

JOAO VICTOR GALVAO BARELLI

**Impacto da técnica anestésica nos níveis séricos de troponina I
de pacientes pediátricos submetidos à correção cirúrgica de
cardiopatias congênitas: estudo clínico randomizado**

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP

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

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina
Perioperatória

Orientadora: Profa. Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Barelli, João Victor Galvão
Impacto da técnica anestésica nos níveis séricos
de troponina I de pacientes pediátricos submetidos à
correção cirúrgica de cardiopatias congênitas :
estudo clínico randomizado / João Victor Galvão
Barelli. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas
e Medicina Perioperatória.
Orientadora: Filomena Regina Barbosa Gomes Galas.

Descritores: 1.Cardiopatias congênitas
2.Sevoflurano 3.Troponina I 4.Anestesia venosa
total 5.Pediatria 6.Anestésicos inalatórios

USP/FM/DBD-120/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*“O sonho nasce em minha alma
Vai tomando o peito e ganhando jeito
Se eternizando, traduzido em forma
O mais imperfeito, perfeição se torna
Lá no meu quintal, eu vou fazer um bangalô
Já foi tapera feita em palha e sapê
E uma capela que a candéia alumiou
A lua cheia...
Vem, é lindo o anoitecer
Vai, eu morro de saudade
Todo mundo um dia sonha ter
Seu cantinho na cidade”*

Ondê Moram os Sonhos - G.R.E.S. Unidos da Tijuca SE 2020

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus amados pais, Vera Lúcia Galvão Barelli e Pedro Barelli Neto, pelos exemplos de dedicação, perseverança e competência que desempenharam ao longo da minha formação como médico de homens e almas. E se hoje sou capaz de amar o próximo por meio da profissão que escolhi, é porque deles recebi um amor infinito.

Ao meu querido irmão, Pedro Henrique Galvão Barelli, pelo companheirismo ímpar e por estar ao meu lado e compartilhar comigo grandes momentos da minha vida.

A minha cunhada Caroline Gonçalves Coelho Barelli e aos meus sobrinhos Miguel Gonçalves Barelli e Alice Gonçalves Barelli, meus exemplos de que a educação e o carinho são a base da construção de um futuro próspero e alicerçado na união, respeito e, sobretudo, no amor.

AGRADECIMENTOS

A Deus, acima de todas as coisas, por orar por mim e ser meu eterno guia nos momentos de alegrias e dificuldades. Por nunca deixar Seu filho sozinho, tirando pedras do meu caminho.

Aos meus queridos pais, Pedro Barelli Neto e Vera Lúcia Galvão Barelli e a minha tia Sueliza Galvão Villela Vieira, a quem devo os exemplos de dedicação com a profissão e seus pacientes que tive como norte em toda minha formação.

Ao meu irmão Pedro Henrique Galvão Barelli, a minha cunhada Caroline Gonçalves Coelho Barelli e aos meus sobrinhos Miguel Gonçalves Barelli e Alice Gonçalves Barelli, pelo eterno amor.

A João Remí de Freitas Júnior que nunca me deixou desistir desse sonho e me deu forças para continuar. Quem me ensinou que a esperança floresce na dificuldade e foi fundamental na estruturação desse trabalho.

À Professora Doutora Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, minha orientadora, exemplo de academicismo, dedicação e profissionalismo. Quem me estendeu a mão na hora que eu mais precisei, me amparou dentro do Incor e me ensinou que o cuidado com os pacientes antes de ser guiado pelos livros, deve ser guiado pelo o coração.

À Enfermeira Lígia Cristina Câmara Cunha, peça fundamental na realização desse sonho e sem a qual esse projeto não poderia se tornar realidade. Agradeço por todo o carinho, dedicação e apoio. Tornou-se para mim um exemplo de como o carisma e a competência podem ser contagiantes e mudar o mundo ao seu redor. Obrigado por ser luz nas horas que mais precisei.

Ao amigo e anestesiológico Flávio Mauá Chaves Ferreira que compartilhou comigo esse projeto desde sua idealização à plena execução. Minha admiração e gratidão serão eternas e não gastarão os séculos.

A Luana Marques de Carvalho Pegollo e Karina da Costa Moreira, que desde o começo abraçaram esse sonho com tanto ímpeto e esmero, me mostrando que não existem barreiras para a mudança quando se acredita em um ideal.

Aos profissionais da equipe de Perfusão do Instituto do Coração - HC-FMUSP pelo acolhimento, esforço conjunto e, sobretudo, por acreditarem no trabalho. Agradeço enormemente e especialmente ao Professor Alfredo Inácio Fiorelli, Élide Carvalho Rezende e Cristiane Aquino Miranda pela disposição em me ajudar.

A Carlos Eduardo dos Santos Bernardes e demais amigos anesthesiologistas do Instituto do Coração - HC-FMUSP pelo apoio na execução do projeto.

Aos cirurgiões do Instituto do Coração - HC-FMUSP, que por suas mãos seja sempre levada a cura e o alento ao sofrimento de tantos frágeis corações.

A toda equipe de enfermagem do Centro Cirúrgico e da Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica – Instituto do Coração - HC-FMUSP, nossa amada e sempre estimada “REC-1”.

A Júlia Tizue Fukushima, pela análise estatística, esclarecimentos e apoio quando os números nos desafiaram e desvendá-los parecia ser a parte mais difícil do projeto.

Às enfermeiras de pesquisa Jaqueline Maria Jardim e Suely Zeferino, ao Sr. Marco Antonio Santos, a Vitor Michelstaedter Brochado e a Manuel Gouvêa Otero y Gomez pela ajuda técnica.

Aos pacientes e seus familiares que, em um momento tão delicado de suas vidas, deram um voto de confiança na realização desse trabalho, em um gesto de amor e humanismo a todos os futuros pacientes a quem os resultados desse estudo venham a beneficiar.

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

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	6
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	7
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	7
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1	DIFERENÇAS ESTRUTURAIS E FISIOLÓGICAS DO MIOCÁRDIO INFANTIL.....	9
3.2	ANESTÉSICOS INALATÓRIOS, CARDIOPROTEÇÃO E OS MEDIADORES INFLAMATÓRIOS... 11	
3.3	TROPONINA I COMO UM IMPORTANTE PREDITOR DE MORBI-MORTALIDADE E OS DESAFIOS DO CONTEXTO PERI-OPERATÓRIO.....	15
4	MÉTODOS.....	19
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	20
4.2	PACIENTES.....	20
4.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	20
4.4	DELINEAMENTO DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA.....	21
4.5	DESFECHOS.....	25
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
5	RESULTADOS.....	31
5.1	PACIENTES.....	32
5.2	MARCADORES DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA.....	35
5.3	MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL.....	37
5.4	DESFECHOS CLÍNICOS.....	39
6	DISCUSSÃO.....	41
7	CONCLUSÃO.....	48
8	ANEXOS.....	50
9	REFERÊNCIAS.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
BPM	Batimentos por minuto
CAM	Concentração alveolar mínima
CEC	Circulação extracorpórea
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CH	Concentrado de hemácias
CKMB	Fração MB da creatinina fosfoquinase
cmH ₂ O	Centímetros de água
CO ₂	Dióxido de carbono
CP	Concentrado de plaquetas
CPB	<i>Cardiopulmonary by-pass</i>
CPK	Creatinina fosfoquinase
dL	Decilitro
g	Gramma
h	Hora
Hb	Hemoglobina
HCFMUSP	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Ht	Hematócrito
IL	Interleucina
INCOR	Instituto do Coração
RNI	<i>International normalized ratio</i>
kg	Quilograma
l	Litro
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
mcg	Micrograma
mg	Miligrama

min	Minuto
mEq	Miliequivalente
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercúrio
mm ³	Milímetros cúbicos
p	Probabilidade de significância
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbônico
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PEEP	Pressão expiratória final positiva
PFC	Plasma fresco congelado
pg	Picograma
PO	Pós-operatório
mcl	Microlitro
R	Coefficiente de correlação
RACHS-1	<i>Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery</i>
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, and End stage Kidney</i>
RIPC	Pré-condicionamento isquêmico remoto
SatO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIVA	<i>Total intravenous anesthesia</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UI	Unidade internacional
UTI	Unidade de terapia intensiva
VEGFR	Receptor do fator de crescimento endotelial vascular

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do protocolo de tratamento.....	23
Figura 2 - Cronograma da coleta dos exames.....	25
Figura 3 - Fluxograma do estudo.....	32
Figura 4 - Gráfico dos marcadores de isquemia miocárdica e BNP nas primeiras 48 horas de pós-operatório.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais e demográficas dos pacientes.....	33
Tabela 2 - Procedimentos cirúrgicos dos pacientes do grupo Sevo e TIVA.....	34
Tabela 3 - Características intra-operatórias dos pacientes.....	35
Tabela 4 - Marcadores de isquemia miocárdica e BNP nas primeiras 48 horas de pós-operatório.....	36
Tabela 5 - Marcadores de função renal nas primeiras 48 horas de pós-operatório.....	38
Tabela 6 - Disfunção renal nas primeiras 48 horas de pós-operatório.....	39
Tabela 7 - Desfechos secundários entre os pacientes dos grupos Sevo e TIVA.....	40

RESUMO

Barelli JVG. *Impacto da técnica anestésica nos níveis séricos de troponina I de pacientes pediátricos submetidos à correção cirúrgica de cardiopatias congênitas: estudo clínico randomizado [tese].* São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Os anestésicos inalatórios interferem na fisiologia miocárdica promovendo alterações no balanço metabólico-energético que incorrem em um pré-condicionamento celular potencialmente protetor contra insultos isquêmicos inerentes ao contexto perioperatório de uma cirurgia cardíaca, sobretudo com uso de circulação extracorpórea. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da técnica anestésica, com e sem uso de sevoflurano, nos níveis séricos de troponina I nas primeiras 48h do pós-operatório de pacientes pediátricos submetidos à correção cirúrgica de cardiopatias congênitas. **Métodos:** Estudo prospectivo, randomizado e controlado, realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo (Incor-HCFMUSP). Pacientes pediátricos de até 2 anos de idade, com cardiopatias congênitas RACHS 1, 2 ou 3 candidatos a cirurgia eletiva com uso de circulação extracorpórea foram elegíveis ao estudo. Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para terem suas cirurgias realizadas sob anestesia geral balanceada com sevoflurano (Grupo Sevo) ou sob anestesia venosa total (Grupo TIVA). O desfecho primário do estudo foi a curva de níveis séricos de troponina I medidos em quatro tempos (pré-operatório, pós-operatório imediato, 24h, 48h do PO). Os desfechos secundários foram as dosagens séricas de CKMB, CPK e BNP nas primeiras 48h do pós-operatório, incidência de complicações pós-cirúrgicas durante a internação hospitalar (disfunção renal, necessidade de diálise, transfusão de hemocomponentes, óbito), tempo de ventilação mecânica, tempo de uso de inotrópicos e/ou vasopressores e tempo de internação na unidade de terapia intensiva e hospitalar. **Resultados:** Foram incluídos 66 pacientes, sendo 33 em cada grupo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos marcadores de isquemia miocárdica (troponina I, CKMB, CPK e BNP) nas primeiras 48 horas de pós-operatório. Em relação à função renal, o grupo Sevo apresentou valores menores dos níveis séricos de ureia no 2ºpós-operatório (PO) [24 (16 -35) vs. 36 (23 – 49), $p = 0,030$] e valores significativamente maiores de diurese no 1ºPO e 2ºPO [741 (520 - 908) vs. 625 (406 – 727) ml, $p=0,031$] e [800 (420 – 913) e 541 (312 – 718) ml, $p = 0,034$]. **Conclusões:** Em pacientes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea, a anestesia geral balanceada com sevoflurano não teve impacto nos níveis séricos de troponina I pós-operatório. No entanto, foi associada a maior débito urinário (primeiro e segundo dia do pós-operatório) e menores níveis séricos de ureia no segundo dia do pós-operatório.

Descritores: Cardiopatias congênitas; Sevoflurano; Troponina I; Anestesia venosa total; Pediatria; Anestésicos inalatórios.

ABSTRACT

Barelli JVG. *Effect of the anesthetic technique on postoperative troponin I levels in children undergoing congenital heart defects surgery: a randomized controlled trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”; 2020.

Introduction: Volatile anesthetics have the ability to modulate myocardial physiology promoting changes in the metabolism balance capable of protecting the cell against ischemic and other related metabolic insults, especially those related to cardiac surgeries with cardiopulmonary bypass. The primary aim of the study is to evaluate the effect of the anesthetic technique in troponin I levels in children in the first 48h hours after congenital heart defect surgery. **Methods:** This was a randomized clinical study, performed at Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo. Children who were 2 years old or less, with congenital heart defects RACHS 1, 2 or 3 scheduled for elective surgery with cardiopulmonary bypass were considered eligible for this study. Patients were randomized in 1:1 proportion to receive balanced anesthesia with sevoflurane (Group Sevo) or total intravenous anesthesia (Group TIVA). The primary outcome of this study was serial measurement of cardiac troponin I levels in four times (pre-operative, immediate post-operative, 24h and 48h after surgery). Secondary outcomes included serial measurement of CKMB, CPK, BNP in the first 48h after the surgery, incidence of postoperative complications during hospital stay (kidney dysfunction, need for dialysis, blood transfusion, death), duration of mechanical ventilation, duration of inotropes and vasopressors, length of intensive care unit and hospital stay. **Results:** Sixty-six patients were randomized, 33 in each group, No difference was observed between the two groups in the levels of troponin I, CKMB, CPK and BNP in any of the periods analyzed. Regarding the renal function, in group TIVA was observed higher values of urea in the second day after surgery [24 (16 -35) vs. 36 (23 – 49), $p = 0,030$] and lower urine output in the first and the second day after surgery [741 (520 - 908) vs. 625 (406 – 727) ml, $p=0,031$] e [800 (420 – 913) e 541 (312 – 718) ml, $p = 0,034$]. **Conclusions:** In children undergoing congenital heart defects surgeries with cardiopulmonary bypass there is no difference between postoperative troponin I levels when performed balanced anesthesia with sevoflurane compared to total intravenous anesthesia (TIVA). However, the use of volatile anesthetic was associated with higher urine output in the first and second day after surgery and lower levels of urea in the second day after surgery.

Descriptors: Congenital heart defects; Sevoflurane; Troponin I; Total intravenous anesthesia; Pediatrics; Volatile anesthetics

1 INTRODUÇÃO

A capacidade dos fármacos anestésicos em interferir com a fisiologia do coração e demais órgãos faz com que o anestesiológista exerça um papel central e fundamental na condução e desfecho de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Diversos fatores concernentes à técnica anestésica empregada influenciam o intra e pós-operatório desses pacientes, sobretudo daqueles com cardiopatias graves adquiridas ou portadores de cardiopatias congênitas.

Os anestésicos inalatórios estão presentes na cirurgia cardíaca desde seus primórdios, sendo descritos pela primeira vez em cirurgias com circulação extracorpórea em 1974 ¹ e desde então com progressivos avanços ².

Em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC), a injúria provocada pelo fenômeno de isquemia-reperfusão pode implicar importante disfunção miocárdica e comprometimento do prognóstico cirúrgico e clínico, e, por isso, a preocupação com o manejo anestésico e cuidados clínicos intra-operatórios tem sido objetivo de muitos trabalhos científicos. Freedman et al., em 1985, demonstraram os efeitos benéficos do enflurano sobre corações de ratos ³ fazendo com que os efeitos cardioprotetores dos halogenados despertassem o interesse dos pesquisadores que buscavam, na anestesia, estratégias para otimizar a recuperação pós-operatória de pacientes submetidos a cirurgias cardíacas.

Todos os agentes anestésicos inalatórios têm propriedades cardiodepressoras capazes de diminuir a demanda miocárdica por oxigênio e, portanto, otimizar o balanço oferta-demanda durante a isquemia ^{4,5}.

Nesse sentido, diversos autores tentaram correlacionar os efeitos de um pré-condicionamento isquêmico (induzido) com suas ações cardioprotetoras. A estratégia, denominada em 1993 ⁶ de pré-condicionamento isquêmico remoto (RIPC),

consiste em insuflar um manguito em algum membro (superior ou inferior) acima da pressão arterial sistólica por alguns minutos e reperfundir na sequência, promovendo a liberação de mediadores inflamatórios desencadeadores de mecanismos protetores contra uma subsequente isquemia e hipóxia.

Rapidamente o modelo do pré-condicionamento isquêmico se espalhou por ensaios clínicos e, posteriormente, mostrou-se que não somente os protocolos de RIPC mas também os anestésicos inalatórios diminuía os níveis séricos de marcadores de lesão miocárdica e melhoravam a função cardíaca no pós-operatório 4,7.

Nesse contexto procurou-se correlacionar as teorias moleculares do pré-condicionamento e a cardioproteção dos anestésicos inalatórios com os benefícios na prática clínica. Symons e Myles ⁸ publicaram uma metanálise de 27 estudos (2979 pacientes) que comparava cirurgias de revascularização miocárdica em pacientes anestesiados com agentes inalatórios *versus* anestesia venosa total. A metanálise demonstrou aumento do índice cardíaco, menores níveis séricos de troponina I, menor tempo de ventilação mecânica e menor tempo de internação hospitalar no grupo anestesiado com inalatórios.

Transcendendo as alterações agudas e efeitos imediatos do pré-condicionamento cardíaco, a literatura demonstra haver uma correlação de maiores níveis séricos de troponina e peptídeo natriurético tipo B (BNP) no pós-operatório imediato com eventos cardíacos adversos nos primeiros dias do pós-operatório ⁹ e até mesmo com eventos tardios. Um ensaio clínico mostrou que além de possuírem maiores níveis séricos de troponina e BNP no pós-operatório, pacientes anestesiados com anestesia venosa total (TIVA) tinham maior incidência de eventos

cardiovasculares (angina, arritmias, infarto agudo do miocárdio e insuficiência coronariana) nos primeiros 12 meses após a cirurgia quando comparados com pacientes receberam anestesia balanceada com sevoflurano 4% por 10 minutos durante a CEC ¹⁰.

Os estudos ressaltam, em sua maioria, cirurgias cardíacas realizadas em adultos. A exemplo disso Landoni et al. publicaram uma metanálise de ensaios clínicos randomizados que comparavam os desfechos da anestesia inalatória *versus* venosa em cirurgia cardíaca. Dos 38 trabalhos selecionados, 63% foram realizados com pacientes submetidos a revascularização miocárdica com circulação extracorpórea ¹¹.

Dentre os poucos estudos em pacientes pediátricos, Malhotra et al.¹² mostraram redução estatisticamente significantes no tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), permanência hospitalar e nível sérico de creatinina no período pós-operatório (48h após procedimento) favoráveis ao grupo anestesiado com desflurano em relação ao grupo TIVA em pacientes submetidos à correção de cardiopatias congênitas cianóticas com shunt de *Blalock-Taussig*. Resultados semelhantes foram encontrados em crianças submetidas a fechamento de defeitos no septo interventricular no qual o pré-condicionamento com halogenados (isoflurano, sevoflurano e desflurano) se mostrou benéfico em relação à diminuição dos níveis séricos da fração MB da creatinina fosfoquinase (CKMB), uso de inotrópico, ventilação mecânica e permanência em UTI em relação ao grupo que não recebeu agentes inalatórios ¹³.

Mais recentemente o tempo de ventilação mecânica prolongado também foi evidenciado em pacientes pediátricos submetidos a cirurgias cardíacas com CEC

anestesiados com TIVA quando comparados com pacientes submetidos à anestesia balanceada ¹⁴. Um parâmetro quantificado pelo estudo e interessante para se relacionar com esse achado foi o consumo total de opioides no intra-operatório, tendo sido muito maior no primeiro grupo (TIVA) em relação ao segundo (sevoflurano), um viés importante de se mencionar, ainda que previsível e esperado.

Pelo exposto, evidenciamos que ainda há muito a ser estudado sobre os desfechos que cada técnica anestésica impõe na população pediátrica no contexto de uma cirurgia cardíaca congênita, sobretudo no que diz respeito à injúria e à recuperação da função cardíaca pós-operatória.

Dessa forma, o presente estudo testa a hipótese de que o pré-condicionamento isquêmico e cardioproteção intrínsecos aos agentes anestésicos inalatórios promovem menor pico de troponina I nas primeiras 48h do pós-operatório de crianças de até dois anos submetidas a cirurgias cardíacas com uso de circulação extracorpórea.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar o impacto das diferentes técnicas anestésicas (anestesia inalatória ou anestesia venosa total) nos níveis séricos de troponina I nas primeiras 48h do pós-operatório de pacientes pediátricos submetidos à correção cirúrgica de cardiopatias congênitas.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar o efeito da técnica anestésica nos demais marcadores de função e lesão cardíaca (CPK, CKMB e BNP), função renal, necessidade de diálise, necessidade de hemocomponentes, tempo de uso de drogas vasoativas e inotrópicas, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar e mortalidade.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Diferenças estruturais e fisiológicas do miocárdio infantil

As cardiopatias congênitas possuem incidência média de 7 a 10 casos por 1000 nascidos vivos ¹⁵. Estas patologias constituem um conjunto de alterações morfológicas e fisiopatológicas com complexidades e particularidades específicas e variáveis. Além disso, não são específicas da população pediátrica, afetando também adultos, que muitas vezes passaram assintomáticos pela infância e tiveram suas cardiopatias diagnosticadas por exames de rotina ou achados em investigações diagnósticas de outras doenças ao longo da vida.

Seja por efeito primário e direto da cardiopatia ou por acometimento secundário de outros órgãos (frequentemente complicações pulmonares), a taxa de hospitalização é alta, sobretudo em lactentes, e a grande maioria necessita de procedimentos cirúrgicos ou hemodinâmicos para corrigir, senão ao menos atenuar paliativamente, os efeitos da cardiopatia e suas repercussões nos demais órgãos e sistemas.

Um dos maiores desafios no estudo do comportamento do sistema cardiovascular no âmbito da cirurgia cardíaca congênita se deve às notórias diferenças morfofuncionais do miocárdio infantil quando comparado ao do adulto.

Nesse contexto, o miocárdio infantil é composto por menos elementos contráteis (actina e miosina) e uma organização celular mais imatura com menos mitocôndrias (menor capacidade oxidativa)¹⁶ e menos organização miofibrilar contrátil ¹⁷, fazendo com que o sistema cardiovascular seja globalmente mais dependente do cronotropismo para manutenção do débito cardíaco. Em recém nascidos apenas 30% da massa do miocárdio é composta de elementos contráteis, sendo esse número

aumentado gradativamente ao longo da vida até atingir 60% na fase adulta (miocárdio maduro)¹⁸.

Além disso, essa imaturidade da organização contráctil faz com que o miocárdio infantil seja menos resistente às alterações de volume da curva de *Frank-Starling* e conseqüentemente mais vulnerável às alterações de pré e pós-carga, o que, *per se*, já prenuncia os enormes desafios do manejo volêmico perioperatório e da circulação extracorpórea nesses pacientes ¹⁷.

Por possuir uma baixa, ou nenhuma, reserva intracelular de cálcio no retículo sarcoplasmático, além da baixa atividade da enzima ATPase responsável pela receptação do cálcio para o sarcoplasma, a contração da fibra miocárdica infantil é extremamente dependente do cálcio iônico extracelular ¹⁹.

Analogamente ao que ocorre com o cálcio, os estoques de catecolaminas, bem como toda a inervação simpática do miocárdio, também estão reduzidos no miocárdio infantil quando comparados com os do miocárdio maduro, fazendo com que o tônus vascular simpático e a contração muscular dependa muito mais da função adrenal e das catecolaminas séricas do que da inervação simpática. Também observamos que a inervação parassimpática da criança é semelhante àquela encontrado no coração maduro, tornando-a mais suscetíveis aos estímulos parassimpáticos²⁰.

O metabolismo energético do miocárdio imaturo depende primariamente da glicose, contrastando com o miocárdio adulto que tem 90% da sua produção de adenosina trifosfato (ATP) dependente da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa. Além disso a imaturidade dos processos enzimáticos endógenos, incluindo a

atividade de enzimas antioxidantes, deixa o miocárdio imaturo mais resistente à isquemia e mais propenso ao metabolismo anaeróbico para a produção de ATP ²¹.

Outra teoria defendida por Bolling et al. é que a imaturidade do sistema enzimático da 5'-Nucleotidase, enzima que catalisa a fosforilação e quebra de nucleotídeos precursores do ATP, faz com que, diante de insultos isquêmicos, na célula miocárdica sobrem mais precursores nucleotídicos intracelulares para a produção de ATP do que em células miocárdicas maduras, onde a plena atividade da 5'-Nucleotidase faz com que esses precursores sejam quebrados em moléculas menores, permeáveis à membrana celular, e escapem para fora da célula ²².

Por fim, observamos que as diferenças da morfofisiologia do miocárdio infantil, maior dependência do cálcio extracelular e catecolaminas séricas, mais suscetibilidade ao metabolismo anaeróbico, maior resistência à isquemia e uso da glicose como principal substrato energético, associadas a maiores repercussões hemodinâmicas causadas pela hemodiluição da CEC corroboram a importância dos estudos em cardiopatias congênitas ante a impossibilidade da importação automática dos dados científicos obtidos em estudos com adultos para a população pediátrica e suas diversas faixas etárias e particularidades.

3.2 Anestésicos inalatórios, cardioproteção e os mediadores inflamatórios

Os anestésicos inalatórios são amplamente utilizados em cirurgia cardíaca em todo o mundo. Além de prover plano anestésico (inconsciência) e estabilidade hemodinâmica, muito se tem discutido sobre a capacidade dos anestésicos inalatórios em promover estímulos isquêmicos prévios capazes de preparar a célula miocárdica para resistir a períodos de isquemia e proteger o miocárdio de eventos

adversos isquêmicos inerentes ao período perioperatório de qualquer cirurgia cardiovascular ²³.

Landoni et al. evidenciaram em uma metanálise com 38 ensaios clínicos randomizados, publicados entre 1991 e 2012, com 3996 pacientes , sendo 63% dos estudos realizados em cirurgias de revascularização miocárdica) que os agentes halogenados (isoflurano, sevoflurano ou desflurano) quando associados ao anestésicos venosos foram capazes de reduzir a mortalidade cirúrgica comparativamente àquela observada no grupo anestesiado exclusivamente com anestésicos venosos (TIVA) ¹¹.

Ainda na metanálise supracitada, foi evidenciado que sevoflurano e desflurano obtiveram reduções estatisticamente significantes na mortalidade quando comparados isoladamente ao uso de TIVA.

Os efeitos benéficos na morbi-mortalidade de pacientes submetidos a cirurgias cardiovasculares também foram evidenciados em outra metanálise com 22 estudos e um total de 1922 pacientes. Sevoflurano e desflurano foram capazes, quando comparados ao grupo controle (anestesia venosa total), de reduzir a incidência de infarto agudo do miocárdio perioperatório (24/979 [2,4%] no grupo inalatório vs. 45/874 [5,1%] no grupo controle OR = 0,51 [0,32 a 0,84], P = 0,008), mortalidade (4/977 [0,4%] vs. 14/872 [1,6%], OR = 0,31 [0,12 a 0,80], P = 0,02) e redução do pico de troponina I (-2,35 ng/ml [-3,09 a -1,6], P < 0,00001) ²⁴.

Em concordância com o estudo acima, Feng Li e Yuan Yuan ²⁵ também demonstraram redução nos níveis séricos de troponina I nas primeiras 24h do pós operatório de cirurgia cardíaca em adultos anestesiados com sevoflurano (comparativamente a pacientes submetidos anestesia venosa total) ao publicarem

uma metanálise com 15 ensaios clínicos randomizados (WMD = -0,86 [-1,49, -0.22], $p < 0,00001$).

Além da redução sérica dos marcadores, também foram observados impactos em outros desfechos clínicos importantes como redução do uso de drogas vasoativas inotrópicas e vasopressoras, OR = 0,3 (0,21 - 0,43), $p < 0,00001$, redução do tempo de internação em UTI, WMD = -15,53 (-24,29 a -6,58), $p = 0,0007$, e incidência de fibrilação atrial OR = 0,25 [0,07 a 0,85], $p = 0,03$, no grupo anestesiado com sevoflurano.

No contexto do pré-condicionamento isquêmico em adultos, recente revisão bibliográfica da Cochrane ²⁶ demonstrou redução nos níveis séricos pós-operatórios de troponina I em pacientes submetidos à revascularização miocárdica. Diversos estudos correlacionam as bases moleculares para o pré-condicionamento isquêmico observado com o uso dos agentes inalatórios. Dentre as teorias mais aceitas acredita-se que a ação cardioprotetora está relacionada com abertura de canais de potássio ATP dependentes na membrana mitocondrial, ativação e translocação de proteína quinase C e tirosina quinase ²⁷ que culminam na diminuição do influxo de cálcio intracelular e preservação do espaço intermembranas permitindo a permeabilidade e estoque de precursores do ATP. Esses mecanismos permitem à mitocôndria sustentar a produção de ATP mesmo durante episódios de hipóxia ²⁸ e são os principais protagonistas relacionados ao fenômeno de pré-condicionamento isquêmico descritos na literatura ²⁹⁻³¹.

Mais recentemente estudos apontaram que os agentes inalatórios, mais especificamente o sevoflurano, teriam capacidade de modular a resposta inflamatória e atenuar os efeitos deletérios dos mediadores liberados após o trauma

cirúrgico. Apesar de não haver uma relação direta com a prevenção de eventos isquêmicos a modulação inflamatória pode estar relacionada com melhor recuperação cirúrgica e diminuição da morbimortalidade associada.

Qian et al. demonstram que o sevoflurano é capaz de promover o aumento da expressão (*upregulation*) de receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-1) e diminuir os níveis locais teciduais de TNF-alfa e IL-6, promovendo ação anti-inflamatória ^{32,33}. Essa ação anti-inflamatória dos anestésicos inalatórios tem sido alvo de estudos recentes que demonstraram haver importante relação, em modelos animais e culturas de células *in vitro*, entre a exposição ao sevoflurano e redução de fatores como TNF-alfa e IL-1beta ³⁴⁻³⁶.

Além disso, a literatura também mostra que agentes inalatórios diminuem a ativação e adesão endotelial de polimorfonucleares ^{37,38}, reduzindo o processo inflamatório prejudicial ao miocárdio, além de promoverem proteção da célula endotelial coronariana por mediar a liberação de óxido nítrico ³⁹.

Em resumo, a redução da manifestação de mecanismos pró-inflamatórios liberados durante a circulação extracorpórea tem sido um dos principais mecanismos benéficos do sevoflurano na recuperação miocárdica. Atuando principalmente na ativação de NF-kB (complexo proteico que controla a transcrição do DNA, ativação de citocinas e sobrevivência celular) e atenuação da expressão de TNF-alfa, interleucina 1 e caspase 3 ⁴⁰.

3.3 Troponina I como um importante preditor de morbi-mortalidade e os desafios do contexto perioperatório

A troponina I é uma proteína globular composta por 180 aminoácidos e uma das três subunidades componentes da troponina muscular. Sua função principal é ocupar o sítio de ligação da miosina na actina e modular a contração muscular ⁴¹. É um dos melhores marcadores para lesão miocárdica devido à sua alta sensibilidade e baixa interferência da função renal em seus níveis séricos ⁴², além de ser o marcador que mais rápido se normaliza após cirurgia cardíaca e com distribuição normal relativamente estreita em relação aos demais marcadores como troponina T, CKMB e BNP ⁴³.

Um estudo conduzido por Immer et al. com 73 pacientes pediátricos submetidos a correções de cardiopatias congênitas (defeitos no septo interventricular, septo interatrial ou correção de Tetralogia de Fallot) com CEC correlacionou valores de troponina I > 35 ng/ml sustentados nas primeiras 24h após admissão na UTI com maior necessidade de suporte de drogas inotrópicas, maior tempo de intubação e graus mais severos de disfunção renal no pós-operatório ⁴⁴.

Bottio et. al, citando Immer et. al, também correlacionaram em um estudo com 70 pacientes pediátricos submetidos a correção de cardiopatias com CEC uma mortalidade de 47% em pacientes com troponina I > 35 ng/ml nas primeiras 24h contra 7% no grupo com valores < 35 ng/ml. Além disso, também evidenciou-se que valores de troponina I > 35 ng/ml são marcadores sensíveis para desfechos cardíacos (disfunção cardíaca com necessidade de terapia medicamentosa e/ ou readmissão em UTI ou morte por causa cardiovascular na internação)⁴⁵.

Entretanto, apesar de ser um bom marcador para desfechos no pós-operatório imediato, Momeni et al. demonstraram não haver correlação entre os

valores de troponina I do pós operatório imediato com mortalidade a médio prazo (3 e 6 meses após cirurgia)⁴⁶. Bottio et. al também evidenciaram que valores de troponina perioperatórios não predizem a função global cardíaca, analisada por ecocardiograma, a longo prazo (12 meses) ⁴⁵.

Nesse contexto, considerando a capacidade dos anestésicos inalatórios em prover pré-condicionamento isquêmico e cardioproteção atenuando os níveis séricos pós operatórios de troponina I e disfunções miocárdicas em adultos submetidos a cirurgias cardíacas ^{4,8,47,48}, buscou-se correlacionar esses benefícios também em pacientes pediátricos. Fundamentando-se na inferência que, conforme exposto, menores valores de troponina I poderiam corresponder a um melhor prognóstico imediato em cirurgias para correção de cardiopatias congênitas e o uso de anestésicos inalatórios pode contribuir para preservação da função miocárdica e atenuação da curva de pico sérico pós-operatório desse marcador também em crianças.

Em revisão de literatura sobre os efeitos do pré-condicionamento dos anestésicos inalatórios em cirurgias cardíacas pediátricas, de acordo com Bettex et al. em um estudo com 60 pacientes de 1 a 90 meses de idade randomizados em dois grupos (anestesia inalatória x TIVA), não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos máximos de troponina T/I nas primeiras 12h pós-operatórias. O uso do propofol no grupo TIVA, a semelhança do estudo de Singh et al. ¹³, e seus possíveis efeitos anti-inflamatórios ⁴⁹ e até de condicionamento isquêmico (ainda que controverso), foi levantado pelos próprios autores como um potencial viés no grupo TIVA ⁵⁰. Outro potencial viés ressaltado por Bettex et al. consiste no fato do laboratório da instituição ter substituído a troponina I pela

troponina T como marcador padrão, de forma que nem todos os pacientes tiveram suas dosagens de troponina I concluída.

Posteriormente, na China, Xiong et. al publicaram um ensaio clínico mostrando não haver diferença no pico sérico de troponina I nas primeiras 24h pós-operatórias de pacientes pediátricos com menos de 10kg (critério de inclusão) submetidos à cirurgias cardíacas com CEC. Houve redução estatisticamente significativa no tempo de ventilação mecânica [sevo 26,1 (19,2 - 33)h vs. controle 37,7 (24,4 - 50,9) h, $p = 0,014$] e aumento na pressão sistólica pós CEC [sevo $46,9 \pm 9,3$ mmHg vs controle $43,6 \pm 8,9$ mmHg, $p = 0,033$] e débito urinário intra-operatório [sevo $25,9 \pm 22,6$ vs controle $21,9 \pm 26$, $p = 0,031$]⁵¹.

Além da recuperação hemodinâmica e cardíaca, outra grande preocupação no pós-operatório de cirurgia cardíaca congênita é a manutenção da função renal. Os principais mecanismos associados à disfunção renal peri-operatória são o baixo fluxo sanguíneo renal, mediadores inflamatórios (sobretudo os liberados durante a circulação extracorpórea) e a nefrotoxicidade dos fármacos⁵². A incidência de disfunção renal aguda pode chegar a 36% nos pacientes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca⁵³ sendo este número muito variável na literatura. Ricci et al. avaliaram a incidência de disfunção renal pelo *pRIFLE score* em crianças menores de 1 ano submetidas à correção cirúrgica de cardiopatias congênitas e reportaram que 56% das crianças do estudo preenchiem critério⁵⁴.

Um importante fator prognóstico pós-operatório é o nível da creatinina sérica. Pacientes pediátricos que não tenham seus níveis de creatinina sérica alterados (em relação ao basal pré-operatório) no primeiro e no segundo dia de pós-operatório dificilmente desenvolverão disfunção renal (valor preditivo negativo de 87% e 98%

respectivamente), ainda que o valor preditivo positivo dessa associação seja muito baixo, em torno de 12,6% nos primeiras 24h e 30,6% nas primeiras 48h ⁵⁵.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O protocolo de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A) foram submetidos à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), e aprovados em sessão no dia 07 de abril de 2016, sob o número 1.481.985 (Anexo B). Foram obtidas as anuências no TCLE de todos os responsáveis pelos pacientes incluídos no protocolo ou seus familiares mais próximos. O estudo foi registrado no [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) sob o identificador NCT03630796 (Anexo C).

4.2 Pacientes

Crianças com indicação cirúrgica de correção de cardiopatias congênitas foram avaliadas quanto aos critérios de inclusão. Após aprovação e ciência dos pais e/ou responsáveis e com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado, o paciente foi incluído no estudo.

4.3 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

- a) Idade igual ou inferior a 2 anos
- b) Cirurgia cardíaca eletiva com circulação extracorpórea para correção de defeitos congênitos
- c) Classificação de risco cirúrgico pelo *RACHS-1* ≤ 3

Crêterios de exclusão

- a) Contraindica o ao uso de anestésicos inalatórios
- b) Anestesia geral nos últimos 30 dias
- c) Disfun o renal
- d) Participa o em outro estudo
- e) Recusa dos pais ou responsável em participar do estudo

4.4 Delineamento da investiga o clínica

Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos, por randomiza o contínua por meio de computador, em um dos dois grupos: Grupo Sevo (anestesia balanceada com sevoflurano) ou Grupo TIVA (anestesia venosa total) na propor o 1:1.

Após a assinatura do TCLE pelos pais, a randomiza o e escolha do grupo para o qual o paciente foi alocado foi feita imediatamente antes da admissão da criança na sala de cirurgia por meio de envelope lacrado e as orienta es protocolares foram entregues ao anestesiolagista e ao perfusionista do caso.

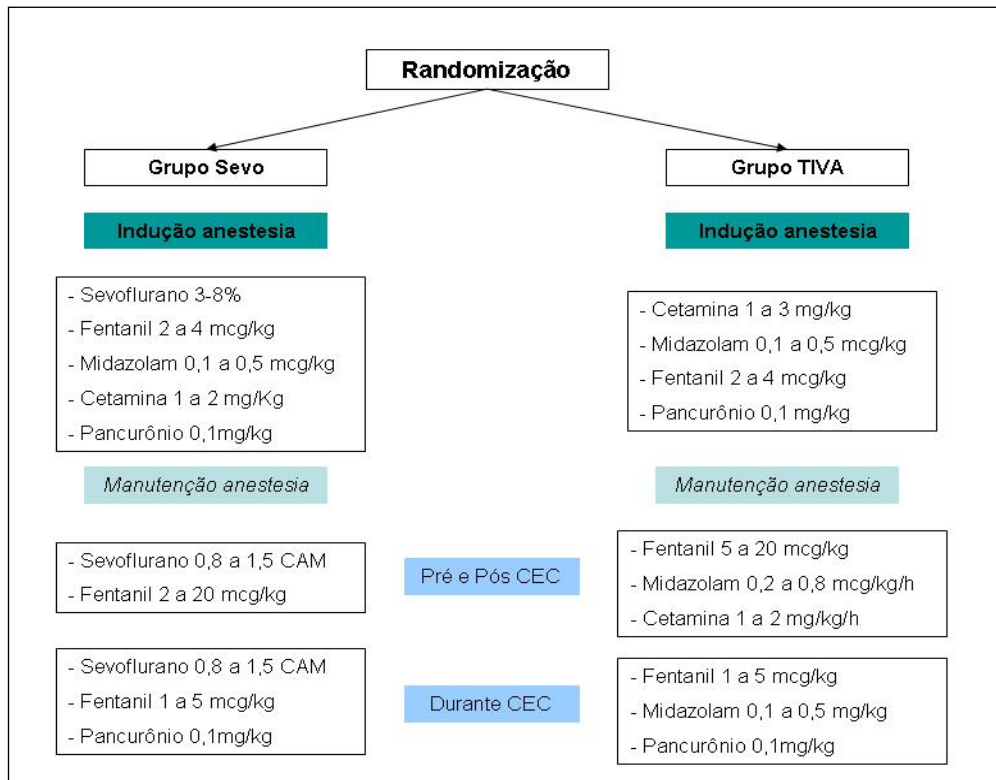
Os pacientes foram encaminhados   sala cirúrgica e monitorizados com cardioscopia contínua, oximetria de pulso e pressão arterial não invasiva, inicialmente, e, posteriormente, pressão arterial invasiva, conforme protocolos e condutas de rotina da institui o.

Grupo TIVA – A indu o anestésica foi realizada com cetamina 1 a 3 mg/kg, midazolam 0,1 a 0,5 mg/kg, fentanil 2 a 4 mcg/kg e pancur nio 0,1mg/kg, precedido de pr -oxigena o com fra o inspirada de oxigênio (FiO₂) de 40 a 100% e fluxo de gás fresco entre 4 e 8 litros/min. A manuten o anestésica foi realizada com dose

adicional de fentanil 5 a 20 mcg/kg conforme demanda álgica, midazolam e cetamina em infusão contínua nas doses de 0,2 a 0,8 mg/kg/h e 1 a 2 mg/kg/h (respectivamente) pré e pós-CEC. Durante a circulação extracorpórea os agentes anestésicos foram administrados nas doses: fentanil 1 a 5 mcg/kg, midazolam 0,1 a 0,5 mg/kg e pancurônio 0,1mg/kg conforme necessidade e a critério do anestesiológico.

Grupo Sevo – A indução anestésica foi realizada com sevoflurano variando de 3 a 8% com fluxo de gás fresco de 2 a 10 L/min, fentanil 2 a 4 mcg/kg, pancurônio 0,1 mg/kg, midazolam 0,1 a 0,5 mg/kg e/ou cetamina 1 a 2 mg/kg a critério do anestesista. Após intubação orotraqueal iniciou-se a manutenção anestésica com sevoflurano 0,8-1,5 concentração alveolar mínima (CAM), fentanil 5 a 20 mcg/kg conforme demanda álgica e FiO_2 entre 40 -100% pré e pós-CEC. Durante e após a circulação extracorpórea foram associados fentanil 1 a 5 mcg/kg, pancurônio 0,1mg/kg e manutenção com sevoflurano na CEC, CAM de 0,8-1,5 (figura 1).

Em ambos os grupos a ventilação mecânica era controlada a pressão durante o ato anestésico objetivando 6-8 ml/kg de volume corrente, frequência respiratória de 15 a 30 rpm, pressão expiratória positiva final (PEEP) maior ou igual a 5 cmH₂O. A hidratação foi feita com ringer lactato conforme adequação do balanço hídrico.



Abreviatura: Sevo, sevoflurano; TIVA, anestesia endovenosa total; CAM, concentração alveolar mínima.

Figura 1. Fluxograma do protocolo de tratamento

Para os dois grupos foram coletadas amostras de sangue após a indução (e antes do início da cirurgia) para dosagem de CPK, CKMB, troponina I e BNP, doravante denominadas amostras T0 (basal). Foram coletadas, conforme rotina da instituição, pelo menos três gasometrias arteriais no intra-operatório: antes da CEC, durante a CEC e após a CEC.

Todos os pacientes receberam profilaxia antimicrobiana com cefuroxima 50 mg/kg na indução anestésica, mantendo-se a cada 4 horas durante a cirurgia e a cada 6 h na UTI durante as primeiras 24h do pós-operatório.

A profilaxia antifibrinolítica foi realizada em todos os pacientes com ácido aminocaprílico 100 mg/kg na indução anestésica e sequencialmente mantida na

dose de 50 mg/kg/h até o final da cirurgia. A anticoagulação foi realizada com dose inicial de heparina 500 UI/kg, em veia central antes do início da circulação extracorpórea, com um tempo de coagulação ativada (TCA) alvo de 480s ou superior a 4 vezes o valor inicial.

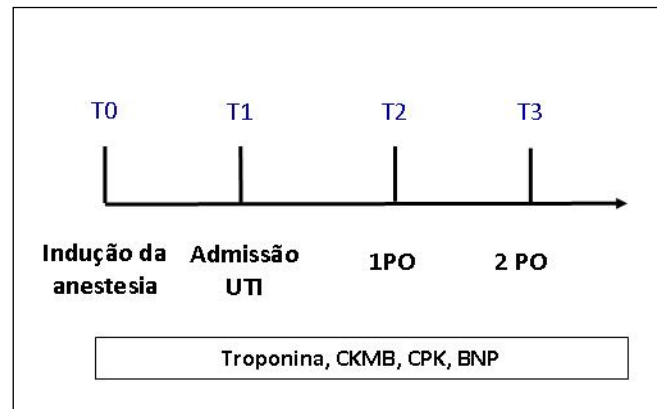
Ao final da circulação extracorpórea, a heparina foi revertida com protamina em uma relação de 1:1. Protamina adicional até a relação máxima de 1:1,3 poderia ser administrada até alcançar os níveis iniciais do TCA com uma variação de 10% acima ou abaixo do referido valor inicial. A circulação extracorpórea foi mantida nos neonatos e nas crianças até 10kg com oxigenador de membrana (Quadrox I, Modelo VKMO 11000, Maquet); nas crianças acima de 10kg, foi utilizado oxigenador de membrana microporoso de polipropileno (*Braille*, São José do Rio Preto, SP, Brasil). O preenchimento do circuito foi realizado de acordo com a idade e o hematócrito inicial dos pacientes seguindo o protocolo institucional aplicado integralmente a todas as crianças do estudo.

A proteção miocárdica foi feita com solução cardioplégica sanguínea de *Saint Thomas* na dose de 30 ml/kg e repetida a cada 20 min. Durante a CEC, uma estratégia de hipotermia foi mantida entre 22°C a 32°C, neste período o manuseio dos gases sanguíneos foi realizado através da regulação *alfa-stat*.

Após a cirurgia, os pacientes foram encaminhados à unidade de terapia intensiva. Os marcadores de injúria miocárdica (CKMB, CPK e BNP) foram coletados no T0 e repetidos na admissão da UTI (T1) e no 1º e 2º pós-operatório (PO), T2 e T3 respectivamente (figura 2).

Durante toda a internação hospitalar, sobretudo na UTI, foram coletadas as informações citadas na ficha de coleta (Anexo D) para fins de análise exploratória

dos dados dos desfechos secundários.



Abreviatura: UTI, unidade de terapia intensiva; PO, pós-operatório; CPK, creatina fosfoquinase; CKMB, fração MB da creatinina fosfoquinase; BNP, peptídeo natriurético tipo B.

Figura 2. Cronograma da coleta dos exames laboratoriais

4.5 Desfechos

4.5.1 Desfecho Primário

Nível sérico de troponina I nas primeiras 48h do pós-operatório

4.5.2 Desfechos Secundários

- a) Nível sérico de CKMB, CPK e BNP nas primeiras 48h do pós-operatório
- b) Função renal estimada pelo cálculo da creatinina sérica e cálculo do *Pediatric RIFLE score (pRIFLE)* - utilizando a fórmula de *Schwartz* para estimar o *clearance* de creatinina (eCCI) ⁵³.
- c) Complicações cardiovasculares: baixo débito cardíaco, choque cardiogênico e arritmias.

- d) Necessidade de diálise no pós-operatório
- e) Necessidade de transfusão de hemocomponentes
- f) Tempo de uso de drogas vasoativas
- g) Tempo de ventilação mecânica
- h) Tempo de internação em UTI
- i) Tempo de internação hospitalar
- j) Mortalidade em 30 dias

Definição dos desfechos primários e secundários

Nível sérico de troponina I: valor nominal em nanogramas por mililitro dos níveis séricos da troponina I dosados nos seguintes intervalos:

- T0 - Antes da incisão cirúrgica (basal)
- T1 - Admissão na UTI após a cirurgia (POI)
- T2 - Primeiro dia do pós operatório (1 PO)
- T3 - Segundo dia do pós operatório (2 PO)

Desfechos secundários

CKMB, CPK e BNP: valor nominal respectivamente nas unidades nanogramas por mililitro, unidades por litro e picogramas por mililitro dosadas nos seguintes intervalos:

- T0 - Antes da incisão cirúrgica (basal)
- T1 - Admissão na UTI após a cirurgia (POI)

- T2 - Primeiro dia do pós-operatório (1 PO)
- T3 - Segundo dia do pós-operatório (2 PO)

Função renal – análise da função renal pós-operatória pelos critérios pRIFLE classificando a função renal do paciente em 5 diferentes estágios conforme alterações séricas nos valores de creatinina e, conseqüentemente, a redução do *clearance* estimado pela fórmula de *Schwartz* e/ou por alterações no débito urinário^{53,56}.

- Risco - Elevação de 50 - 99% da creatinina sérica basal, pela redução em 25% do *clearance* de creatinina estimado ou pelo débito urinário < 0,5 ml/kg/h por 8 horas
- Injúria - Elevação de 100 - 199% da creatinina sérica basal, pela redução em 50% do *clearance* de creatina estimado ou pelo débito urinário < 0,5 ml/kg/h por 16 horas
- Falência – Elevação de mais de 200% da creatinina sérica basal, *clearance* de creatinina estimado com redução de 75% ou < 35 ml/min/1,73 m², pelo débito urinário < 0,3 ml/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas
- Perda da função renal (*Loss*) – permanência dos critérios de falência (supracitados) por mais de 4 semanas
- Doença renal terminal (*End*) - permanência dos critérios de falência (supracitados) por mais de 3 meses

Complicações cardiovasculares

- Isquemia miocárdica – valores de troponina I superiores a 35ng/mL^{44,45} nas primeiras 48 horas de pós-operatório.
- Baixo débito cardíaco e choque cardiogênico – definido por: hipotensão, taquicardia, oligúria, aumento do suporte inotrópico (10% acima da dose da admissão) e marcadores laboratoriais de má perfusão tecidual (saturação venosa central de oxigênio < 65%, gradiente de oxigênio arteriovenoso \geq 30% ou acidose metabólica definida por um aumento do déficit de base > 4 ou um aumento de lactato de > 2 mmol/l em duas gasometrias consecutivas)⁵⁷.
- Arritmia - alteração do ritmo cardíaco sinusal podendo ser regular ou irregular⁵⁸.

Necessidade de diálise – necessidade de terapia de substituição renal dialítica por disfunção renal aguda pós-operatória.

Necessidade de hemocomponentes – ocorrência de transfusão de qualquer hemocomponentes durante o intra-operatório e durante os dois primeiros dias do pós-operatório.

Uso de drogas vasoativas e inotrópicas – tempo, em minutos, que o paciente precisou de suporte de uma ou mais drogas vasoativas ou inotrópicas durante sua permanência na UTI.

Tempo de ventilação mecânica – tempo, em minutos, que o paciente permaneceu intubado durante sua permanência na UTI (desde sua admissão no POI até a alta da UTI).

Tempo de internação em UTI – valor, em dias, entre a data da cirurgia e a data de alta da UTI.

Tempo de internação hospitalar – valor, em dias, entre a data da cirurgia e a data da alta hospitalar.

Mortalidade em 30 dias – óbito por qualquer causa ocorrida durante a internação da cirurgia até 30 dias após a randomização.

4.6 Análise estatística

De acordo com estudos prévios^{12,13} e considerando a hipótese de redução das complicações do desfecho primário do grupo Sevo (anestesia balanceada) em pelo menos 2 ng/ml quando comparada ao grupo TIVA (anestesia venosa total)^{50,59,60}, com um poder estatístico de 80%, erro alfa (tipo I) de 5% e 10% de perdas, calculamos um tamanho amostral de 66 pacientes – ferramenta: Sample Size Calculator – disponível em: www.openepi.com.

Foram comparadas as características basais, medidas de seguimento e desfechos clínicos baseados na intenção de tratar de acordo com a alocação em grupos de um estudo randomizado, conforme guiado pelo "*Consort Statement*"⁶¹.

Os resultados foram apresentados em média \pm desvio padrão para variáveis de distribuição normal e em mediana, intervalo interquartilico para variáveis que não apresentaram distribuição normal.

Variáveis contínuas foram comparadas com o teste *t-Student* ou teste U de

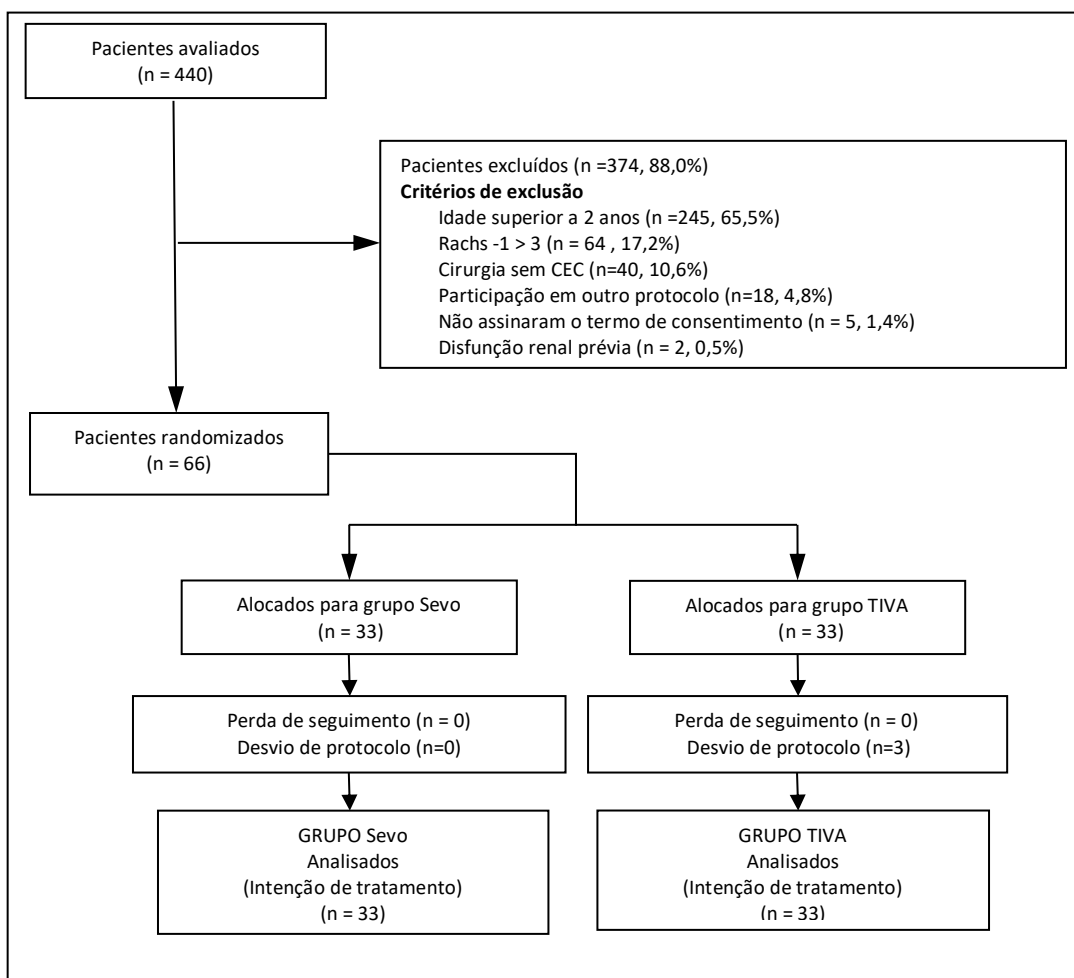
Mann-Whitney e as variáveis categóricas com o teste qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* ou razão de verossimilhança.

Os valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes e todos os testes foram bicaudais. A análise estatística utilizou o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA).

5 RESULTADOS

5.1 Pacientes

Foram avaliados 440 pacientes internados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP) no período de abril de 2018 a outubro de 2018 e março de 2019 a janeiro de 2020 para inclusão no estudo. Destes, 66 foram incluídos no estudo sendo 33 alocados para o grupo Sevo e 33 para o grupo TIVA. Não houve desvio de protocolo no grupo Sevo, 3 pacientes alocados no grupo TIVA foram analisados de acordo com o critério de intenção de tratar pois receberam o sevoflurano em algum momento durante a cirurgia (figura 3).



Abreviaturas: CEC, circulação extracorpórea; Grupo Sevo, anestesia balanceada; TIVA, anestesia venosa total

Figura 3 - Fluxograma do estudo

No que se refere às características basais e demográficas dos pacientes, os grupos foram homogêneos, a mediana de idade no grupo Sevo foi 8 (5 – 10) meses e no grupo TIVA 7 (5 – 10) meses, a proporção de pacientes do sexo masculino foi 45,5% no grupo Sevo e 48,5% no grupo TIVA, a prevalência de hipertensão pulmonar foi igual entre os grupos [13 (41,9%) vs. 15 (48,4%)], o escore de risco cirúrgico RACHS-1 de 2 e 3 em ambos os grupos e predomínio de cardiopatias acianóticas, 75,8% no grupo Sevo e 66,7% no grupo TIVA (tabela 1).

Tabela 1 - Características basais e demográficas dos pacientes

Variável	Grupo Sevo N=33	Grupo TIVA N= 33	p	
Idade (meses), mediana e IIQ	8 (5 – 12)	7 (5 – 10)	0,417	^a
Sexo (Masculino)	15 (45,5%)	16 (48,5%)	0,805	^b
Peso (kg), mediana e IIQ	6 (5 -8)	6 (5 – 8)	0,797	^a
Altura (cm), mediana e IIQ	63 (57 – 69)	63 (59 – 71)	0,832	^a
Raça			0,068	^c
Branca	28 (84,8%)	28 (84,8%)		
Negra	0 (0%)	3 (9,1%)		
Parda	3 (9,1%)	2 (6,1%)		
Oriental	2 (6,1%)	0 (0%)		
RACHS -1			0,831	^c
1	1 (3%)	2 (6,1%)		
2	15 (45,5%)	15 (45,5%)		
3	17 (51,5%)	16 (48,5%)		
Cardiopatía Acianótica	25 (75,8%)	22 (66,7%)	0,415	^b
FEVE (%), mediana e IIQ	72 (65 – 77)	73 (69 – 78)	0,318	^a
Disfunção do Ventrículo Direito	4 (12,9%)	4 (12,5%)	1,000	^d
Hipertensão Pulmonar	13 (41,9%)	15 (48,4%)	0,610	^b
Cirurgia cardíaca prévia	3 (9,1%)	3 (9,7%)	1,000	^d

^a Teste Mann-Whitney, ^b Teste qui-quadrado, ^c Teste razão de verossimilhança, ^d teste exato de Fisher

IIQ: intervalo interquartil; RACHS-1 : *Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery*; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Não houve diferença entre os grupos quanto aos procedimentos cirúrgicos realizados, a correção de comunicação interventricular foi a cirurgia mais frequente, sendo realizada em 7 (21,2%) pacientes do grupo Sevo e em 10 (30,3%) do grupo TIVA, seguida pela correção de tetralogia de *Fallot*, 4 (12,1%) grupo Sevo e 5 (15,2%) no grupo TIVA (tabela 2).

Tabela 2. Procedimento cirúrgico dos pacientes dos grupos Sevo e TIVA

Variável	Grupo Sevo N=33	Grupo TIVA N= 33	p
<i>Tipo de cirurgia</i>			0,156 ^a
Correção total de defeito do septo atrioventricular	7 (21,2%)	3 (9,1%)	
Correção de comunicação interventricular	7 (21,2%)	10 (30,3%)	
Correção de tetralogia de <i>Fallot</i>	4 (12,1%)	5 (15,2%)	
Correção de transposição de grandes artérias	0 (0%)	2 (6,1%)	
Correção de comunicação interatrial	2 (6,1%)	3 (9,1%)	
Correção parcial de defeito de septo atrioventricular	1 (3%)	2 (6,1%)	
Correção de janela aortopulmonar	1 (3%)	0 (0%)	
Correção de via de saída de VD	0 (0%)	2 (6,1%)	
Operação de <i>Blalock-Taussing</i>	2 (6,1%)	0 (0%)	
Operação de <i>Glenn</i>	2 (6,1%)	4 (12,1%)	
Correção de comunicação interatrial e interventricular	4 (12,1%)	2 (6,1%)	
Unifocalização de colaterais	1 (3%)	0 (0%)	
Ampliação de arco aórtico	1 (3%)	0 (0%)	
Correção de origem anômala de coronária esquerda	1 (3%)	0 (0%)	

^a Teste razão de verossimilhança
VD, ventrículo direito.

Em relação às características intra-operatórias, os dois grupos foram semelhantes. A mediana do tempo de CEC foi de 117 (85 – 155) vs. 126 (91 – 157) minutos, $p=0,273$, a maioria dos pacientes recebeu concentrado de hemácias [26 (81,3%) vs. 31 (96,9%), $p=0,104$] e o inotrópico mais utilizado foi o milrinone [27 (81,8%) vs. 28 (54,8%), $p = 0,741$] (tabela 3).

Tabela 3 - Características intra-operatórias dos pacientes

Variável	Grupo Sevo N=33	Grupo TIVA N= 33	p	
Tempo de anestesia (min), mediana e IIQ	445 (360 – 508)	455 (420 – 519)	0,284	a
Tempo de cirurgia (min), mediana e IIQ	280 (235 – 318)	290 (258 – 340)	0,251	a
Tempo de CEC (min), mediana e IIQ	117 (85 – 155)	126 (91 – 157)	0,273	a
Tempo de anóxia (min), mediana e IIQ	73 (51 – 116)	95 (67 – 111)	0,431	a
Balanço hídrico (ml), mediana e IIQ	7 (-265 – 103)	-56 (-212 – 134)	0,834	a
Balanço sanguíneo (ml), mediana e IIQ	200 (114 – 256)	230 (150 – 341)	0,116	a
Diurese (ml), mediana e IIQ	310 (200 – 500)	400 (200 – 550)	0,438	a
Cristaloide (ml), mediana e IIQ	110 (93 – 195)	150 (100 – 275)	0,115	a
Tranfusão				
Concentrado de hemácias	26 (81,3%)	31 (96,9%)	0,104	b
Plasma	19 (59,4%)	23 (71,9%)	0,292	c
Plaqueta	6 (18,8%)	3 (9,4%)	0,474	b
Crioprecipitado	5 (15,6%)	4 (12,5%)	1,000	b
Inotrópicos e vasopressores				
Dobutamina	11 (33,3%)	8 (24,2%)	0,415	c
Milrinone	27 (81,8%)	28 (84,8%)	0,741	c
Epinefrina	24 (72,7%)	25 (75,8%)	0,778	c
Norepinefrina	1 (3,2%)	0 (0%)	1,000	b
Oxido Nítrico	6 (18,2%)	4 (12,1%)	0,492	c

^a Teste Mann-Whitney, ^b Teste exato de Fisher, ^c Teste de qui-quadrado
IIQ, intervalo interquartilício; CEC, circulação extracorporea;

5.2 Marcadores de isquemia miocárdica

Em relação aos marcadores de isquemia miocárdica, não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos tempos analisados. A mediana dos valores pré-operatórios de troponina I entre o grupo Sevo e TIVA foi 0,05 (0,01 - 0,1) e 0,03 (0,01 – 0,08), $p = 0,336$, respectivamente, CPK [92 (58 – 122) vs. 71 (55 - 125) U/L, $p=0,347$], CK-MB [3 (2 – 6) vs. 3 (2 – 4), $p=0,482$].

Na admissão da UTI, ambos os grupos atingiram o pico dos valores dos marcadores de isquemia miocárdica troponina I [(50 (50 – 114) vs. 50 (50 - 80)

ng/mL, $p = 0,554$], CK-MB [171 (97 – 218) vs. 1344 (938 – 2184) ng/mL , $p= 0,803$], CPK [171 (97 – 218) vs. 142 (88 – 217) U/L, $p= 0,756$].

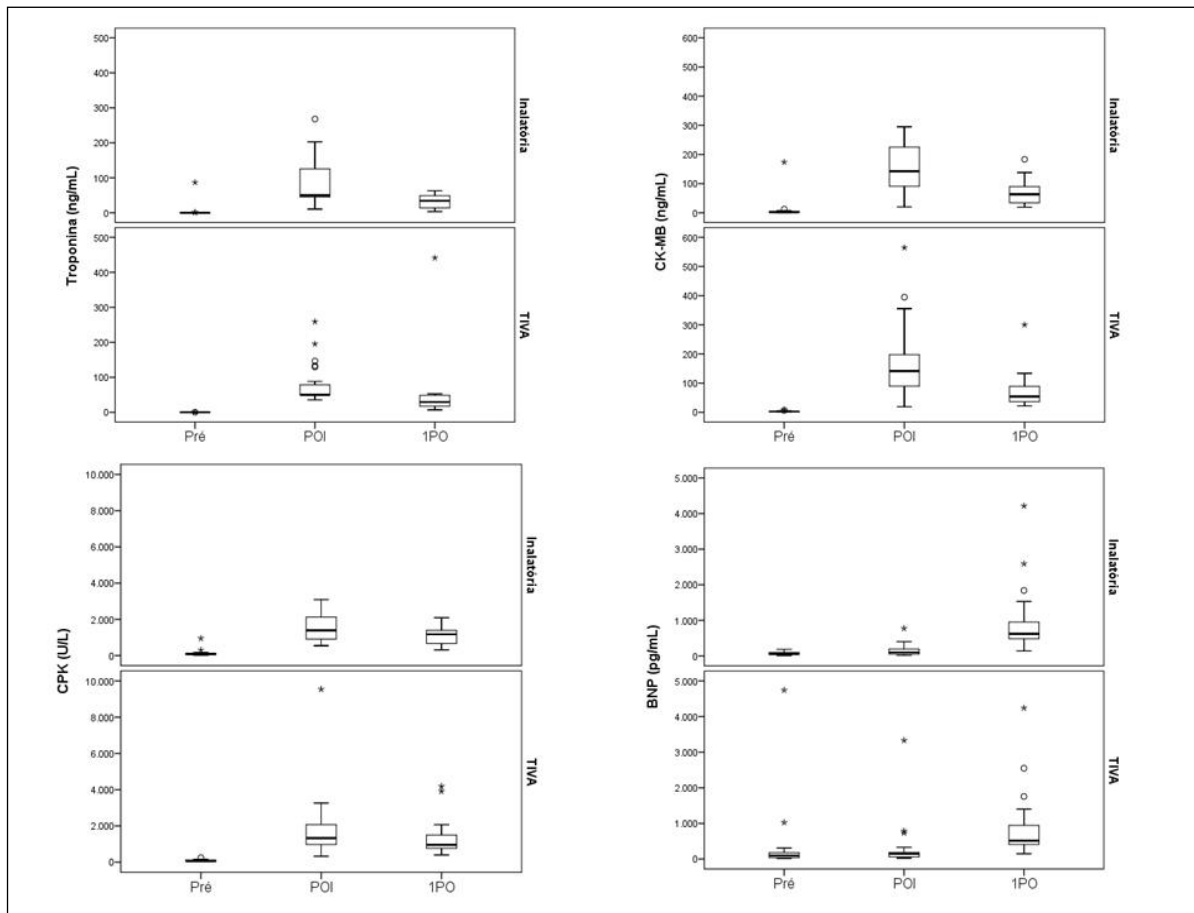
Os valores basais (T0) de BNP foram semelhantes entre os grupos [70 (34,5 – 114,75) vs. 103,5 (39 – 219,5), $p= 0,222$], e estavam mais elevados no primeiro pós-operatório (T2) em ambos os grupos [629 (467 – 1151) vs. 543 (420 – 1205) pg/mL, $p = 0,613$].

Tabela 4 - Marcadores de isquemia miocárdica e BNP nas primeiras 48 horas de pós-operatório

Variável	Grupo Sevo N=33	Grupo TIVA N= 33	p	
Troponina I (ng/mL)				
T0 – basal	0,05 (0,01 - 0,1)	0,03 (0,01 – 0,08)	0,336	a
T1 – POI	50 (50 – 114)	50 (50 - 80)	0,554	a
T2 – 1PO	33 (14 – 48)	29 (18 – 48)	0,834	a
T3 – 2PO	12,34 (5,46 – 29,39)	16,35 (8,57 – 24,1)	0,510	a
CPK (U/L)				
T0 – basal	92 (58 – 122)	71 (55 -125)	0,347	a
T1 – POI	1626 (920 – 2137)	1344 (938 – 2184)	0,803	a
T2 – 1PO	1099 (673 – 1378)	958 (768 – 1496)	0,868	a
T3 – 2PO	419 (254 – 650)	439 (286 – 1047)	0,826	a
CKMB (ng/mL)				
T0 – basal	3 (2 – 6)	3 (2 – 4)	0,482	a
T1 – POI	171 (97 – 218)	142 (88 – 217)	0,756	a
T2 – 1PO	55 (32 – 89)	81 (38 – 99)	0,279	a
T3 – 2PO	14 (10 – 22)	20 (11 - 34)	0,094	a
BNP (pg/mL)				
T0 – basal	70 (34,5 – 114,75)	103,5 (39 – 219,5)	0,222	a
T1 – POI	103 (39,25 – 205,25)	149 (53 – 330)	0,222	a
T2 – 1PO	629 (467 – 1151)	543 (420 – 1205)	0,613	a
T3 – 2PO	450 (267 – 696)	463 (271 – 848)	0,975	a

^a Teste Mann-Whitney

PO, pós-operatório; CPK, creatina fosfoquinase; CKMB, fração MB da creatinina fosfoquinase; BNP, peptídeo natriurético tipoB.



POI: pós-operatório imediato; PO: pós-operatório

Figura 4 - Gráfico dos marcadores de isquemia miocárdica e BNP nas primeiras 48 horas de pós-operatório

5.3 Marcadores de função renal

Quanto aos marcadores laboratoriais da função renal, não houve diferença significativa entre os grupos nos valores médios de creatinina e do *clearance* de creatinina nas primeiras 48 horas de pós-operatório (tabela 5).

O grupo TIVA apresentou valores significativamente maiores dos níveis séricos de ureia no 2ºPO [24 (16 -35) vs. 36 (23 – 49), $p = 0,030$]. Além disso, apresentou valores significativamente menores de diurese no 1ºPO e 2ºPO [741 (520 - 908) vs. 625 (406 – 727) ml, $p=0,031$] e [800 (420 – 913) e 541 (312 – 718)

ml, $p = 0,034$], respectivamente (tabela 5).

Tabela 5 – Marcadores de função renal nas primeiras 48 horas de pós-operatório

Variável	Grupo Sevo N=33	Grupo TIVA N = 33	p
Creatinina (mg/dL)			
T0 – basal	0,31 (0,19 – 0,38)	0,28 (0,21 – 0,35)	0,753 ^a
T1 – POI	0,25 (0,19 – 0,35)	0,24 (0,16 – 0,35)	0,761 ^a
T2 – 1ºPO	0,31 (0,18 – 0,38)	0,31 (0,20 – 0,49)	0,264 ^a
T3 – 2ºPO	0,31 (0,26 – 0,39)	0,37 (0,24 – 0,46)	0,239 ^a
Ureia (mg/dL)			
T0 – basal	26 ± 12	27 ± 13	0,831 ^a
T1 – POI	27 (23 – 36)	28 (24 – 39)	0,443 ^a
T2 – 1ºPO	25 (18 – 35)	28 (21 – 44)	0,459 ^a
T3 – 2ºPO	24 (16 -35)	36 (23 – 49)	0,030 ^a
Clearance de creatinina (ml.min.1,73m²)			
T0 – basal	104 (77 – 157)	116 (87 – 158)	0,631 ^a
2ºPO	94 (73 – 117)	85 (49 – 133)	0,324 ^a
3ºPO	89 (63 – 126)	84 (52 - 122)	0,706 ^a
Diurese (ml)			
T1 – POI	572 (466 – 816)	530 (390 – 793)	0,457 ^a
T2 – 1ºPO	741 (520 - 908)	625 (406 – 727)	0,031 ^a
T3 – 2ºPO	800 (420 – 913)	541 (312 – 718)	0,034 ^a

^a Teste *Mann-Whitney*

POI , pós-operatório imediato; PO, pós-operatório

Na análise da gravidade da disfunção renal, de acordo com a classificação do *pRIFLE*, não houve diferença significativa entre os grupos quanto a incidência de disfunção renal, apesar disso o grupo TIVA apresentou incidência numericamente maior de injúria renal [3 (15%) vs. 6 (42,9%), $p=0,139$] (tabela 6).

Tabela 6 - Disfunção renal nas primeiras 48 horas de pós-operatório

Variável	Grupo Sevo N=33	Grupo TIVA N=33	p
Disfunção renal	20 (62,5%)	14 (42,4%)	0,105 ^a
Classificação pRifle			0,139 ^b
Risco	15 (75%)	6 (42,9%)	
Injúria	3 (15%)	6 (42,9%)	
Falência	2 (10%)	2 (14,3%)	

^a Teste qui-quadrado; ^b teste razão de verossimilhança

5.4 Desfechos clínicos

Os grupos apresentaram incidência semelhante dos desfechos clínicos, baixo débito cardíaco [5 (15,2%) vs. 9 (27,3%), $p=0,228$], choque cardiogênico [3 (9,1%) vs. 6 (18,2%), $p=0,475$], arritmia [3 (9,1%) vs. 4 (12,1%), $p=1,000$], necessidade de assistência ventricular [2 (6,1%) vs. 4 (12,1%), $p=0,672$] (tabela 7).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo de ventilação mecânica. No entanto, a duração da ventilação mecânica no grupo TIVA foi aproximadamente duas vezes maior que a mediana do grupo Sevo [2310 (857 – 8812) vs. 4500 (1162 – 8168) min, $p=0,432$], não houve diferença entre o tempo de uso de inotrópico, tempo de vasopressor, tempo de internação na UTI e no hospital, readmissão na UTI e óbito em 30 dias (tabela 7).

Na análise do desfecho composto (isquemia miocárdica e disfunção renal com injúria e falência) este ocorreu em 17 (53,1%) dos pacientes do grupo Sevo e 17 (51,5%) dos pacientes do grupo TIVA ($p=0,897$).

Tabela 7 – Desfechos secundários entre pacientes dos grupos Sevo e TIVA

Variável	Grupo Sevo N=33	Grupo TIVA N=33	p	
Baixo Débito Cardíaco	5 (15,2%)	9 (27,3%)	0,228	a
Choque Cardiogênico	3 (9,1%)	6 (18,2%)	0,475	b
Arritmia	3 (9,1%)	4 (12,1%)	1,000	b
Necessidade de assistência ventricular	2 (6,1%)	4 (12,1%)	0,672	b
Desfecho combinado	17 (53,1%)	17 (51,5%)	0,897	a
Isquemia miocárdica	16 (50%)	13 (40,6%)	0,451	a
Disfunção renal (injúria/falência)	5 (15,2%)	8 (24,2%)	0,353	a
Tempo de VM (min), mediana e IIQ	2310 (857 – 8812)	4500 (1162 – 8168)	0,434	c
Tempo de inotrópico (min), mediana e IIQ	6450 (2880 – 20160)	6205 (2827 – 11685)	0,629	c
Tempo de vasopressor (min), mediana e IIQ	3945 (1124 – 15450)	4113 (1650 – 12555)	0,983	c
Tempo de UTI (dias), mediana e IIQ	7 (4 – 16)	7 (4 – 12)	0,979	c
Tempo de internação (dias), mediana e IIQ	20 (10 – 29)	16 (13 – 38)	0,695	c
Readmissão na UTI	1 (3%)	0 (0%)	1,000	b
Óbito	1 (3%)	4 (12,1%)	0,355	b

^a Teste qui-quadrado; ^b Teste Exato de Fisher; ^c Teste Mann-Whitney; ^d Teste de razão de verossimilhança.
VM, ventilação mecânica; IIQ, intervalo interquartil

6 DISCUSSÃO

Conduzimos este ensaio clínico randomizado para demonstrar os efeitos que a presença do anestésico inalatório, aqui representado pelo sevoflurano, possui primariamente na recuperação da lesão miocárdica pós-cirúrgica, e também nos outros sistemas orgânicos fundamentais como função renal e pulmonar.

A circulação extracorpórea foi postulada como critério de inclusão pois o sofrimento metabólico celular causado pelo fenômeno de isquemia-reperusão da CEC pode ser tão deletério para a função miocárdica quanto a incisão e o reparo cirúrgico em si ⁶². Como ressalta De Hert et al., dois importantes fatores, ambos potencialmente atenuados pela presença do sevoflurano, devem ser considerados na análise da lesão miocárdica após uso de CEC: reação inflamatória pelo contato com superfícies não-fisiológicas e lesão por reperusão pós-isquemia.

Um importante viés citado por Bettex et al.⁵⁰ e que se mostrou potencialmente confundidor em outros estudos foi a presença do propofol no grupo anestesia venosa total. O anestésico venoso poderia interferir nos resultados tanto por sua ação cardiodepressora e vasodilatadora como por sua suposta ação anti-inflamatória intrínseca ^{49,63} sendo, portanto, evitado em ambos os grupos do nosso estudo.

A análise dos dados do nosso estudo demonstrou que a randomização promoveu satisfatória homogeneização da amostra e nenhuma variável antropométrica se sobressaiu assimetricamente em nenhum dos dois grupos, tendo o mesmo ocorrido com as características morfológicas das cardiopatias de base e principais parâmetros intra-operatórios.

Ao analisarmos o desfecho primário observamos que a literatura ressalta a importância da idade (principalmente < 12 meses), da presença de circulação extracorpórea e do tempo de clampeamento aórtico como fatores deletérios e

potencialmente influenciadores na injúria miocárdica peri-operatória e, conseqüentemente, nos níveis séricos de troponina T, I e CKMB em crianças portadoras de cardiopatias congênitas. Tais parâmetros apresentam uma relação diretamente proporcional no caso do tempo de clampeamento aórtico e inversamente proporcional no caso da idade do paciente ^{64,65}. A presença de circulação extracorpórea, conforme mencionado anteriormente, foi critério para elegibilidade ao estudo e nossa casuística não apresentou diferença entre as idades e tempos de pinçamento aórtico (tempo de anóxia) em ambos os grupos.

Ainda assim, mesmo analisados sob a fiel homogeneidade de casuística, tipo de cirurgia e principais parâmetros intra-operatórios, tendo tais variáveis se mostrado iguais nos dois grupos, os resultados principais do nosso estudo sugerem que a técnica anestésica utilizada não resultou em alterações estatisticamente significativas nos níveis de troponina I, e conseqüentemente de lesão miocárdica, quando analisamos as primeiras 48 horas pós-operatórias.

Encontramos resultados semelhantes na literatura como os observados por Bettex et al. ao analisarem os níveis séricos de troponina I e pro-BNP/NT-proBNP de 60 crianças submetidas à cirurgia com circulação extracorpórea randomizadas para receberem anestesia inalatória (sevoflurano) ou TIVA (propofol ou midazolam). Nesse trabalho também foi evidenciado que a técnica anestésica não resultou em diferença nos níveis dos biomarcadores ⁵⁰. Nossas dosagens de BNP também não se mostraram diferentes nos dois grupos em nenhum dos tempos analisados [BNP – T3 – 2PO = Sevo 450 (267 – 696) vs TIVA 463 (271 – 848) p = 0,975].

Xiong et al., em um importante ensaio clínico semelhante ao descrito anteriormente, porém sem utilizar propofol no grupo TIVA, encontraram valores

séricos de troponina I após 24h da admissão na UTI numericamente menores em pacientes que foram submetidos à anestesia inalatória quando comparados aos que receberam TIVA, porém sem diferença estatística [sevoflurano 15,67 (11,98, 13,96) vs TIVA 20,33 (14,70,25,95), $p = 0,0854$] ⁵¹.

Ao analisarmos as curvas de troponina I dos pacientes de nosso estudo observamos uma equidade nos valores entre os dois grupos nas primeiras 24h, sobretudo no POI, com tendência até a valores maiores no grupo Sevo (T2) [Sevo 33 (14-48) x TIVA 29 (18-48), $p = 0,834$] e reversão do padrão ao segundo dia do pós-operatório (T3) [Sevo 12,34 (5,46 – 29,39) vs TIVA 16,35 (8,57 – 24,1), $p = 0,510$], se aproximando da proporção e tendência de valores maiores de troponina I no grupo TIVA observada por Xiong et.al. ⁵¹.

Com relação às alterações na função renal analisadas, o presente estudo não detectou diferenças estatisticamente significantes para os níveis séricos de creatinina no pós-operatório dos dois grupos, apesar dos valores terem sido numericamente maiores no grupo TIVA (T3) [Sevo 0,31 (0,26 – 0,39) vs TIVA 0,37 (0,24 – 0,46)mg/dL, $p = 0,239$]. Resultados semelhantes foram relatados por Bettex et. al (TIVA x Sevoflurano) e Malhotra et. al (TIVA x Desflurano) ao analisarem os valores de creatinina no pós operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca em grupos expostos a anestésicos inalatórios *versus* grupos anestesiados somente com anestésicos venosos (TIVA) ^{12,50}.

Os efeitos específicos do sevoflurano no pré-condicionamento isquêmico renal ainda não são totalmente bem esclarecidos pela literatura. Um dos principais motivos consiste na enorme influência que os principais marcadores utilizados na prática clínica (ureia, creatinina e débito urinário) sofrem de diversos fatores que

permeiam o contexto da cirurgia cardíaca como volume de cristalóide, balanço hídrico, uso de diurético, volume do *prime* do preenchimento da circulação extracorpórea e uso de drogas vasoativas. Além disso, como ressalta Whiting et al. a quantificação do débito urinário em cirurgia cardíaca infantil pode ser extremamente desafiadora pelo baixo volume urinário em relação ao volume da tubulação da bolsa coletora da sondagem vesical ⁶⁶.

De qualquer forma, ainda considerando que a média de peso corpórea dos pacientes incluídos em nosso estudo foi de 6 kg para ambos os grupos, obtivemos resultados positivos em relação ao débito urinário, maior volume urinário no grupo Sevo quando comparado ao grupo controle (TIVA) no 1ºPO e 2ºPO [741 (520 - 908) vs. 625 (406 - 727) ml, $p=0,031$] e [800 (420 - 913) e 541 (312 - 718) ml, $p = 0,034$], ainda que esses dados devam ser analisados com cautela.

Esse estudo apresenta limitações a serem consideradas a seguir. Trata-se de um estudo unicêntrico realizado em um hospital terciário de referência nacional em cardiopatias congênitas (Instituto do Coração HC-FMUSP) o que, ao mesmo tempo que garante a homogeneidade de condutas e protocolos aplicados a todos os pacientes do estudo, limita a extensibilidade de seus resultados e constatações a outros centros médicos de outras cidades e países. Outra limitação é o não cegamento da equipe assistencial executora do protocolo que, pelo próprio delineamento experimental do método do estudo, inevitavelmente sabia em qual grupo o paciente se enquadrava pois a técnica anestésica utilizada era muito diferente entre os grupos e exigia conhecimento do anestesiológico do caso para executá-la.

No meio da fase de coleta de dados o padrão de dosagem de troponina I do

laboratório de nossa instituição mudou e todos os valores quantificados superiores a 50 ng/ml, que até a metade dos casos coletados era divulgada no sistema do laboratório simplesmente como "> 50 ng/ml", passaram a ser numericamente quantificados. Isso afetou principalmente a análise dos dados de troponina I do T1 (POI) quando os valores frequentemente resultavam em números superiores a 50 ng/ml. Essa alteração da mudança da divulgação dos resultados ocorreu a partir do trigésimo quarto caso (exatamente metade da amostra total) e foi levada em consideração na análise estatística dos dados.

Apesar de todas as cirurgias serem eletivas e as condutas anestésicas protocoladas, as equipes assistenciais da anestesia, perfusão e cirurgia cardíaca variavam entre os casos conforme o dia da semana e o horário no qual ocorriam. Por se tratar de um estudo que analisou como desfecho primário um marcador sérico de lesão miocárdica que pode sofrer alterações a depender da técnica cirúrgica aplicada, dos parâmetros mantidos pela equipe de perfusão durante a CEC e do manejo clínico do anestesiológico, as diversas combinações entre equipe cirúrgica, perfusão e anestesia que rodizaram na execução dos 66 casos analisados impõem-se como um potencial viés a ser considerado.

Por fim, diferentemente do que a literatura constata em adultos, em pacientes pediátricos o presente estudo mostrou não haver uma correlação direta entre o uso de anestésico inalatório na atenuação dos efeitos da injúria miocárdica em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea expressados aqui pelos níveis séricos de troponina I e outros biomarcadores (CPK, CKMB e BNP).

Entretanto, é factual ponderar que a complexidade do tema e suas múltiplas variáveis revela a necessidade de mais estudos futuros para perscrutar os efeitos

dos anestésicos inalatórios sob diferentes óticas e contextos, como por exemplo diferentes faixas etárias pediátricas, nesse estudo restrita aos 2 anos de idade, modalidades de administração do anestésico (antes, durante e/ou após a CEC), tipos de cardiopatias e suas diversas, em particularidades e complexidades, abordagens cirúrgicas.

Tal necessidade torna-se ainda mais meritória ante a impossibilidade de se postular evidência *prima facie* para a pediatria a partir de dados e constatações de estudos em pacientes adultos e, sobretudo, de mais provecta idade.

7 CONCLUSÃO

Em crianças de até 2 anos de idade portadoras de cardiopatias congênitas RACHS-1 1, 2 e 3 submetidas a cirurgias cardíacas com uso de circulação extracorpórea o uso do anestésico inalatório sevoflurano não demonstrou redução estatisticamente significativa nos níveis séricos de troponina I nas primeiras 48h do pós-operatório quando comparado a anestésias realizadas somente com anestésicos venosos (anestesia venosa total).

Entretanto, observou-se que o grupo de pacientes alocados no grupo submetido à anestesia inalatória apresentou maior débito urinário nas primeiras 48h do pós-operatório e níveis séricos de ureia menores nas dosagem realizadas no segundo dia do pós-operatório.

Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO..... Nº APTO:.....
BAIRRO:.....CIDADE.....
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº.....
APTO: BAIRRO:.....
CIDADE:

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: *Impacto da técnica anestésica na evolução pós-operatória de pacientes pediátricos submetidos à correção cirúrgica de cardiopatias congênitas.*
2. PESQUISADORA: Profa. Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas
CARGO/FUNÇÃO: Médica
INSCRIÇÃO NO CONSELHO REGIONAL Nº 61.249
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração – InCor

PESQUISADOR: Dr. João Victor Galvão Barelli CARGO/FUNÇÃO: Médico
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 156.159
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração – InCor
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO X RISCO MAIOR
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 36 meses

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo que irá comparar dois tipos de anestésicos usados durante a anestesia geral.

Seu (sua) filho(a) por apresentar problemas no coração será submetido a uma cirurgia cardíaca. Essa cirurgia é feita sob anestesia geral, de forma que seu (sua) filho(a) não vê nem sente nada durante o procedimento.

A anestesia geral para cirurgias cardíacas, como a do(a) seu(sua) filho(a), pode ser feita basicamente de duas formas. A primeira delas é usando apenas anestésicos intravenosos, isto é, os anestésicos são aplicados diretamente na veia por onde está correndo o soro e as outras medicações durante a cirurgia. A outra forma também inclui administração dos anestésicos intravenosos, porém inclui a administração de anestésico inalatório (gás anestésico) durante a cirurgia.

A técnica de anestesia geral na qual usamos apenas anestésicos na veia se chama anestesia venosa total e a técnica na qual utilizamos anestésicos intravenosos associados com gás anestésicos se chama anestesia geral balanceada. Ambas as técnicas são usadas em cirurgias cardíacas em todo o mundo sem nenhuma contra-indicação de uma técnica ou outra, as duas são igualmente eficazes para permitir um ato cirúrgico e anestésico com segurança.

Esse estudo que estamos promovendo tem como objetivo acompanhar a evolução do(a) seu(sua) filho(a) durante e após a cirurgia (enquanto ele estiver na UTI) para avaliar se alguma dessas duas técnicas permite uma melhor recuperação. Para isso durante a cirurgia e na UTI iremos coletar exames de sangue para avaliar a recuperação do coração e dos rins após a cirurgia. A maior parte desses exames de sangue já é colhida normalmente como rotina do serviço de UTI em pacientes que fazem cirurgia no coração de forma que o estudo irá interferir muito pouco na coleta de exames que sempre é feita na UTI.

A coleta de sangue não dói pois é feita por um catéter que é colocado na veia durante cirurgias cardíacas como a do(a) seu(sua) filho(a). Na UTI aproveitamos esse catéter para colher sangue de forma indolor.

É muito importante que você compreenda que a participação no estudo é voluntária e caso não queira participar isso não irá interferir no tratamento do(a) seu(sua) filho(a), que será feito com o mesmo empenho e dedicação de toda a equipe do hospital independente dele estar ou não participando do estudo.

Também é importante compreender que a participação no estudo não vai interferir em nada na técnica da cirurgia e não vai influenciar a evolução pós-operatória.

Caso aceite que seu(sua) filho(a) participe desta pesquisa, ele será colocado em um dos dois grupos de anestesia, através de um sorteio com uma chance de 50% de receber

anestesia geral venosa total ou anestesia geral balanceada. A anestesia será conduzida conforme o grupo sorteado e a cirurgia seguirá normalmente. Após a cirurgia, como em todos os casos de cirurgias cardíacas, o paciente (nesse caso, seu filho) será levado à UTI onde receberá os cuidados e suporte necessário para uma boa recuperação.

Esse estudo não visa testar nenhuma droga anestésica nova em lançamento nem tampouco testar técnicas anestésicas inovadoras. As duas técnicas testadas são tradicionais e seguras em cirurgia cardíaca. Nosso objetivo é acompanhar a evolução do seu(sua) filho(a) e dos outros pacientes do estudo para averiguar se alguma das técnicas apresenta melhor recuperação em relação à outra para que possamos cada vez mais compreender os benefícios da anestesia para cirurgia cardíaca em crianças e aperfeiçoar o tratamento que damos aos nossos pacientes.

Os desconfortos e riscos esperados para seu(sua) filho(a) são os mesmos para qualquer criança que faça cirurgia do coração. A participação do seu(sua) filho(a) neste estudo é voluntária e o senhor(a) tem a liberdade de recusar que ele participe. Caso aceite que seu(sua) filho(a) participe, pode a qualquer momento retirar seu consentimento. Este fato não implicará na interrupção do tratamento do(a) seu(sua) filho(a) nesta instituição.

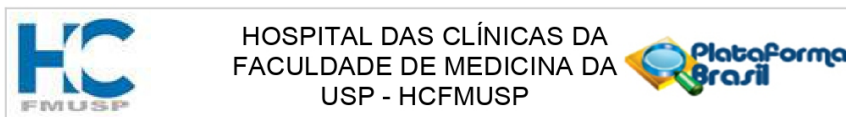
Pela participação do(a) seu(sua) filho(a) neste estudo, o senhor(a) não receberá qualquer valor em dinheiro ou terá qualquer custo. Em caso de eventuais danos à saúde decorrentes desta pesquisa, o senhor terá disponibilidade de assistência neste instituto. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outras crianças, não sendo divulgado a identificação de nenhuma criança. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.

Em qualquer etapa do estudo o(a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Os principais investigadores são a Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas e Dr. João Barelli que podem ser encontrados no endereço Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 44, 2º andar – bloco I - InCor_HC-FMUSP CEP: 05403-000, Telefone(s): 2661-5560 e 2661-5012. Se houver alguma dúvida ainda sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar- Telefone: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442, ramal 26 – E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Impacto da técnica anestésica na evolução pós operatória de pacientes pediátricos submetidos à correção cirúrgica de cardiopatias congênitas”

Eu discuti com a Dra. Filomena/Dr. João Barelli sobre a minha decisão em permitir a

Anexo B – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa HC-FMUSP



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA TÉCNICA ANESTÉSICA NA EVOLUÇÃO PÓS OPERATÓRIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS À CORREÇÃO CIRÚRGICA DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

Pesquisador: Filomena Regina Gomes Galas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54337316.9.0000.0068

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.481.985

Apresentação do Projeto:

Projeto propõe estudo do manejo anestésico nas cirurgias cardíacas com bypass cardiopulmonar (CPB) devido à lesão cardíaca provocada pelo fenômeno de isquemia-reperusão que pode implicar em importante disfunção miocárdica e comprometimento do prognóstico cirúrgico e clínico do paciente.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o impacto das técnicas anestésicas (anestesia inalatória com desflurano ou anestesia venosa total - TIVA) na função cardiovascular e renal de pacientes submetidos à correção cirúrgica de cardiopatias congênitas com circulação extracorpórea.

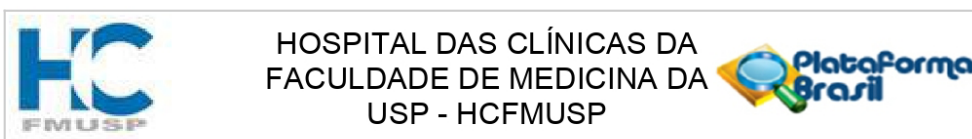
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Refere não haver riscos adicionais aos da cirurgia cardíaca. Quanto aos benefícios, poderá reduzir as complicações renais e cardíacas nos pacientes submetidos a anestesia balanceada com anestésico inalatório.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto adequado ao propósito.

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



Continuação do Parecer: 1.481.985

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados, incluindo TCLE e termos de assentimento de acordo com a faixa etária.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

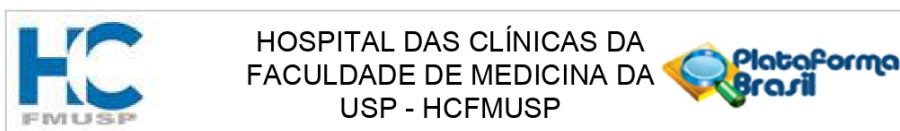
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_673385.pdf	18/03/2016 14:30:52		Aceito
Folha de Rosto	FR_ASSINADA.pdf	18/03/2016 14:30:31	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	ON_LINE_ASSINADO.pdf	18/03/2016 14:30:17	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	PARECER_SCOC_anonimizado_SDC_4343_16_009.pdf	07/03/2016 15:42:47	Filomena Regina Gomes Galas	Aceito
Outros	Parecerl_Joao.pdf	07/03/2016 15:42:03	Filomena Regina Gomes Galas	Aceito
Orçamento	Analise_Orcamentaria_SDC_4343_16_009.pdf	07/03/2016 15:41:38	Filomena Regina Gomes Galas	Aceito
Outros	Declaracao_nao_custo_Joao.PDF	07/03/2016 15:35:30	Filomena Regina Gomes Galas	Aceito
Outros	Carta_pos_graduacao_Joao.PDF	07/03/2016 15:34:55	Filomena Regina Gomes Galas	Aceito
Outros	Anexo_A_Joao.PDF	07/03/2016 15:33:49	Filomena Regina Gomes Galas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_14a18anos_Barelli.pdf	07/03/2016 15:33:23	Filomena Regina Gomes Galas	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.481.985

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_10a14anos_Barelli.pdf	07/03/2016 15:33:11	Filomena Regina Gomes Galas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_6a10anos_Barelli.pdf	07/03/2016 15:33:01	Filomena Regina Gomes Galas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_2a6anos_Barelli.pdf	07/03/2016 15:32:45	Filomena Regina Gomes Galas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pais_Joao.pdf	07/03/2016 15:32:37	Filomena Regina Gomes Galas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_JoaoBarelli.PDF	07/03/2016 10:46:14	Filomena Regina Gomes Galas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Abril de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

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

Anexo C- Registro *Clinical Trials*

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
 Release Date: September 3, 2018

ClinicalTrials.gov ID: NCT03630796

Study Identification

Unique Protocol ID: 4343.19.009

Brief Title: Effect of Sevoflurane in Postoperative Troponin I Levels in Children Undergoing Congenital Heart Defects Surgery

Official Title: Effect of Sevoflurane Anesthesia in Postoperative Troponin I Levels in Children Undergoing Congenital Heart Defects Surgery: a Randomized Controlled Clinical Trial

Secondary IDs:

Study Status

Record Verification: September 2018

Overall Status: Recruiting

Study Start: August 20, 2018 [Actual]

Primary Completion: December 2019 [Anticipated]

Study Completion: December 2019 [Anticipated]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: Instituto do Coracao

Responsible Party: Principal Investigator

Investigator: Filomena R B G Galas [fgalas]

Official Title: Phd MD

Affiliation: Instituto do Coracao

Collaborators:

Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No

U.S. FDA-regulated Device: No

U.S. FDA IND/IDE: No

Human Subjects Review: Board Status: Approved

Approval Number: 54337316.9.0000.0068

Board Name: National Committee of Ethics in Research

Board Affiliation: University of São Paulo

Phone: +551126616442

Email:

Address:

Anexo D – Ficha de coleta

*IMPACTO DA TÉCNICA ANESTÉSICA NA EVOLUÇÃO PÓS OPERATÓRIA
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS À CORREÇÃO CIRÚRGICA
DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS*

Pesquisador: João Victor Galvão Barelli

Orientadora: Profa. Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas

1. IDENTIFICAÇÃO

Número do paciente: _____

1. RGHC: _____ (COLAR ETIQUETA)
2. Data de nascimento: ____/____/____
3. Data de admissão hospitalar: ____/____/____
4. Sexo: () Masculino () Feminino
5. Origem étnica: () Branco () Negro () Oriental () Pardo () Não especificado
6. Peso (kg): _____
7. Altura (cm): _____
8. RACHS: _____
9. Data da randomização ____/____/____
10. Data da cirurgia ____/____/____
11. Grupo de randomização: () TIVA () SEVOFLURANO

2. DADOS PRÉ OPERATÓRIOS

1. FEVE: ____ %
2. FEVE preservada: () Sim () Não
3. Disfunção de ventrículo direito: () Sim () Não
4. Hipertensão pulmonar: () Sim () Não
5. Tipo de cardiopatia: () Cianótica () Acianótica
6. Cirurgia cardíaca prévia: () Sim () Não
7. Creatinina (mg/dl): _____
8. Uréia (mg/dl): _____
9. Troponina I: _____

10. BNP: _____
 11. Hb (g/dl): _____
 12. Ht (%): _____
 13. CKMB: _____
 14. CPK: _____

3. DADOS INTRA-OPERATÓRIOS

1. Diagnóstico: _____
 2. Início da cirurgia: _____ Término da cirurgia: _____
 3. Início da anestesia: _____ Término da anestesia: _____
 4. Tipo de cirurgia: _____
 5. Tempo de CEC (minutos): _____
 6. Pinçamento (minutos): _____
 7. Balanço hídrico (mL): _____
 8. Balanço sanguíneo (ml): _____
 9. Diurese (mL): _____
 10. Infusão de líquidos
 11. Cristalóide: _____ mL
 12. Albumina: _____ mL
 13. Outro: _____ mL

14. Drogas vasoativas usadas no intra-operatório (dose máxima):

Dobutamina: () Sim () Não _____ $\mu\text{g/Kg/min}$
 Dopamina: () Sim () Não _____ $\mu\text{g /Kg/min}$
 Nitroglicerina: () Sim () Não _____ $\mu\text{g /Kg/min}$
 Nitroprussiato: () Sim () Não _____ $\mu\text{g /Kg/min}$
 Epinefrina: () Sim () Não _____ $\mu\text{g /Kg/min}$
 Milrinone: () Sim () Não _____ $\mu\text{g /Kg/min}$
 Oxido Nítrico: () Sim () Não _____ ppm

15. Transfusão () Sim () Não

- a. Concentrado de hemácia: _____ ml
 b. Plasma fresco congelado: _____ ml
 c. Concentrado de plaquetas: _____ ml
 d. Crioprecipitado: _____ ml

16. Avaliação hemodinâmica e gasometria inicial (antes da CEC):

- a. lactato inicial:
- b. Hb/Ht: ____ / ____

17. Avaliação hemodinâmica e gasometria inicial (antes da CEC):

- a. lactato inicial:
- b. Hb/Ht: ____ / ____

18. Avaliação hemodinâmica e gasometria inicial (antes da CEC):

- a. lactato inicial:
- b. Hb/Ht: ____ / ____

4. EVOLUÇÃO PÓS OPERATÓRIA

1. Data da admissão na UTI: ____/____/____
2. Data de alta da UTI: ____/____/____
3. Data de alta hospitalar: ____/____/____
4. Data e hora de início do uso de inotrópico: _____ término

5. Data e hora de início do uso de vasopressor _____ término:

6. Data e hora da extubação: _____
7. Baixo débito cardíaco: () SIM () NÃO Data: ____/____/____
8. Choque cardiogênico: () SIM () NÃO Data: ____/____/____
9. Arritmia: () SIM () NÃO Data: ____/____/____
10. Necessidade de suporte ventricular () SIM () NÃO Data: ____/____/____
11. AVC () SIM () NÃO Data: ____/____/____
12. Disfunção renal: () SIM () NÃO Data: ____/____/____

pRIFLE () risco () injúria () falência () perda () estágio final
13. Infecção: () SIM () NÃO Data: ____/____/____

Foco () pulmonar () urina () corrente sanguínea () ferida operatória ()
 outro
14. Óbito: () SIM () NÃO Data: ____/____/____
15. Retorno a UTI: () SIM () NÃO Data: ____/____/____ Motivo

TABELA DE DADOS PÓS OPERATÓRIOS

Parâmetro	Unidade	POI (T1)	1PO (T2)
Data	DD/MM/AAAA		
Alta da UTI		() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Diálise		() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Ventilação mecânica		() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
FiO₂	%		
Frequência cardíaca	BPM		
PAM	mmHg		
Transfusão		() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
CH	ml		
PFC	ml		
CP	ml		
Crioprecipitado	ml		
Diurético (dose diária)	mg	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Diurese (24h)	ml		
Drogas Vasoativas		() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Dobutamina	mcg/kg/min		
Noradrenalina	mcg/kg/min		
Milrinone	mcg/kg/min		
Epinefrina	mcg/kg/min		
Nitroprussiato	mcg/kg/min		
Nitroglicerina	mcg/kg/min		
Óxido Nítrico	Ppm		
Gasometria			
pH			
PaCO₂	mmHg		

PaO₂	mmHg		
SatO₂	%		
Bicarbonato	mEq/l		
Base Excess			
Lactato	mg/dl		
Laboratório			
Ht	%		
Hb	g/dl		
RNI			
R			
Troponina I	ng/ml		
CPK	U/l		
CKMB	U/l		
BNP	pg/dl		
Plaquetas	/mm ³		
Leucócitos	/mm ³		
Creatinina	mg/dl		
Uréia	mg/dl		

Parâmetro	Unidade	2PO (T3)	3PO (T4)
Data	DD/MM/AAAA		
Alta da UTI		() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Diálise		() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Ventilação mecânica		() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
FiO ₂	%		
Frequência cardíaca	BPM		
PAM	mmHg		
Transfusão		() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
CH	ml		
PFC	ml		
CP	ml		
Crioprecipitado	ml		
Diurético (dose diária)	mg	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Diurese (24h)	ml		
Drogas Vasoativas		() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Dobutamina	mcg/kg/min		
Noradrenalina	mcg/kg/min		
Milrinone	mcg/kg/min		
Epinefrina	mcg/kg/min		
Nitroprussiato	mcg/kg/min		
Nitroglicerina	mcg/kg/min		
Óxido Nítrico	Ppm		
Gasometria			
pH			
PaCO ₂	mmHg		
PaO ₂	mmHg		
SatO ₂	%		
Bicarbonato	mEq/l		

Base Excess			
Lactato	mg/dl		
Laboratório			
Ht	%		
Hb	g/dl		
RNI			
R			
Troponina I	ng/ml		
CPK	U/l		
CKMB	U/l		
BNP	pg/dl		
Plaquetas	/mm ³		
Leucócitos	/mm ³		
Creatinina	mg/dl		
Uréia	mg/dl		
Complemento – Função Renal até 5º dia pós-operatório			
		PO4 (T6)	PO5 (T7)
Creatinina	mg/dl		
Uréia	mg/dl		
Diurese 24 horas	ml		

Anexo E – Escores

E.1 – RACHS –1 - Escore de Risco Cirúrgico

CATEGORIA DE RISCO 1

- Operação para comunicação interatrial (incluindo os tipos *ostium secundum*, seio venoso e forame oval)
- Aortopexia
- Operação para persistência de canal arterial (idade > 30 dias)
- Operação de coarctação de aorta (idade > 30 dias)
- Operação para drenagem anômala parcial de veias pulmonares

CATEGORIA DE RISCO 2

- Valvoplastia ou valvotomia aórtica (idade > 30 dias)
- Ressecção de estenose subaórtica
- Valvoplastia ou valvotomia pulmonar
- Infundibulecomia de ventrículo direito
- Ampliação do trato de saída pulmonar
- Correção de fístula coronária
- Operação de comunicação interatrial e interventricular
- Operação de comunicação interatrial tipo *ostium primum*
- Operação de comunicação interventricular
- Operação de comunicação interventricular e valvotomia ou ressecção infundibular pulmonar
- Operação de comunicação interventricular e remoção de bandagem de artéria pulmonar
- Correção de defeito septal inespecífico
- Correção total de tetralogia de Fallot
- Operação de drenagem anômala total de veias pulmonares (idade > 30 dias)
- Operação de Glenn
- Operação de anel vascular
- Operação de janela aorto-pulmonar
- Operação de coarctação de aorta (idade > 30 dias)
- Operação de estenose de artéria pulmonar
- Transecção de artéria pulmonar
- Fechamento de átrio comum
- Correção de shunt entre ventrículo esquerdo e átrio direito

CATEGORIA DE RISCO 3

- Troca de valva aórtica
- Procedimento de Ross
- Ampliação da via de saída do ventrículo esquerdo com “patch”
- Ventriculomiotomia
- Aortoplastia
- Valvotomia ou valvoplastia mitral
- Troca de valva mitral
- Valvectomia tricúspide
- Valvotomia ou valvoplastia tricúspide
- Reposicionamento de valva tricúspide na anomalia de Ebstein (idade > 30 dias)
- Correção de artéria coronária anômala sem túnel intrapulmonar

- Correção de artéria coronária anômala com túnel intrapulmonar
- Fechamento de valva semilunar aórtica ou pulmonar
- Conduto do ventrículo direito para artéria pulmonar
- Conduto do ventrículo esquerdo para artéria pulmonar
- Correção de dupla via de saída de ventrículo direito com ou sem correção de obstrução em ventrículo direito
- Procedimento de Fontan
- Correção de defeito do septo atrioventricular total ou transicional com ou sem troca de valva atrioventricular
- Bandagem de artéria pulmonar
- Correção de tetralogia de Fallot com atresia pulmonar
- Correção de cor triatriatum
- Anastomose sistêmico-pulmonar
- Operação de Jatene
- Operação de inversão atrial
- Reimplante de artéria pulmonar anômala
- Anuloplastia
- Operação de coarctação de aorta associada ao fechamento de comunicação interventricular
- Excisão de tumor cardíaco

CATEGORIA DE RISCO 4

- Valvotomia ou valvoplastia aórtica (idade < 30 dias)
- Procedimento de Konno
- Operação de aumento de defeito do septo ventricular em ventrículo único complexo
- Operação de drenagem anômala total de veias pulmonares (idade < 30 dias)
- Septectomia atrial
- Operação de Rastelli
- Operação de inversão atrial com fechamento de defeito septal ventricular
- Operação de inversão atrial com correção de estenose subpulmonar
- Operação de Jatene com remoção de bandagem arterial pulmonar
- Operação de Jatene com fechamento de defeito do septo interventricular
- Operação de Jatene com correção de estenose subpulmonar
- Correção de truncus arteriosus
- Correção de interrupção ou hipoplasia de arco aórtico sem correção de defeito de septo interventricular
- Correção de interrupção ou hipoplasia de arco aórtico com correção de defeito de septo interventricular
- Correção de arco transverso
- Unifocalização para tetralogia de Fallot e atresia pulmonar
- Operação de inversão atrial associada a operação de Jatene (“double switch”)

CATEGORIA DE RISCO 5

- Reposicionamento de valva tricúspide para anomalia de Ebstein em recém-nascido (< 30 dias)
- Operação de truncus arteriosus e interrupção de arco aórtico

CATEGORIA DE RISCO 6

- Estágio 1 da cirurgia de Norwood
- Estágio 1 de cirurgias para correção de condições não hipoplásicas da síndrome de

- coração esquerdo
- Operação de Damus-Kaye-Stansel

D.2 – Pediatric RIFLE Score

<i>Pediatric RIFLE Score</i> ^{53,55}		
	Clearance de Creatinina Estimado (eCCI)*	Débito urinário
R – Risk	Redução de 25%	<0,5 ml/kg/h por 8 horas
I – Injury	Redução de 50%	<0,5 ml/kg/h por 16 horas
F - Failure	Redução de 75% ou eCCI < 1,73 ml/min/1,73m ²	<0,3 ml/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas.
L - Loss	Permanência do estágio “Failure” por mais de 4 semanas.	
E – End Stage	Permanência do estágio “Failure” por mais de 3 meses.	

*eCCI calculado pela fórmula de Schwartz⁶⁷⁻⁶⁹

$$eCCI = (K \times \text{Altura em cm}) / Cr \text{ sérica em mg/dl}$$

K = 0,33 (crianças prematuras com menos de 1 ano)

K = 0,45 (crianças nascidas a termo e com idade até 1 ano)

K = 0,55 (meninas maiores que 1 ano e meninos com idade entre 1 ano e 12 anos incompletos)

K = 0,7 (meninos entre 12 e 18 anos)

9 REFERÊNCIAS

1. Nordén I. The Influence of Anaesthetics on Systemic Vascular Resistance During Cardiopulmonary Bypass. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 1974 Jan 12;8(2):81–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14017437409130738>
2. Nigro Neto C, Tardelli MA, Paulista PHD. Uso de anestésicos halogenados na circulação extracorpórea. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(3):350–5.
3. Freedman BM, Hamm DP, Everson CT, Wechsler AS, Christian CM. Enflurane enhances postischemic functional recovery in the isolated rat heart. *Anesthesiology*. 1985;62(1):29–33.
4. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari M, Maselli D, et al. Cardiac protection by volatile anaesthetics. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2007;24(4):323–31. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0003643-200704000-00004%5Cnpapers2://publication/doi/10.1017/S0265021506001931>
5. Eger 2nd EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 1994;80(4):906–22.
6. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* [Internet]. 1993;87(3):893–9. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.87.3.893>
7. De Hert SG. Cardioprotection with volatile anesthetics: Clinical relevance. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2004.
8. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. *Br J Anaesth*.

- 2006;97(2):127–36.
9. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2002;39(9):1518–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01789-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01789-8)
 10. Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, von Segesser LK, Pasch T, et al. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2005;
 11. Landoni G, Greco T, Biondi-Zoccai G, Neto CN, Febres D, Pinaudi M, et al. Anaesthetic drugs and survival: A bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2013;111(6):886–96.
 12. Malhotra P, Mychaskiw G, Rai A. Desflurane Versus Opioid Anesthesia for Cardiac Shunt Procedures in Infants With Cyanotic Congenital Heart Disease. *Anesthesiol Pain Med* [Internet]. 2013;3(1):191–7. Available from: http://www.anesthpain.com/?page=article&article_id=9511
 13. Singh P, Chauhan S, Jain G, Talwar S, Makhija N, Kiran U. Comparison of Cardioprotective Effects of Volatile Anesthetics in Children Undergoing Ventricular Septal Defect Closure. *World J Pediatr Congenit Hear Surg*. 2013;4(1):24–9.
 14. Plaschke K, Weiskircher A, Benner L, Klein B, Loukanov T, Gorenflo M, et al. Depth of anesthesia by Narcotrend® and postoperative characteristics in children undergoing cardiac surgery under extracorporeal circulation: a

- retrospective comparison of two anesthetic regimens. *Perfus (United Kingdom)*. 2020;
15. JA, DiNardo Z DA. Anesthesia for congenital heart disease. In: *Anesthesia for Cardiac Surgery*. 3 ed. Oxford, UK; 2008. p. 167–251.
 16. Baum VC, Palmisano BW. The immature heart and anesthesia. *Anesthesiology* [Internet]. 1997 Dec;87(6):1529–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9416738>
 17. Hines MH. Neonatal cardiovascular physiology. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2013 Nov;22(4):174–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331090>
 18. Friedman WF. The intrinsic physiologic properties of the developing heart. *Prog Cardiovasc Dis*. 1972;15(1):87–111.
 19. Boucek RJ, Citak M, Graham TP, Artman M. POSTNATAL DEVELOPMENT OF CALCIUM (Ca) RELEASE FROM CARDIAC SARCOPLASMIC RETICULUM(SR). *Pediatr Res* [Internet]. 1984 Apr;18:119A-119A. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1203/00006450-198404001-00159>
 20. Davies LK. Cardiopulmonary bypass in infants and children: How is it different? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999;13(3):330–45.
 21. Dönmez A, Yurdakök O. Cardiopulmonary bypass in infants. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2014;28(3):778–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2013.12.024>
 22. Bolling SF, Olszanski DA, Bove EL, Childs KF. Enhanced myocardial protection during global ischemia with 5'-nucleotidase inhibitors. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 1992 Jan;103(1):73–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728717>
23. Freiermuth D, Mets B, Bolliger D, Reuthebuch O, Doebele T, Scholz M, et al. Sevoflurane and Isoflurane—Pharmacokinetics, Hemodynamic Stability, and Cardioprotective Effects During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2016;30(6):1494–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2016.07.011>
 24. Landoni G, Biondi-Zoccai GGL, Zangrillo A, Bignami E, D’Avolio S, Marchetti C, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2007 Aug;21(4):502–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678775>
 25. Li F, Yuan Y. Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2015;15(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-015-0107-8>
 26. Benstoem C, Stoppe C, Liakopoulos OJ, Ney J, Hasenclever D, Meybohm P, et al. Remote ischaemic preconditioning for coronary artery bypass grafting (with or without valve surgery). *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2017;5:CD011719. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28475274>
 27. de Ruijter W, Musters RJP, Boer C, Stienen GJM, Simonides WS, de Lange JJ. The cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K(+)(ATP) channels, and the production of reactive oxygen species. *Anesth Analg* [Internet]. 2003 Nov;97(5):1370–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570654>

28. Swyers T, Redford D, Larson DF. Volatile anesthetic-induced preconditioning. *Perfus (United Kingdom)*. 2014;29(1):10–5.
29. Landoni G, Fochi O, Torri G. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a review. *Curr Vasc Pharmacol [Internet]*. 2008 Apr;6(2):108–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18393912>
30. Sedlic F, Pravdic D, Ljubkovic M, Marinovic J, Stadnicka A, Bosnjak ZJ. Differences in production of reactive oxygen species and mitochondrial uncoupling as events in the preconditioning signaling cascade between desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg [Internet]*. 2009 Aug;109(2):405–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608810>
31. De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonni R, et al. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009;64(9):953–60.
32. Qian B, Yang Y, Yao Y, Liao Y, Lin Y. Upregulation of vascular endothelial growth factor receptor-1 contributes to sevoflurane preconditioning-mediated cardioprotection. *Drug Des Devel Ther [Internet]*. 2018;12:769–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29670333>
33. Rodríguez-González R, Baluja A, Veiras Del Río S, Rodríguez A, Rodríguez J, Taboada M, et al. Effects of sevoflurane postconditioning on cell death, inflammation and TLR expression in human endothelial cells exposed to LPS. *J Transl Med*. 2013;11(1):1–8.
34. Li J, Liu P, Li H, Wang Y, Chen Y, Qi R, et al. Sevoflurane Preconditioning Prevents Septic Myocardial Dysfunction in Lipopolysaccharide-Challenged Mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74(5):462–73.

35. Mo L, Hong S, Li Y, Hu Z, Han B, Wei Z, et al. Sevoflurane inhibited inflammatory response induced by TNF- α in human trophoblastic cells through p38MAPK signaling pathway. *J Recept Signal Transduct Res* [Internet]. 2020 Feb 18;18:1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32069432>
36. Nader ND, Li CM, Khadra WZ, Reedy R, Panos AL. Anesthetic myocardial protection with sevoflurane. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(3):269–74.
37. Heindl B, Reichle FM, Zahler S, Conzen PF, Becker BF. Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. *Anesthesiology* [Internet]. 1999 Aug;91(2):521–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10443616>
38. Schmid E, Krajewski S, Bachmann D, Kurz J, Wendel HP, Rosenberger P, et al. The volatile anesthetic sevoflurane inhibits activation of neutrophil granulocytes during simulated extracorporeal circulation. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2012;14(2):202–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2012.07.009>
39. Novalija E, Fujita S, Kampine JP, Stowe DF. Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary flow and nitric oxide release in isolated hearts. *Anesthesiology* [Internet]. 1999 Sep;91(3):701–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485782>
40. Guerrero-Orriach JL, Belmonte JJE, Fernandez AR, Aliaga MR, Navarro MR, Mañas JC. Cardioprotection with halogenated gases: How does it occur? Vol. 11, *Drug Design, Development and Therapy*. 2017. p. 837–49.
41. Farah CS, Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle

- contraction. *FASEB J* [Internet]. 1995 Jun;9(9):755–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7601340>
42. Musso P, Cox I, Vidano E, Zambon D, Panteghini M. Cardiac troponin elevations in chronic renal failure: Prevalence and clinical significance. *Clin Biochem*. 1999;32(2):125–30.
 43. Su JA, Kumar SR, Mahmoud H, Bowdish ME, Toubat O, Wood JC, et al. Postoperative Serum Troponin Trends in Infants Undergoing Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2019;31(2):244–51. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.08.010>
 44. Immer FF, Stocker F, Seiler AM, Pfammatter JP, Bachmann D, Printzen G, et al. Troponin-I for prediction of early postoperative course after pediatric cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1999;33(6):1719–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00061-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00061-3)
 45. Bottio T, Vida V, Padalino M, Gerosa G, Stellin G. Early and long-term prognostic value of Troponin-I after cardiac surgery in newborns and children. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2006;30(2):250–5.
 46. Momeni M, Poncelet A, Rubay J, Matta A, Veevaete L, Detaille T, et al. Does Postoperative Cardiac Troponin-I Have Any Prognostic Value in Predicting Midterm Mortality After Congenital Cardiac Surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2017;31(1):122–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2016.02.018>
 47. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A, Aletti G, et al. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2006

- Aug;20(4):477–83. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16884976>
48. Landoni G, Greco T, Biondi-Zoccai G, Neto CN, Febres D, Pintaudi M, et al. Anaesthetic drugs and survival: A bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth* [Internet]. 2013;111(6):886–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aet231>
49. Xia Z, Godin D V, Chang TKH, Ansley DM. Dose-dependent protection of cardiac function by propofol during ischemia and early reperfusion in rats: effects on 15-F2t-isoprostane formation. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2003 Jan;81(1):14–21. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12665253>
50. Bettex DA, Wanner PM, Bosshart M, Balmer C, Knirsch W, Dave H, et al. Role of sevoflurane in organ protection during cardiac surgery in children: A randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20(2):157–65.
51. Xiong H, Liu Y, Shu D, Zhang S, Qian X, Duan W, et al. Effects of Sevoflurane Inhalation During Cardiopulmonary Bypass on Pediatric Patients. *ASAIO J* [Internet]. 2016;62(1):63–8. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0002480-201601000-00012>
52. Tóth R, Breuer T, Cserép Z, Lex D, Fazekas L, Sápi E, et al. Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2012;93(6):1984–91. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.10.046>
53. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71(10):1028–35.
 54. Ricci Z, Di Nardo M, Iacoella C, Netto R, Picca S, Cogo P. Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: A single-center prospective observational study. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(6):1404–8.
 55. Zappitelli M, Bernier P-L, Saczkowski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int* [Internet]. 2009;76(8):885–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815540672>
 56. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* [Internet]. 2015;87(1):62–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.328>
 57. Massé L, Antonacci M. Low cardiac output syndrome: Identification and management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2005;17(4):375–83.
 58. Jacobs ML, Jacobs JP, Hill KD, Hornik C, O'Brien SM, Pasquali SK, et al. The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database: 2017 Update on Research. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2017 Sep;104(3):731–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28760477>
 59. De Hert SG, Van Der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing

- coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology*. 2004;101(2):299–310.
60. Malagon I, Hogenbirk K, van Pelt J, Hazekamp MG, Bovill JG. Effect of three different anaesthetic agents on the postoperative production of cardiac troponin T in paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* [Internet]. 2005 Jun;94(6):805–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15833779>
61. Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017 Jul 4;167(1):40. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M17-0046>
62. De Hert S, Moerman A. Myocardial injury and protection related to cardiopulmonary bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2015;29(2):137–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2015.03.002>
63. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* [Internet]. 2002 Jul;97(1):42–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131102>
64. Taggart DP, Hadjinikolas L, Hooper J, Albert J, Kemp M, Hue D, et al. Effects of age and ischemic times on biochemical evidence of myocardial injury after pediatric cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 1997 Apr;113(4):728–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9104982>
65. Taggart DP, Hadjinikolas L, Wong K, Yap J, Hooper J, Kemp M, et al.

- Vulnerability of paediatric myocardium to cardiac surgery. *Heart*. 1996;76(3):214–7.
66. Whiting D, Yuki K, DiNardo JA. Cardiopulmonary bypass in the pediatric population. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2015;29(2):241–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2015.03.006>
67. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 1987 Jun;34(3):571–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588043>
68. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* [Internet]. 1984 Jun;104(6):849–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6726515>
69. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* [Internet]. 1985 Mar;106(3):522–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3973793>