter-related infection ($p = 0.005$), none of the other detected infection was higher among patients with AKI. Pa-

Table 2. Operative and intensive care conditions

	Control (n = 167)	CKD3–4 (n = 84)	CKD5D (n = 31)	p value
Surgery time, min	375±107	402±111	387±76	0.151
Number of arteries ≥3	66.3	71.4	71.0	0.671
ACC time, min	71.4±31.2	67.0±23.2	68.2±17.9	0.607
CPB time, min	93.6±39.3	92.3±26.2	86.0±16.8	0.535
Intra-aortic balloon pump	4.2	7.1	0	0.248
Fluid balance 24 h after surgery, L	2.6±1.1	2.7±1.6	2.2±1.1	0.274
Intraoperative blood loss, mL	350 (231–505)	300 (151–424)*	215 (26–515)	0.013
Anesthesia time	408±92	432±109	422±59	0.167
Ventilation time, h	9 (7–12)	10 (8–15)	9 (7–19)*	0.001
SOFA on the ICU admission	0 (0–1)	1 (1–2)*#	4 (4–4)*	0.0001
SOFA by organ				
Renal	0 (0–0)	1 (0–1)*#	4 (4–4)*	0.0001
Hematologic	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0.439
Neurologic	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	1
Respiratory	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0.433
Hepatic	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)*	0.019
Cardiovascular	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0.438
SOFA without considering renal component	0 (0–0)	0 (0–1)	0 (0–0)	0.326
Dobutamine dose IPO, mL/kg/min	5.1 (4.0–9.5)	9.4 (5.1–12.3)*	9.9 (6.7–12.0)*	0.0001
Noradrenaline dose IPO, mL/kg/h	0.13 (0.08–0.26)	0.16 (0.09–0.30)	0.15 (0.08–0.31)	0.647
Hospitalization time, days	13 (10–18)	19 (14–33)*	15 (10–25)*	0.0001
ICU stay, days	2 (2–5)	4 (2–7)*	5 (4–7)*	0.001
CRBI	1.2	7.1	6.5	0.036
Surgical site infection	5.4	16.7	9.7	0.014
Pneumonia	5.4	9.5	3.3	0.346
Urinary tract infection	2.4	8.3	0	0.036
AKI	29.9	42.9	N/A	0.042

Data are presented as mean ± SD, % or median (25–75).

* $p < 0.05$ vs. control group.

$p < 0.05$ vs. CKD5D.

SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; CPB time, cardiopulmonary bypass time; IPO, immediate postoperative; ICU, intensive care unit; ACC time, aortic cross-clamping time; CRBI, catheter related bloodstream infection; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease.

tients who developed AKI had a tendency toward higher mortality since 12.9% of patients died compared to 2.4% of those who did not develop AKI (Kaplan-Meier log-rank test of 0.054). The estimated survival time was 62 ± 6.0 vs. 80.0 ± 2.2 days in patients with and without AKI, respectively.

In-Hospital Mortality

There were 17 deaths during hospitalization, all of which occurred in the ICU setting (7 patients [4.2%] from the reference group, 8 patients [9.5%] from the CKD3–4, and 2 patients [6.5%] from the dialysis group), which was not significantly different (log-rank test 0.955), as shown in a Kaplan-Meier curve (Fig. 1a). Cause of death was vasoplegic syndrome in 5 cases, non-specified shock in 3 cases, septic shock in 6 cases, arrhythmia in 2 cases, and pericardial effusion in 1 case. Except for septic shock that was more frequent among patients with

CKD3–4 (4 in this group and 2 in the reference group), the remaining causes were equally distributed among groups.

Patients who died did not differ from the remained sample regarding gender, diabetes, hypertension, smoking habitus, dyslipidemia, obesity, the presence of multi-vessel disease, and a previous history of cardiac surgery (all p values >0.05). There was a more expressive history of myocardial infarction among patients who died than among survivors (69.2 vs. 30.8%, $p = 0.024$). Patients who died when compared with patients who survived needed higher dose of dobutamine ($p = 0.0001$) and noradrenaline ($p = 0.002$) during the first 24 h after surgery and stayed longer on mechanical ventilation ($p = 0.001$). A Cox regression survival analysis, adjusted for age, diabetes, previous history of myocardial infarction, and time on mechanical ventilation, confirmed similar survival time among groups (Fig. 1b).

Fig. 1. **a** In-hospital survival: Kaplan-Meier curve across the groups. Median survival time was 62 ± 5.4 , 72 ± 5.2 , and 71 ± 4.3 days in the reference, CKD3-4, and CKD5D groups, respectively, which was not significantly different (Log-rank test $p = 0.955$). **b** In-hospital survival: Cox survival curve across the groups, adjusted for age, diabetes, time on mechanical ventilation, and pre-

vious history of myocardial infarction. There was no significant difference among groups. **c** One-year mortality: Cox survival curve across the groups, adjusted for age, diabetes, and previous history of myocardial infarction. There was no significant difference among groups. CKD, chronic kidney disease.

One-Year Survival

During 1-year follow-up, there were an additional 4 deaths, 2 patients from the reference group and 2 patients from the CKD3-4 group. The 1-year survival adjusted for age ($p = 0.843$), previous history of myocardial infarction ($p = 0.092$), and diabetes ($p = 0.771$) was similar among groups, although slightly better in the reference group, not reaching statistical significance (reference group: $p = 0.197$, CKD3-4: $p = 0.101$, dialysis group: $p = 0.422$), as shown in Figure 1c.

Discussion

CABG is still challenging for clinicians when caring for CKD patients, a high-risk population. We confirmed this by observing that these patients underwent longer ventilation time, higher intraoperative blood loss and need for inotropic drugs, and had higher infection rates during hospitalization for CABG. However, despite this adverse clinical scenario, we demonstrated that stable patients on maintenance dialysis submitted to elective CABG pre-

sented the same mortality rate as CKD patients not on dialysis and individuals with normal renal function. This is of extreme importance, as scarce data about mortality are available regarding patients on dialysis, a population usually excluded from clinical trials.

Obstructive CAD accounts for a large proportion of deaths among patients with CKD [13], although is overshadowed by non-atherosclerotic causes of death, particularly in patients on dialysis. The cardiac risk stratification seems to vary according to eGFR and, unfortunately, a population on dialysis is poorly represented. An observational study of 28 patients on dialysis has shown that the mortality for CABG was not increased in these patients [14]. Akman et al. [1] cols have demonstrated that dialysis dependency did not increase mortality if patients were selectively prepared for CABG surgery. Indeed, when applying the ASCERT long-term survival probability calculator for isolated CABG [15], for example, the survival expectancy rate for a given patient with stage 5 CKD on dialysis is higher than for the same patient not yet on dialysis. This result is strengthening our finding, suggesting that patients on maintenance dialysis might have a better outcome after elective CABG if we compare to patients with less severe degree of renal dysfunction but not yet on dialysis. Recently, the ASCERT calculator was externally validated for the prediction of long-term survival after CABG in all risk groups [16], and the authors suggested that this tool should be used for decision-making and patient counseling about potential outcomes after CABG. Since these consensus documents were elaborate to provide practical assistance to the cardiothoracic surgery community, one can expect that for a patient on maintenance dialysis, CABG is a trustworthy option.

In summary, this was a single-center study, performed in a University Hospital of Cardiology that followed an expressive number of patients on maintenance dialysis submitted to elective CABG. We are aware that the small number of events has limited our statistical power, and we cannot guarantee that bias due to unmeasured and not included confounding factors are still present, precluding firm conclusions. However, the major strength of the current study is demonstrating, based on prospective data collection, that stable patients on dialysis have the same mortality risk following CABG, which definitely should call the attention of the nephrology community to offer this possibility to this high-risk population. Furthermore, our findings should also be spread to cardiology teams since the decision-making process is still pending to medical treatment rather than CABG [8].

Nevertheless, consistent and conclusive evidence from intervention studies to support these observations has yet to be reported.

Acknowledgment

We thank the anonymous referees for their useful suggestions.

Statement of Ethics

The study was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. The Local Ethics Committee has approved the research (Cappesq 45529815.6.0000.0068). Data were extracted from charts and the Ethics Committee did not require informed consent.

Disclosure Statement

L.Y. is a consultant for Fresenius Medical Care in Brazil. Others authors have no conflict of interest to disclosure.

Funding Sources

R.M.A.M. and R.M.E. are supported by CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (grant numbers 304249/2013-0 and 305106/2018-0, respectively). This financial support had no role in study design; collection, analysis and interpretation of data; writing the report; and the decision to submit the report for publication.

Author Contributions

S.C.S., R.M.A.M., and R.M.E.: design of the study. S.C.S.: collected data. S.C.S. and R.M.E.: draft the manuscript. S.C.S., R.M.A.M., and R.M.E.: intellectual content and interpretation of data. S.C.S., F.G., L.A.H., F.M.C.-C., L.Y., R.M.A.M., and R.M.E.: review and final approval of the manuscript.

References

- 1 Akman B, Bilgic A, Sasak G, Sezer S, Sergin A, Arat Z, et al. Mortality risk factors in chronic renal failure patients after coronary artery bypass grafting. *Ren Fail*. 2007;29(7):823–8.
- 2 Bushinsky DA. Clinical application of calcium modeling in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jan; 27(1):10–3.
- 3 Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*. 2005 May;352(21):2174–83.

- 4 Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl.* 2003 Nov;64(87): S24–31.
- 5 Shroff GR, Solid CA, Herzog CA. Long-term survival and repeat coronary revascularization in dialysis patients after surgical and percutaneous coronary revascularization with drug-eluting and bare metal stents in the United States. *Circulation.* 2013 May;127(18): 1861–9.
- 6 Shroff GR, Solid CA, Herzog CA. Impact of acute coronary syndromes on survival of dialysis patients following surgical or percutaneous coronary revascularization in the United States. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016 Jun;5(3):205–13.
- 7 Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al.; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009 Apr;360(14): 1395–407.
- 8 Patterson T, McConkey HZ, Ahmed-Jushuf F, Moschonas K, Nguyen H, Karamasis GV, et al. Long-Term Outcomes Following Heart Team Revascularization Recommendations in Complex Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2019 Apr;8(8):e011279.
- 9 Charytan DM, Desai M, Mathur M, Stern NM, Brooks MM, Krzych LJ, et al. Reduced risk of myocardial infarct and revascularization following coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016 Aug;90(2):411–21.
- 10 Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med.* 2007 Nov;147(10):703–16.
- 11 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May;150(9):604–12.
- 12 Kdigo.org. KIDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):138.
- 13 Bittencourt MS, Hultén EA, Ghoshhajra B, Abbasa S, Murthy VL, Divakaran S, et al. Incremental prognostic value of kidney function decline over coronary artery disease for cardiovascular event prediction after coronary computed tomography. *Kidney Int.* 2015 Jul;88(1):152–9.
- 14 Demirci MS, Ozkahya M, Asci G, Sevinc E, Yilmaz M, Demirci C, et al. The influence of dialysate calcium on progression of arterial stiffness in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2009 Feb;29 Suppl 2:S15–7.
- 15 Brandt L, Nielsen PK, Bro S, Daugaard H, Olgaard K. Long-term effects of intermittent oral alphacalcidol, calcium carbonate and low-calcium dialysis (1.25 mmol L⁻¹) on secondary hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Intern Med.* 1998 Aug;244(2):121–31.
- 16 Lancaster TS, Schill MR, Greenberg JW, Ruengsri C, Schuessler RB, Lawton JS, et al. Long-Term Survival Prediction for Coronary Artery Bypass Grafting: Validation of the ASCERT Model Compared With The Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality. *Ann Thorac Surg.* 2018 May;105(5):1336–43.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Fluid overload after coronary artery bypass graft in patients on maintenance hemodialysis is associated with prolonged time on mechanical ventilation

Sirlei Cristina da Silva^{1,2*}, Fernanda Marciano Consolim-Colombo^{1,3}, Renata Gomes Rodrigues³, Fábio Antonio Gaiotto¹, Ludhmila Abrahão Hajjar¹, Rosa Maria Affonso Moysés² and Rosilene Motta Elias^{2,3}

Abstract

Background: Fluid overload is a risk factor for morbidity, mortality, and prolonged ventilation time after surgery. Patients on maintenance hemodialysis might be at higher risk. We hypothesized that fluid accumulation would be directly associated with extended ventilation time in patients on hemodialysis, as compared to patients with chronic kidney disease not on dialysis (CKD3–4) and patients with normal renal function (reference group).

Methods: This is a prospective observational study that included patients submitted to isolated and elective coronary artery bypass surgery, divided in 3 groups according to time on mechanical ventilation: < 24 h, 24–48 h and > 48 h. The same observer followed patients daily from the surgery to the hospital discharge. Cumulative fluid balance was defined as the sum of daily fluid balance over the first 5 days following surgery.

Results: Patients requiring more than 48 h of ventilation (53%) had a lower estimated glomerular filtration rate, were more likely to be on maintenance dialysis, had longer anesthesia time, needed higher dobutamine and noradrenaline infusion following surgery, and had longer hospitalization stay. Multivariate analysis revealed that the fluid accumulation, scores of sequential organ failure assessment in the day following surgery, and the renal function (normal, chronic kidney disease not on dialysis and maintenance hemodialysis) were independently associated with time on mechanical ventilation. Among patients on hemodialysis, the time from the surgery to the first hemodialysis session also accounted for the time on mechanical ventilation.

Conclusions: Fluid accumulation is an important risk factor for lengthening mechanical ventilation, particularly in patients on hemodialysis. Future studies are warranted to address the ideal timing for initiating dialysis in this scenario in an attempt to reduce fluid accumulation and avoid prolonged ventilation time and hospital stay.

Keywords: Hemodialysis, Intensive care unit, Renal disease, Dialysis, Chronic kidney disease

* Correspondence: sirlei.silva@hcfm.usp.br

¹Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

²Nephrology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Coronary artery bypass grafting (CABG) is indicated as a treatment of ischemic heart disease for patients with chronic kidney disease [1] (CKD), a population with a high mortality rate. Respiratory failure is common during the postoperative period following CABG and continues to be a major cause of morbidity in this population [2, 3]. Mechanical ventilation in the postoperative period is needed until normothermia and hemodynamic stability is achieved [4]. Intubation time is the strongest independent predictor of 30-day and 1-year mortality among patients undergoing CABG [5]. Modern surgical techniques, advances in anesthesia and myocardial protection have contributed to reducing the ventilation time, which is increased by age and comorbidities [2]. Prolonged mechanical ventilation (PMV) has been described in 2.9 to 22% of patients submitted to CABG [2, 6]. The first 24 h of mechanical ventilation are dependent on multiple factors, including a patient's pre-operative condition, the complexity of surgical procedure, as well as intra- and postoperative complications [5].

Hemodynamic instability after cardiovascular surgery is a situation often managed with fluid administration. However, establishing goals of volume management in patients with renal failure on maintenance hemodialysis is challenging. Since these patients are usually anuric,

fluid accumulation is not uncommon. The association between positive fluid balance and deleterious effects on lung function and prolonged mechanical ventilation has been described [7, 8]. Indeed, positive fluid balance during the first 3 to 7 days can increase in-hospital mortality even in non-cardiac, postsurgical patients [9]. Negative fluid balance, on the other hand, is associated with lower postoperative mortality following both cardiovascular surgery [8, 10] and non-cardiovascular surgery [7].

Anuria and the high prevalence of comorbidities such as hypertension, diabetes and advanced age increase the odds of a positive fluid balance, and PMV in these patients [11]. The goal of the current study is to access the time on mechanical ventilation after CABG, comparing patients with normal renal function, patients with CKD not on dialysis, and patients on regular maintenance hemodialysis. We hypothesized that patients on dialysis will present a more positive fluid balance and, therefore, prolonged time on mechanical ventilation.

Methods

Patients were recruited at the Instituto do Coração (InCor), Universidade de São Paulo. Inclusion criteria were as follow: consecutive adult patients submitted to an elective CABG in the period between July 2015 and

March 2017. Flow diagram for patient inclusion and exclusion is shown in a supplementary file (Fig. 1). For analysis purpose patients were fitted according to mechanical ventilation length after surgery (less than 24 h, 24–48 h and more than 48 h). The exclusion criterion was patients submitted to valve replacement surgery plus CABG.

The Local Ethics Committee at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo has approved the research (Cappesq #45529815.6.0000.0068).

Variables of interest and definitions

Clinical, biochemical and demographic data were prospectively collected from charts including age, gender, weight, presence of diabetes, and serum creatinine. Post-operative data collected included: aortic cross-clamping time (min), cardiopulmonary bypass time (min), surgery time (min), use of intra-aortic balloon pump (% of patients), anesthesia time (min), ventilation time (also categorized in < 24, 24–48 h and > 48 h), sequential organ failure assessment - SOFA (scores) and use of dobutamine and noradrenaline.

Renal function was expressed as estimated glomerular filtration rate (eGFR), calculated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology - CKD-EPI 2009 equation [12]. Patients on renal replacement therapy were submitted to a hemodialysis session on the day before surgery, according to Hospital protocol.

The same observer followed each patient daily from the surgery to the hospital discharge. To identify the potential risk of mortality, the SOFA score was applied. In addition, we calculated the same score without taking into account the renal component. Daily fluid balance was calculated during intensive care unit (ICU) as the difference in intakes and outputs, not including insensible losses, taking into account: volume of fluid intake (including saline, drugs and blood), and losses (ultrafiltration during hemodialysis, diuresis, and blood loss, quantified as volume drained in the thoracic suction tube) [13].

A positive balance defined fluid accumulation. Cumulative fluid balance was defined as the sum of daily fluid over the first 5 days after CABG (Σ fluid balance). Fluid overload (FO) was defined as 10% after adjustment for body weight (FO/body weight) and it was calculated as following: % fluid overload = (total fluid in - total fluid out)/admission body weight $\times$ 100, expressed as percentage [13].

Statistical analysis

Continuous data are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median (25, 75), whereas categorical data are expressed as frequencies and percentages. Comparison among the 3 groups was done by ANOVA (if normally distributed) or Kruskal-Wallis (if non-normally distributed). Categorical data were compared by Fisher's exact test or chi-squared, as appropriate. Relationships

between single variables were examined by Spearman. Multivariate regression analyses were used to assess factors associated with ventilation time and independent variables were selected from univariate analysis. We also performed a stepwise linear regression, with $p < 0.05$ to enter and $p > 0.1$ to remove in the group of patients on hemodialysis to test age, SOFA scores without the renal component, and the accumulated fluid balance (Σ fluid balance). Analyses were performed with the use of SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) and GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Two-sided P values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

In the study population, 77.3% of patients did not require ventilation for more than 24 h, while 17.4 and 5.3% were on mechanical ventilation 24–48 h and > 48 h, respectively. Baseline characteristics of patients according to time on mechanical ventilation are shown in Table 1. Patients requiring more than 48 h of ventilation had a lower eGFR, were more likely to be on maintenance dialysis and had similar SOFA at the ICU admission, not taking into account the renal component. Intraoperative condition that differed patients on prolonged ventilation (> 48 h) were the longer anesthesia time, the higher dobutamine and noradrenaline dosage during 24 h following CABG, and longer hospitalization and ICU stay (Table 1).

Five patients (all from the CKD3–4 group) developed an impairment of renal function and required dialysis during hospitalization. These patients were characterized by higher serum creatinine ($p = 0.045$) and SOFA scores upon admission ($p = 0.035$) than those from the same group that did not required dialysis.

Although there was no difference in fluid balance during the first 24 h after surgery, patients on maintenance hemodialysis had a more positive fluid accumulation 48 h after CABG, even considering the negative balance promoted by ultrafiltration, as depicted in Fig. 2.

We found that only 10 patients presented FO (> 10%). FO was found in 4 (1.8%), 2 (4.1%) and 4 (26.7%) patients on mechanical ventilation for < 24 h, 24–48 h and > 48 h, respectively ($p = 0.001$), as shown in Fig. 3. In addition, patients with FO > 10% were more likely to be on maintenance hemodialysis (16.1% on hemodialysis vs. 3.6% of patients with CKD not on dialysis and 1.2% of patients with normal renal function, $p = 0.0001$).

Ventilation time correlated with eGFR ($r = -0.183$, $p = 0.004$), SOFA at admission ($r = 0.185$, $p = 0.002$) and on the first day after surgery with and without the renal component ($r = 0.482$, $p = 0.0001$ and $r = 0.505$, $p = 0.0001$, respectively), hospitalization time ($r = 0.230$, $p = 0.0001$) and ICU stay ($r = 0.326$, $p = 0.0001$). There was no significant association between time on mechanical ventilation and pneumonia ($p = 0.389$), diabetes ($p = 0.453$), hypertension

Table 1 Patient baseline characteristics, according to time on mechanical ventilation

Baseline characteristics	Less than 24 h <i>N</i> = 218	24–48 h <i>N</i> = 49	More than 48 h <i>N</i> = 15	<i>p</i>
Age, years	63 ± 9	62 ± 8	64 ± 9	0.844
Weight, kg	76 ± 14	77 ± 13	72 ± 9	0.577
Male gender, %	72.5	81.6	80	0.364
Diabetes, %	52.3	61.2	46.7	0.453
Ejection fraction, %	55.9 ± 11.4	52.7 ± 15.2	56.5 ± 11.6	0.307
eGFR, ml/min/1.73 m ²	69.2 ± 18.6 †	63.8 ± 19.8 †	44.2 ± 14.8*	0.0001
Serum creatinine at admission, mg/dl	1.13 ± 0.4 †	1.26 ± 0.5 †	1.69 ± 0.8*	0.0001
Patients, from each group %				0.0001
Control (<i>N</i> = 167)	83.8	15.6	0.6	
CKD3–4 (<i>N</i> = 84)	67.9	21.4	10.7	
Dialysis (<i>N</i> = 31)	67.7	16.1	16.1	
Surgery and ICU conditions				
ACC time, min	69.1 ± 28.9	72.6 ± 26.0	69.6 ± 20.1	0.758
CPB time, min	92.1 ± 35.9	93.2 ± 30.3	95.5 ± 14.7	0.932
Surgery time, min	383 ± 97	377 ± 115	433 ± 173	0.173
Diuresis IPO, ml/kg/h	0.73 ± 0.35	0.70 ± 0.38	0.57 ± 0.63	0.274
Diuresis 1st day after surgery, ml/kg/h	1.18 ± 0.46	1.18 ± 0.49	0.83 ± 0.77*	0.035
Intra-aortic balloon pump, %	4.2	7.1	0	0.248
Fluid balance 24 h after surgery, L	2.5 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.3	0.749
Anesthesia time, min	412 ± 86 †	417 ± 98 †	482 ± 164*	0.021
Ventilation time, hours	8 (6, 10) †	16 (14, 19)*†	62 (42, 160)*	0.0001
SOFA on the ICU admission	0 (0, 1) †	1 (0, 1.22) †	3 (1, 4)*	0.0001
SOFA without renal component	0 (0, 0)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0.326
SOFA by organ				
Renal	0 (0, 1)	0 (0, 1) †	1 (1, 4)*	0.0001
Hematologic	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 1)	0.106
Neurologic	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	1
Respiratory	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.630
Hepatic	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.863
Cardiovascular	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 1)	0.092
Dobutamine dose 24 h after surgery, ml/kg/min	7.5 ± 5.0 †	9.9 ± 5.5*	12.4 ± 6.0*	0.0001
Noradrenaline dose 24 h after surgery ml/kg/h	0.16 ± 0.14 †	0.27 ± 0.19*†	0.56 ± 0.13*	0.0001
Volume intake in 5 days, L	7.6 ± 1.9	7.3 ± 1.8	8.1 ± 0.9	0.725
Cumulative fluid balance in 5 days, L	−1.3 (−2.4, −0.3)	−1.6 (−2.6, 0.3)	0.39 (−2.7, 3.7)	0.109
Σ Fluid balance, L	1.2 (−0.4, 2.4)	1.0 (−1.2, 2.3)	1.8 (0.9, 7.8)	0.208
Fluid overload/body weight, %	−1.9 (−3.0, −0.5)	−1.8 (−3.5, 0.5)	0.6 (−3.4, 5.6)	0.109
Hospitalization time, days	14 (10, 20)	16 (12, 29)* †	23 (17, 43)*	0.001
ICU stay, days	3 (2, 5) †	5 (3, 7)* †	8 (5, 27)*	0.0001

Data are presented as mean SD, % or median (25–75)

ACC time aortic cross-clamping time, CPB time cardiopulmonary bypass time, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, ICU intensive care unit

* *p* < 0.05 vs. Less than 24 h; † *p* < 0.05 vs. More than 48 h

(*p* = 0.752), dyslipidemia (*p* = 0.373), obesity (*p* = 0.624), history of previous cardiac surgery (*p* = 0.464), ischemic cardiomyopathy (*p* = 0.718), history of previous myocardium infarction (*p* = 0.874), history of cancer (*p* = 0.372), urinary infection (*p* = 0.843), and operative site infection (*p* = 0.105).

In a multivariate analysis, factors found to be independently associated with time ventilation time were the

(See figure on previous page.)

Fig. 2 Fluid accumulation in the 5 days following coronary artery bypass surgery according to renal function. Daily fluid balance (result of intake and output) is represented by a dark circle. Ultrafiltration promoted by dialysis is represented by a red triangle, and Σ fluid balance (cumulative result of intake and output) is represented by a blue triangle. Of note, patients with normal renal function (reference – upper panel) were capable to maintain fluid balance close to zero. Patients with stages 3–4 chronic kidney disease – middle panel) presented a slightly positive fluid balance and some of them needed dialysis due to acute renal failure. Patients on maintenance hemodialysis (bottom panel) exhibited a positive and cumulative fluid balance despite an ultrafiltration promoted by dialysis

Σ fluid balance ($p = 0.011$), group of patients ($p = 0.039$), and the SOFA on the first day after surgery ($p = 0.0001$), in a model adjusted for anesthesia time, noradrenaline and dobutamine dosage (Table 2).

We further performed a multivariate analysis including only patients on maintenance hemodialysis; the time on mechanical ventilation was dependent on the Σ fluid balance and the SOFA on the first day after surgery (without the renal component) that together accounted for 52.4% in the variability of the time on mechanical ventilation (Table 2).

Discussion

Fluid overload in patients on dialysis is a therapeutic challenge as it can lead to several unfavourable outcomes [14]. In this prospective study, we made the novel observation that fluid accumulation was directly associated with prolonged mechanical ventilation in patients in this population. We also observed that the time spent since the CABG until the first hemodialysis session was another independent predictor factor of prolonged ventilation. Whether early dialysis would change this scenario warrants further studies.

PMV has been associated with fluid overload. In the present study, patients who required more than 48 h of ventilation had lower eGFR and most of them were from the dialysis group. The propensity to vascular congestion

and alveolar volume overload in patients with end-stage renal helps justify these data [15]. Canver et al. showed that patients with renal failure had 12.8 odds to develop respiratory failure [2]. Even in patients with normal renal function, fluid overload is associated with extravasation into the interstitial space and reduction of capillary blood flow leading to renal ischemia [8, 10].

A previous prospective study has shown that progressive fluid overload and changes in creatinine correlated with post-cardiac surgery mortality [16]. Indeed, fluid overload was associated with prolonged length in ICU and it was identified as an earlier and more sensitive prognostic marker than serum creatinine [16]. Heringlake et al. in a post-hoc study enrolling 584 patients showed that 7.4% of patients developed AKI stage 3 and initiated dialysis 26.5 h after surgery [4]. The early initiation of dialysis showed a survival advantage for this population. However, the ideal moment to initiate dialysis is controversial, and there is opposition to early dialysis because it could expose patients to potential harms such as intradialytic hypotension [15]. Chronic or acute functional changes at the renal system were associated with failure or delayed extubation in clinical and surgical patients [6, 17]. It is possible to perceive the narrow relationship between the renal and pulmonary system and unclear unrecognized risk factors, which need to be explored.

Despite ultrafiltration during the hospitalization stay, patients on dialysis developed FO, and can cause extravasation of fluid into interstitial space, increasing extravascular lung water, decreasing lung compliance and impairing oxygenation, which results in respiratory failure and impairment of multiple organ systems [8, 10, 17]. Our study showed an association between fluid accumulation, ICU stay and ventilation time. Fluid accumulation became significant after 24 h post-operative, which was remarkable in patients with CKD3–4 and in those on dialysis. In a retrospective study that enrolled 567 patients submitted to cardiovascular surgery, the delay to reach a negative fluid balance during the first 3 days was associated with higher hospital length of stay and mortality [10]. Our data showed that patients with normal renal function had an effective homeostasis mechanism that promotes negative balance. However, some patients with CKD3–4 had a progressive fluid accumulation and needed dialysis. In patients on maintenance hemodialysis, this scenario was worse as FO persisted despite consecutive ultrafiltration,

Fig. 3 Association between fluid overload (FO) and time on mechanical ventilation. Patients on mechanical ventilation for < 24 h, 24–48 h and > 48 h were represented by white, grey and black bars, respectively

Table 2 Multivariate analysis of factors associated with prolonged time on ventilation in the entire population and among patients on maintenance hemodialysis

Parameter	Standardized β coefficient	Partial correlation	<i>p</i>
Model 1: Entire population			
Σ fluid balance, ml	0.171	0.172	0.004
Group of patients: reference, CKD3–4 and dialysis	0.182	0.183	0.002
SOFA on the first day after surgery	0.312	0.314	0.0001
Model 2: Patients on hemodialysis			
Σ fluid balance, ml	0.284	0.497	0.049
Time from surgery to 1st HD, h	0.289	0.332	0.038
SOFA without renal component	0.549	0.627	0.0001

Model 1: $r = 0.369$, $r^2 = 0.136$ and adjusted $R^2 = 0.130$; $p = 0.0001$. Other variables in the model: anesthesia time, noradrenaline and dobutamine dose 24 h after surgery

Model 2: $r = 0.757$, $r^2 = 0.574$ and adjusted $R^2 = 0.524$; $p = 0.0001$. Other variable in the model: age
HD hemodialysis, SOFA Sequential Organ Failure Assessment

measured by Σ fluid accumulation. The high amplitude fluctuation in the fluid has been related to 2.75 times higher all-cause and cardiovascular mortality in patients on maintenance hemodialysis [14]. The hemodynamic instability after CABG despite the fluid overload might postpone the decision to initiate dialysis in the clinical practice [16]. Nevertheless, based on our findings, fluid accumulation correlated with ventilation time in patients on dialysis, which denotes the importance of hemodialysis in this group. Σ fluid accumulation was independently associated with prolonged time on mechanical ventilation. Moreover, the longer the time spent to initiate the first dialysis session, the longer the ventilation time.

Our results denote that fluid accumulation is a marker of prolonged ventilation in patients on maintenance hemodialysis submitted to an elective CABG. Therefore, our study opens an avenue for research on the ideal time to initiate dialysis after such surgery, in an attempt to reduce fluid accumulation and avoid extending ventilation time.

This study is subject to some limitations: first, the acid-base equilibrium was not analyzed; second, the moment to initiate dialysis was dependent on the physician in charge; third, the daily weight was not available; fourth, due to a limited sample size ($N = 5$) we could not adjust for acute renal failure that occurred in the CKD3–4 group, and finally, due to the study design we were not able to access if early dialysis initiation would shorten the time on mechanical ventilation. The strength of our study was its prospective design and the daily follow-up by the same observer.

Conclusions

Our findings suggest that prolonged ventilation time in patients on maintenance hemodialysis might be directly dependent on the fluid overload and the time spent until the first hemodialysis session.

Abbreviations

CABG: Coronary artery bypass grafting; CKD: Chronic kidney disease; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; ICU: Intensive care unit; PMV: Prolonged mechanical ventilation; SOFA: Sequential organ failure assessment; Σ : Sum of fluid balance

Acknowledgements

not applicable.

Authors' contributions

SCS, RMAM, FCC and RME conceived the idea; SCS collected the data; SCS, RGR, FAG, LAH, FMC, RMAM and RME interpreted the data, discussed the results and commented on the manuscript; SCS and RME performed the analyses; SCS, RMAM and RME drafted the manuscript; all authors approved the final version.

Funding

FMCC, RMAM and RME are supported by CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. This financial support had no role in the study design, collection, analysis and interpretation of the data, the writing of the report, and the decision to submit the report for publication.

Availability of data and materials

The datasets analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The Local Ethics Committee at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo has approved the research (Cappesq #45529815.6.0000.0068). The Ethics Committee waived the need for informed consent since data were extracted from charts anonymously.

Consent for publication

not applicable.

Competing interests

nothing to declare.

Author details

¹Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. ²Nephrology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. ³Universidade Nove de Julho (UNINOV), São Paulo, Brazil.

Received: 26 November 2019 Accepted: 27 February 2020
Published online: 07 March 2020

References

- Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, Sazzech LA, Petersen R, Peterson ED. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation*. 2006;113(8):1063–70.
- Canver CC, Chandra J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(3):853–7 discussion 857–858.
- Suarez-Pierre A, Fraser CD, Zhou X, Crawford TC, Lui C, Melkus TS, Whitman GJ, Higgins RS, Lawton JS. Predictors of operative mortality among cardiac surgery patients with prolonged ventilation. *J Card Surg*. 2019;34(9):759–66.
- Heringlake M, Nowak Y, Schön J, Trautmann J, Berggreen AE, Charlos B, Paarmann H. Postoperative intubation time is associated with acute kidney injury in cardiac surgical patients. *Crit Care*. 2014;18(5):547.
- Bouabdallaoui N, Stevens SR, Doernst T, Wobbel K, Bouchard D, Deje MA, Michler RE, Chus YL, Kall RAK, Sedman CH, et al. Impact of intubation time on survival following coronary artery bypass grafting: insights from the surgical treatment for ischemic heart failure (STICH) trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(3):1256–63.
- Gumus F, Polat A, Yekas A, Totoz T, Bagci M, Brentug V, Alagol A. Prolonged mechanical ventilation after CABG: risk factor analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(1):52–8.
- Bamparas G, Liou D, Lee D, Fierro N, Bloom M, Ley E, Salim A, Bukur M. Impact of positive fluid balance on critically ill surgical patients: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2014;29(8):986–91.
- Maes T, Meuwissen A, Dillster M, Nguyen DN, La Meir M, Wise R, Spapen H, Malbrain MLNG, De Waele E. Impact of maintenance, resuscitation and unintended fluid therapy on global fluid load after elective coronary artery bypass surgery. *J Crit Care*. 2019;49:129–35.
- Shim HJ, Jang JY, Lee SH, Lee JG. The effect of positive balance on the outcomes of critically ill noncardiac postsurgical patients: a retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2014;29(1):48–8.
- Li C, Wang H, Liu N, Jia M, Zhang H, Xi X, Hou X, Workgroup BAKTB. Early negative fluid balance is associated with lower mortality after cardiovascular surgery. *Perfusion*. 2018;33(8):630–7.
- Saleh HZ, Shaw M, Al-Rawi Q, Yates J, Pullan DM, Chalmers JA, Fabri BM. Outcomes and predictors of prolonged ventilation in patients undergoing elective coronary surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;13(1):51–6.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HJ, Kusek JW, Egges P, Van Lente F, Greene T, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12.
- Bouchard JE, Mehta RL. Fluid balance issues in the critically ill patient. *Crit Care Nephrol*. 2010;164:69–78.
- Siriopol D, Siriopol M, Staud S, Voronina I, Wabel P, Moisl U, Vuculescu D, Covic A. An analysis of the impact of fluid overload and fluid depletion for all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1385–93.
- Visconti I, Santoro D, Cernaro V, Buemi M, Lacquaniti A. Kidney-lung connections in acute and chronic diseases: current perspectives. *J Nephrol*. 2016;29(3):341–8.
- Stein A, de Souza LV, Beletini CR, Menegazzo WR, Vérgas JR, Costa Pereira EM, Eick R, Araújo L, Consolim-Colombo F, Ingoyen MC. Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study. *Crit Care*. 2012;16(3):R99.
- Ghosh S, Chawla A, Mishra K, Jhalani R, Salhotra R, Singh A. Cumulative fluid balance and outcome of Extubation: a prospective observational study from a general intensive care unit. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22(1):767–72.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A RM ainda é um desafio para os médicos quando tratam os pacientes com DRC, visto que as complicações no tratamento e as taxas de mortalidade são controversas (54) e se elevam com o declínio da taxa de filtração glomerular (18, 55). Pacientes com DRC são rotineiramente excluídos dos ensaios clínicos (56). Contudo, a população com DRC está em progressivo aumento (57) e as doenças cardiovasculares persistem predominantes nesta população (1, 58), exigindo que as ciências em saúde enfrentem este cenário. Este estudo prospectivo retrata parte deste vasto cenário e discute questões controversas e obscuras atendendo ao chamado contemporâneo. A investigação científica iniciou-se com a análise das características da população, estratificada de acordo com o grupo de estudo, enveredou-se pelas variáveis relacionadas à cirurgia cardíaca e ao pós-operatório em UTI e VM, finalizando com a análise de sobrevida, na qual foi possível comprovar que pacientes estáveis em programação regular de diálise, submetidos à cirurgia eletiva de RM apresentaram a mesma taxa de mortalidade em 30 dias e 01 ano quando comparados aos pacientes com DRC em tratamento conservador e indivíduos com função renal normal. Este resultado é de extrema importância, uma vez que são escassos os dados sobre a mortalidade nos pacientes em diálise.

5.1 Características da população estudada

Como esperado os resultados deste estudo demonstraram anormalidades da geometria cardíaca nos pacientes do grupo diálise. Pacientes DRC5D possuem elevada prevalência de doença cardíaca estrutural e funcional e anormalidades da geometria do ventrículo esquerdo são frequentemente diagnosticadas (18, 59). A hipertrofia ventricular é prevalente desde fases iniciais da doença renal com aumento preponderante na população em diálise sendo considerado um importante fator de risco

cardiovascular (18). Quanto ao número de artérias doentes, houve semelhança entre os grupos. Sendo a DAC e a lesão de múltiplos vasos um achado clínico comum em pacientes com DRC5D, a semelhança do número de vasos doentes entre os grupos não era esperada. Infere-se que por tratar-se de um hospital público universitário de alta complexidade em cardiologia, o perfil epidemiológico da população atendida possa ter influenciado o resultado obtido no estudo.

A prevalência das comorbidades diabetes mellitus e hipertensão arterial na população portadora de DRC reproduziu o comportamento epidemiológico demonstrado em outros estudos (58). O *United States Renal Data System 2020 (USRDS)* apontou o incipiente e inconstante controle dos fatores de risco tradicionais no qual a DM alcança 2,5 vezes mais os portadores de DRC e menos da metade da população portadora de DRC tem adequado controle da pressão arterial (1).

Referente à perda sanguínea no período intraoperatório, o grupo DRC3-4 apresentou volume significativamente inferior ao grupo referência. Sabe-se que a DRC promove alterações hemostáticas, dentre as quais, a hiperfibrinogenemia compensatória à disfunção plaquetária e o prolongamento na formação do coágulo. Estas alterações fisiopatológicas podem justificar os resultados obtidos(60).

Concernente às ocorrências infecciosas relacionadas ao pós-operatório (PO) em UTI, o resultado das análises estatísticas apontou para uma na população portadora de DRC, maior frequência das principais infecções relacionadas à assistência a saúde, exceto pneumonia. Estes resultados corroboram os demais estudos que relacionam o declínio da TFG, a presença da DM, a recorrente internação hospitalar, a alteração da imunidade celular e humoral entre os muitos fatores que tornam esta população susceptível as infecções (61, 62).

A IRA, evento aproximadamente 1,5 vezes superior na população DRC 3-4, era esperada, visto tratar-se de uma ocorrência observada no PO de cirurgias cardíacas, associada à inflamação, injúria de isquemia/reperfusão, microembolização, excesso volêmico, entre outros, e apontada em outros estudos (37, 63-66).

No intuito de conhecer o perfil de gravidade foi calculado o escore SOFA, um escore preditivo efetivo para prever mortalidade intra-hospitalar nos pacientes submetidos à RM isolada (65, 67) e acurado para mensurar a progressão de disfunção orgânica na primeira semana na UTI (68). O escore foi aplicado no pós-operatório imediato (POI) até o desfecho alta ou óbito na UTI, para denotar aspectos dinâmicos da RM nos múltiplos sistemas e promover dados consistentes para análise da mortalidade em cada um dos grupos estudados, quais sejam referência, DRC3-4 e diálise. Observou-se maior pontuação nos grupos DRC3-4 e diálise, resultado justificado pelos critérios de pontuação do escore SOFA, no qual maior valor é atribuído à disfunção orgânica detectada. Contudo, a avaliação de gravidade com a exclusão do sistema renal demonstrou homogeneidade entre a população dos respectivos grupos. No POI os grupos DRC3-4 e diálise necessitaram maiores doses de dobutamina quando comparados ao grupo referência.

No que se refere ao tempo de hospitalização e período de permanência na UTI, os grupos DRC3-4 e diálise tiveram períodos significativamente superiores ao grupo referência. O tempo de hospitalização da população DRC3-4 foi, em média, 6 dias superior quando comparado ao grupo referência. Sabe-se que a DRC e seus diferentes estádios estão associados a maiores períodos de hospitalização (69) e muitos são os fatores possivelmente associados à este resultado, entre eles, o maior risco infeccioso (61), os desequilíbrios ácido-básicos e eletrolíticos, a condição inflamatória e urêmica, a

anemia, assim como a volemia. Contudo, estas análises não estavam no escopo deste estudo.

5.2 Ventilação mecânica e a inter-relação dos sistemas cardiorrenal

Alusivo ao tempo em VM constatou-se que 218 pacientes (77,3%) foram extubados nas primeiras 24 horas após a cirurgia, uma média de 8 horas, período considerado adequado para obtenção de menores riscos associados à VM (46). Aqueles que permaneceram em VM por período superior a 48 horas (N=15, 5,3%) tiveram como variáveis associadas o tempo anestésico, volume de diurese no 1º dia e doses de drogas vasoativas, características que expõem a inter-relação entre os sistemas orgânicos e a sua contribuição no prolongado tempo em VM, culminando com maior permanência na UTI.

A análise das características clínicas e demográficas da população baseadas no tempo de VM demonstrou o impacto da redução TFGe como variável com elevada significância estatística para determinar maior tempo em VM. Pacientes com DRC estágio 3b e inferior permaneceram mais frequentemente em VM > 48 horas e tiveram maior tempo de hospitalização, dados compatíveis com o outros estudos (18, 46, 55, 65). Este resultado se deve a múltiplos fatores, entre eles os mecanismos fisiológicos intrínsecos à doença renal e à incapacidade de excretar sódio e água (18, 65), pela dessincronia mecânica do ventrículo esquerdo na presença do desequilíbrio volêmico (18, 37) e edema intersticial promotor de múltiplas e continuadas disfunções orgânicas, as quais contribuem para elevação da taxa de morbidade e mortalidade (70). Por esta amplitude, o balanço hídrico tem merecido destaque em diferentes estudos compostos por pacientes clínicos e cirúrgicos e associado a desfechos prognósticos. Estudos demonstram a associação do balanço hídrico positivo (BH+) a diversos eventos

adversos, dentre eles o IAM e a IRA (18, 66) e a maiores taxas de permanência e mortalidade hospitalar (35, 66, 71, 72).

O manejo volêmico nos grupos analisados requer uma terapêutica individualizada e dinâmica. O comprometimento renal à homeostase e os eventos intrínsecos à cirurgia cardíaca, tais como o atordoamento do miocárdio, sangramento e instabilidade hemodinâmica, compõem uma variedade de cenários que impactam na interpretação do estado volêmico e são potenciais para acúmulo de fluidos.

A análise das características cirúrgicas e as condições na UTI conforme o tempo em VM expressam variáveis relacionadas ao manejo volêmico. O reduzido volume de diurese no 1º dia, assim como a TFG_e tiveram significância estatística para determinar um tempo de VM > 48 horas. Outras variáveis apontam a complexidade e a fragilidade no manejo volêmico da população DRC, sendo possível observar que um menor volume de diurese desde o POI e o BH⁺ em 5 dias quantitativamente superior se associam ao tempo em VM. A Σ do BH, o balanço acumulado em 5 dias e o fluido acumulado/peso, ainda que sem significado estatístico, são variáveis com comportamento peculiar no grupo VM > 48 horas.

Uma melhor compreensão das variáveis associadas ao maior tempo em VM foi obtida por meio da análise multivariada, sendo identificados como fatores de risco independentes para o tempo prolongado em VM o Σ do balanço hídrico e os escores de SOFA. Analisando especificamente o grupo diálise (neste caso sem levar em consideração o componente renal do SOFA), também se identificou como fator independente o tempo entre a cirurgia e a 1ª HD foi um fator associado ao prolongado tempo em VM. Estes resultados evidenciam a vigilância da Σ do balanço hídrico como uma importante estratégia para redução do tempo em VM, independente da função renal da população. A indicação da hemodiálise nas horas subsequentes à cirurgia cardíaca

habitualmente é permeada por situações diversas e conflitantes (acesso vascular disponível para terapia, anticoagulação, estado volêmico, eletrolítico e ácido-básico e estado hemodinâmico), que não raro procrastinam a execução da sessão de hemodiálise. Nossos resultados chamam a atenção para que o melhor momento de realização da sessão de HD no pós-operatório seja reavaliado pela equipe de cuidado do paciente com DRC5D submetido à RM.

5.3. Sobrevida intra-hospitalar e 1 ano

Concernente à sobrevida intra-hospitalar, a taxa de mortalidade do estudo no período atingiu 6,0%, sendo inferior às apresentadas em outros estudos (55, 64, 65), que transitam ao redor de 9,0%.

Embora sem significância estatística, a mortalidade da população DRC3-4 atingiu um maior percentual do que o grupo diálise ou referência. Este grupo necessitou de maiores doses de drogas vasoativas imediatamente após a RM e nas primeiras 24 horas, assim como evoluiu com IRA e maior tempo de permanência na UTI e hospitalar demonstrando maior gravidade. A presença do declínio moderado ou grave da função renal e os fatores patofisiológicos intrínsecos são comemorativos que legitimam a maior gravidade deste grupo, comparativa ao grupo referência. Em relação à ocorrência da IRA sabe-se que cursa com elevada incidência, elevada permanência em UTI e em hospital, aumento das taxas de mortalidade na população submetida à RM e acomete principalmente os portadores de DRC em estádios mais avançados (37). Este cenário argumenta a favor do maior percentual de mortalidade encontrado neste grupo.

O predomínio da mortalidade entre os indivíduos com histórico prévio de IAM foi constatado, resultado que corrobora estudos que apontam o IAM como fator

associado a maiores taxas de mortalidade na população portadora de DRC (17, 25, 26) . Outro fator relevante foi a associação com as taxas de mortalidade e o balanço hídrico. Malbrain e col. demonstraram elevadas taxas de mortalidade nos pacientes com BH sequencialmente positivo, assim como, BH negativo na 1ª semana em UTI como um preditor forte e independente de sobrevida (70). Nos pacientes em hemodiálise de manutenção, o BH cumulativo positivo também foi destacado pela relação independente com mortalidade (72).

Entretanto, as análises de sobrevida por meio da regressão de riscos proporcionais de Cox, ajustada para idade, DM, tempo em VM e história prévia de IAM, não demonstrou significância estatística entre os grupos.

No que tange ao seguimento da mortalidade no 1º ano não encontramos diferenças estatísticas entre os grupos. Este resultado corrobora a conclusão da *United States Renal Data System* de 2004-2009, no qual os pacientes em diálise submetidos à RM tiveram taxa de sobrevida de 70% no 1º ano (55). O predomínio dos enxertos multiarteriais em porcentagem expressiva dos grupos avaliados é forte justificativa para obtenção do resultado por associarem-se ao maior tempo de sobrevida e ao maior tempo livre de intervenções (32).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo possui algumas limitações:

- 1) A escassez de estudos prospectivos com a inclusão de pacientes em diálise, um fator limitante para comparação dos dados obtidos neste estudo.
- 2) A análise de sobrevivência de Cox tem sido questionada na população em diálise, embora seja usada na maior parte dos estudos.
- 3) Pelo limitado número de eventos (óbitos), a possibilidade de ajustes para maior número de variáveis é restrito.
- 4) A indicação de RM não foi unânime para todos os indivíduos em diálise e dependeram da indicação do nefrologista e da equipe de cirurgia, fatores não controlados no presente estudo, que dificultam a generalização dos resultados.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Este estudo unicêntrico acompanhou um expressivo número de pacientes mantidos em programa regular de hemodiálise, submetidos à RM. Trata-se de uma população pouco contemplada pelo tratamento cirúrgico, considerado padrão ouro. Os resultados obtidos neste estudo demonstram, com base na coleta prospectiva de dados, que o excesso de volume e o intervalo de tempo entre a RM e a execução da diálise são fatores associados ao maior tempo em VM. Ainda, demonstramos que pacientes estáveis em programa regular de diálise têm o mesmo risco de mortalidade após a RM. Estas conclusões definitivamente chamam a atenção da comunidade de assistência à saúde para oferecer estratégias terapêutica direcionadas para um grupo de elevado risco de morbidade e mortalidade permitindo melhores discussões do prognóstico com o paciente e seus familiares.

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021 04;77(4 Suppl 1):A7-A8. PubMed PMID: 33752804. eng.
2. Censo da SBN 2020. <http://www.censo-sbn.org.br>: Sociedade Brasileira de Nefrologia.; 2021 [
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 01;41(3):407-77. PubMed PMID: 31504439. eng.
4. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *J Bras Nefrol.* 2019 2019 Apr-Jun;41(2):208-14. PubMed PMID: 30968930. PMCID: PMC6699436. Epub 2019/03/28. eng|por.
5. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med.* 2011 Apr;26(4):379-85. PubMed PMID: 20853156. PMCID: PMC3055978. Epub 2010/09/19. eng.
6. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;3(1):226-36. PubMed PMID: 18003763. Epub 2007/11/14. eng.
7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9. PubMed PMID: 9820470. eng.
8. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther.* 1997 Jul;4(3):194-211. PubMed PMID: 9239425. eng.
9. Di Lullo L, Rivera R, Barbera V, Bellasi A, Cozzolino M, Russo D, et al. Sudden cardiac death and chronic kidney disease: From pathophysiology to treatment strategies. *Int J Cardiol.* 2016 Aug;217:16-27. PubMed PMID: 27174593. Epub 2016/05/03. eng.
10. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(12):2268-73. PubMed PMID: 16672908. Epub 2006/05/03. eng.
11. Piccolo R, Giustino G, Mehran R, Windecker S. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *Lancet.* 2015 Aug;386(9994):702-13. PubMed PMID: 26334162. eng.
12. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views.* 2017 2017 Jul-Sep;18(3):109-14. PubMed PMID: 29184622. PMCID: PMC5686931. eng.
13. Bundhun PK, Bhurtu A, Chen MH. Impact of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention on mortality in patients with chronic kidney disease and on dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul;95(27):e4129. PubMed PMID: 27399124. PMCID: PMC5058853. eng.
14. Siriopol D, Siriopol M, Stuard S, Voroneanu L, Wabel P, Moissl U, et al. An analysis of the impact of fluid overload and fluid depletion for all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Jan. PubMed PMID: 30624712. Epub 2019/01/08. eng.
15. Khaitan L, Sutter FP, Goldman SM. Coronary artery bypass grafting in patients who require long-term dialysis. *Ann Thorac Surg.* 2000 Apr;69(4):1135-9. PubMed PMID: 10800807. eng.

16. Bhatti NK, Karimi Galougahi K, Paz Y, Nazif T, Moses JW, Leon MB, et al. Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease in Advanced and End-Stage Renal Disease. *J Am Heart Assoc.* 2016 08;5(8). PubMed PMID: 27491836. PMCID: PMC5015288. Epub 2016/08/04. eng.
17. Shroff GR, Solid CA, Herzog CA. Impact of acute coronary syndromes on survival of dialysis patients following surgical or percutaneous coronary revascularization in the United States. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015 Mar. PubMed PMID: 25732241. ENG.
18. Dohi K. Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in chronic renal disease. *J Echocardiogr.* 2019 09;17(3):115-22. PubMed PMID: 31286437. Epub 2019/07/08. eng.
19. Alani H, Tamimi A, Tamimi N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. *World J Nephrol.* 2014 Nov;3(4):156-68. PubMed PMID: 25374809. PMCID: PMC4220348. eng.
20. Fu CM, Chang CH, Lee CC, Fan PC, Chen SW, Lee CT, et al. Impact of dialysis dependence on prognosis in patients with myocardial infarction: An 11-year population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb;97(6):e9833. PubMed PMID: 29419688. PMCID: PMC5944684. eng.
21. Lim JY, Deo SV, Jung SH, Altarabsheh SE, Erwin PJ, Dillon JJ, et al. Does off-pump coronary artery bypass confer any advantage in patients with end-stage renal failure? A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2015 Jan;24(1):55-61. PubMed PMID: 25153358. eng.
22. Akman B, Bilgic A, Sasak G, Sezer S, Sezgin A, Arat Z, et al. Mortality risk factors in chronic renal failure patients after coronary artery bypass grafting. *Ren Fail.* 2007;29(7):823-8. PubMed PMID: 17994450. eng.
23. Bundy JD, Chen J, Yang W, Budoff M, Go AS, Grunwald JE, et al. Risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: The CRIC study. *Atherosclerosis.* 2018 04;271:53-60. PubMed PMID: 29459266. PMCID: PMC5864458. Epub 2018/02/10. eng.
24. Sunagawa G, Komiya T, Tamura N, Sakaguchi G, Kobayashi T, Murashita T. Coronary artery bypass surgery is superior to percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jun;89(6):1896-900; discussion 900. PubMed PMID: 20494045. eng.
25. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D, Ishani A, et al. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jan;55(1 Suppl 1):S1-420, A6-7. PubMed PMID: 20082919. PMCID: PMC2829836. eng.
26. Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2007 Sep;116(13):1465-72. PubMed PMID: 17785621. Epub 2007/09/04. eng.
27. Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y, et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2012 Jan;59(1):108-16. PubMed PMID: 21890255. Epub 2011/09/03. eng.
28. Workgroup KD. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Apr;45(4 Suppl 3):S1-153. PubMed PMID: 15806502. eng.
29. Shurraw S, Majumdar SR, Thadhani R, Wiebe N, Tonelli M, Network AKD. Glycemic control and the risk of death in 1,484 patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2010 May;55(5):875-84. PubMed PMID: 20346561. Epub 2010/03/25. eng.
30. Ethier J, Bragg-Gresham JL, Piera L, Akizawa T, Asano Y, Mason N, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2007 Oct;50(4):602-11. PubMed PMID: 17900460. eng.

31. Herzog CA. How to manage the renal patient with coronary heart disease: the agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2556-72. PubMed PMID: 14514733. eng.
32. Schwann TA, Hashim SW, Badour S, Obeid M, Engoren M, Tranbaugh RF, et al. Equipoise between radial artery and right internal thoracic artery as the second arterial conduit in left internal thoracic artery-based coronary artery bypass graft surgery: a multi-institutional study†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Mar. PubMed PMID: 25762396. ENG.
33. Ivens K, Gradaus F, Heering P, Schoebel FC, Klein M, Schulte HD, et al. Myocardial revascularization in patients with end-stage renal disease: comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting. *Int Urol Nephrol*. 2001;32(4):717-23. PubMed PMID: 11989572. eng.
34. Agirbasli M, Weintraub WS, Chang GL, King SB, Guyton RA, Thompson TD, et al. Outcome of coronary revascularization in patients on renal dialysis. *Am J Cardiol*. 2000 Aug;86(4):395-9. PubMed PMID: 10946031. eng.
35. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, Nelson CL, DeLong ER, Reves JG, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation*. 1997 Oct;96(8):2551-6. PubMed PMID: 9355893. eng.
36. Kumar VA, Ananthakrishnan S, Rasgon SA, Yan E, Burchette R, Dewar K. Comparing cardiac surgery in peritoneal dialysis and hemodialysis patients: perioperative outcomes and two-year survival. *Perit Dial Int*. 2012 2012 Mar-Apr;32(2):137-41. PubMed PMID: 21965618. PMCID: PMC3525404. eng.
37. Gaipov A, Molnar MZ, Potukuchi PK, Sumida K, Szabo Z, Akbilgic O, et al. Acute kidney injury following coronary revascularization procedures in patients with advanced CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 11;34(11):1894-901. PubMed PMID: 29986054. eng.
38. Szumner K, Lundman P, Jacobson SH, Schön S, Lindbäck J, Stenestrand U, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*. 2009 Sep;120(10):851-8. PubMed PMID: 19704097. eng.
39. Beckermann J, Van Camp J, Li S, Wahl SK, Collins A, Herzog CA. On-pump versus off-pump coronary surgery outcomes in patients requiring dialysis: perspectives from a single center and the United States experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Jun;131(6):1261-6. PubMed PMID: 16733155. eng.
40. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation*. 2002 Oct;106(17):2207-11. PubMed PMID: 12390949. eng.
41. Yamamura M, Mitsuno M, Tanaka H, Kobayashi Y, Ryomoto M, Nishi H, et al. Risk factors for open heart surgery in hemodialysis patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 May;57(5):235-8. PubMed PMID: 19440818. Epub 2009/05/15. eng.
42. Charytan DM, Desai M, Mathur M, Stern NM, Brooks MM, Krzych LJ, et al. Reduced risk of myocardial infarct and revascularization following coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016 Aug;90(2):411-21. PubMed PMID: 27259368. PMCID: PMC4947016. eng.
43. Roberts JK, Rao SV, Shaw LK, Gallup DS, Marroquin OC, Patel UD. Comparative Efficacy of Coronary Revascularization Procedures for Multivessel Coronary Artery Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol*. 2017 May;119(9):1344-51. PubMed PMID: 28318510. PMCID: PMC5392163. Epub 2017/02/09. eng.
44. Nevis IF, Mathew A, Novick RJ, Parikh CR, Devereaux PJ, Natarajan MK, et al. Optimal method of coronary revascularization in patients receiving dialysis: systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;4(2):369-78. PubMed PMID: 19218473. PMCID: PMC2637598. eng.

45. Barmparas G, Liou D, Lee D, Fierro N, Bloom M, Ley E, et al. Impact of positive fluid balance on critically ill surgical patients: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2014 Dec;29(6):936-41. PubMed PMID: 25085510. Epub 2014/07/02. eng.
46. Bouabdallaoui N, Stevens SR, Doenst T, Wrobel K, Bouchard D, Deja MA, et al. Impact of Intubation Time on Survival following Coronary Artery Bypass Grafting: Insights from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 06;32(3):1256-63. PubMed PMID: 29422280. Epub 2017/12/23. eng.
47. Maes T, Meuwissen A, Diltor M, Nguyen DN, La Meir M, Wise R, et al. Impact of maintenance, resuscitation and unintended fluid therapy on global fluid load after elective coronary artery bypass surgery. *J Crit Care*. 2019 Feb;49:129-35. PubMed PMID: 30419546. Epub 2018/11/01. eng.
48. Li C, Wang H, Liu N, Jia M, Zhang H, Xi X, et al. Early negative fluid balance is associated with lower mortality after cardiovascular surgery. *Perfusion*. 2018 11;33(8):630-7. PubMed PMID: 29871564. Epub 2018/06/05. eng.
49. Saleh HZ, Shaw M, Al-Rawi O, Yates J, Pullan DM, Chalmers JA, et al. Outcomes and predictors of prolonged ventilation in patients undergoing elective coronary surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Jul;15(1):51-6. PubMed PMID: 22495507. PMCID: PMC3380973. Epub 2012/04/11. eng.
50. Ghosh S, Chawla A, Mishra K, Jhalani R, Salhotra R, Singh A. Cumulative Fluid Balance and Outcome of Extubation: A Prospective Observational Study from a General Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med*. 2018 Nov;22(11):767-72. PubMed PMID: 30598562. PMCID: PMC6259438. eng.
51. Gumus F, Polat A, Yektas A, Totoz T, Bagci M, Erentug V, et al. Prolonged mechanical ventilation after CABG: risk factor analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Feb;29(1):52-8. PubMed PMID: 25620139. eng.
52. Shim HJ, Jang JY, Lee SH, Lee JG. The effect of positive balance on the outcomes of critically ill noncardiac postsurgical patients: a retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2014 Feb;29(1):43-8. PubMed PMID: 24140168. Epub 2013/10/17. eng.
53. Canver CC, Chanda J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003 Mar;75(3):853-7; discussion 7-8. PubMed PMID: 12645706. eng.
54. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 04;382(17):1608-18. PubMed PMID: 32227756. PMCID: PMC7274537. Epub 2020/03/30. eng.
55. Levi A, Simard T, Glover C. Coronary Artery Disease in patients with End-Stage Kidney Disease; Current perspective and gaps of knowledge. *Semin Dial*. 2020 05;33(3):187-97. PubMed PMID: 32449824. Epub 2020/05/25. eng.
56. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, Mark DB, O'Brien SM, Fleg JL, et al. Health Status after Invasive or Conservative Care in Coronary and Advanced Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 04;382(17):1619-28. PubMed PMID: 32227754. PMCID: PMC7255621. Epub 2020/03/30. eng.
57. Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *J Bras Nefrol*. 2020 May;42(2):191-200. PubMed PMID: 32459279. PMCID: PMC7427641. eng|por.
58. Ali S, Ajmal MS, Navaneethan SD. Editorial: Management of cardiovascular risk factors and other comorbidities in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020 09;29(5):453-6. PubMed PMID: 32701601. PMCID: PMC7951612. eng.
59. Gowdak LH, Paula FJ, Giorgi DM, Vieira ML, Krieger EM, Lima JJ. [Cardiovascular disease and risk factors in candidates for renal transplantation]. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Feb;84(2):156-60. PubMed PMID: 15761640. Epub 2005/03/08. por.

60. Nunns GR, Moore EE, Chapman MP, Moore HB, Stettler GR, Peltz E, et al. The hypercoagulability paradox of chronic kidney disease: The role of fibrinogen. *Am J Surg.* 2017 Dec;214(6):1215-8. PubMed PMID: 28951066. PMCID: PMC5693753. Epub 2017/09/18. eng.
61. Lata C, Girard L, Parkins M, James MT. Catheter-related bloodstream infection in end-stage kidney disease: a Canadian narrative review. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:24. PubMed PMID: 27152201. PMCID: PMC4857243. Epub 2016/05/05. eng.
62. Kuo IC, Lee JJ, Hwang DY, Lim LM, Lin HY, Hwang SJ, et al. Pyuria, urinary tract infection and renal outcome in patients with chronic kidney disease stage 3-5. *Sci Rep.* 2020 11;10(1):19460. PubMed PMID: 33173137. PMCID: PMC7655801. Epub 2020/11/10. eng.
63. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, Szczech LA, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation.* 2006 Feb;113(8):1063-70. PubMed PMID: 16490821. Epub 2006/02/20. eng.
64. Han SS, Kim S, Ahn SY, Lee J, Kim DK, Chin HJ, et al. Duration of acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol.* 2013;14:133. PubMed PMID: 23802916. PMCID: PMC3697999. eng.
65. Chang CH, Chen SW, Fan PC, Lee CC, Yang HY, Chang SW, et al. Sequential organ failure assessment score predicts mortality after coronary artery bypass grafting. *BMC Surg.* 2017 Mar;17(1):22. PubMed PMID: 28264675. PMCID: PMC5339985. Epub 2017/03/06. eng.
66. Smith BB, Mauermann WJ, Yalamuri SM, Frank RD, Gurrieri C, Arghami A, et al. Intraoperative Fluid Balance and Perioperative Outcomes After Aortic Valve Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2020 10;110(4):1286-93. PubMed PMID: 32151580. PMCID: PMC7483186. Epub 2020/03/07. eng.
67. Badreldin A, Elsobky S, Lehmann T, Brehm BB, Doenst T, Hekmat K. Daily-Mean-SOFA, a new derivative to increase accuracy of mortality prediction in cardiac surgical intensive care units. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Feb;60(1):43-50. PubMed PMID: 22215501. Epub 2012/01/03. eng.
68. Timsit JF, Fosse JP, Troché G, De Lassence A, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, et al. Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002 Sep;30(9):2003-13. PubMed PMID: 12352033. eng.
69. Hillis GS, Croal BL, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, et al. Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation.* 2006 Feb;113(8):1056-62. PubMed PMID: 16490816. Epub 2006/02/20. eng.
70. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2018 May;8(1):66. PubMed PMID: 29789983. PMCID: PMC5964054. Epub 2018/05/22. eng.
71. Kuo G, Chen SW, Lee CC, Chen JJ, Fan PC, Wang SY, et al. Latent Trajectories of Fluid Balance Are Associated With Outcomes in Cardiac and Aortic Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2020 05;109(5):1343-9. PubMed PMID: 31734247. Epub 2019/11/15. eng.
72. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug;28(8):2491-7. PubMed PMID: 28473637. PMCID: PMC5533242. Epub 2017/05/04. eng.

APÊNDICES

9 APÊNDICES

1.1 Aprovação pela Comissão de Ética de Projetos de Pesquisa

1.2 Autorização para uso de imagem

1.1 Aprovação pela Comissão de Ética de Projetos de Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do impacto da doença renal crônica no pós-operatório da revascularização do miocárdio.

Pesquisador: Rosilene Motta Elias

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45529815.6.0000.0068

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.755.836

Apresentação do Projeto:

Projeto unicêntrico prospectivo que visa avaliar o impacto da doença renal crônica no pós-operatório. A pesquisador informa alteração do título do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar o impacto do tempo entre entrada na UTI e início de terapia renal substitutiva nos desfechos clínicos: tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar, mortalidade hospitalar. Comparar tempo até primeira diálise mais precoce e tardio nos parâmetros hemodinâmicos dos pacientes; Relacionar dados demográficos, clínicos e bioquímicos com evolução intra e pós operatória dos pacientes; Comparar desfechos entre os três grupos de pacientes: sem DRC, com DRC não dialítica e DRCVD.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Sem riscos, por ser estudo observacional prospectivo. Nenhum fator agravante, efeito adverso, ou superioridade metodológica será imputado ao participante do estudo, assim a inclusão no estudo acarreta risco ou desconforto mínimo aos participantes. **Benefícios:** A participação no estudo contribuirá na aquisição de conhecimentos a comunidade científica que possibilitem a escolha do melhor tratamento para os pacientes prevalentes em hemodiálise submetidos a revascularização do miocárdio.

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:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.755.836

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho prospectivo, unicêntrico, observacional, de grande relevância clínica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Aprovar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências trata-se de alteração de título do estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_111018_3_E1.pdf	21/04/2018 08:22:27		Aceito
Folha de Rosto	FR_ROSILENE.pdf	21/04/2018 08:19:42	Rosilene Motta Elias	Aceito
Outros	justificativa_alttitulo.pdf	19/04/2018 15:11:03	Rosilene Motta Elias	Aceito
Outros	FORMULARIO_PARA_SUBMISSAO_D E EMENDAS E BROCHURAS.pdf	09/04/2018 12:25:35	Rosilene Motta Elias	Aceito
Outros	anexo II assinado Sirlei.pdf	26/05/2015 15:28:36		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO SIRLEI (PGPNII).doc	22/04/2015 14:29:08		Aceito
Outros	carta anuência.jpg	22/04/2015 14:18:28		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

1.2 Autorização para uso de imagem

Dear Sirlei Silva,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	University São Paulo
Order Date:	Mar 13, 2020
Order Number:	4787210186792
Publication:	Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery
Title:	Total Arterial Revascularization
Type of Use:	reuse in a thesis/dissertation
Order Ref:	Figure 4
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center