

DANIELA CALDERARO

**Análise funcional do endotélio no
perioperatório de operações vasculares**

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

Área de concentração: Emergências Clínicas

Orientadora: Dra. Maristela Camargo Monachini

São Paulo

2008

DANIELA CALDERARO

**Análise funcional do endotélio no
perioperatório de operações vasculares**

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

**Área de concentração: Emergências Clínicas
Orientadora: Dra. Maristela Camargo Monachini**

**São Paulo
2008**



Dedicatória

*À Unidade de Medicina Interdisciplinar
em Cardiologia do InCor, onde tenho
queridos amigos, grandes desafios e
aprendizado constante.*



Agradecimentos

Aos **meus pacientes**, em especial àqueles que participaram desta tese, por terem depositado em mim tanta confiança, respeito e carinho.

À minha orientadora, **Maristela Camargo Monachini**, que estreou comigo mais uma atividade em sua já complexa carreira, possibilitando hoje concluir este projeto tão importante para nós.

À minha amada mãe, **Celisa Calderaro**, que sempre confiou incondicionalmente em mim, me apoiou e incentivou meus planos profissionais. Espero ser merecedora de pelo menos parte do orgulho que ela tem de mim.

Ao meu querido pai, **Domingos Calderaro**, eternamente presente em meu pensamento e em minhas atitudes, me fazendo sentir saudades, mas sobretudo felicidade, por ter nele referência ética, moral, profissional, de amizade e de amor.

Ao meu querido irmão, **Marcelo Calderaro**, cujas ponderadas “pegadas” me guiaram através de vários caminhos, entre eles o da Medicina, facilitando minha jornada.

Ao **Alessandro Wasum Mariani**, amor da minha vida, que além de me fazer uma pessoa mais feliz, me inspira vários planos, entre eles o de continuar sempre me dedicando aos pacientes com o melhor que puder oferecer, como ele faz.

Ao meu co-orientador, **Bruno Caramelli**, amigo, professor e chefe da Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia, com quem aprendo diariamente a importância da boa formação acadêmica e científica, e principalmente a importância de ser sempre fiel a princípios e ideais.

Aos meus preciosos amigos e também colegas na Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia, **Adriana Feio Pastana, André Coelho Marques, Carolina Letícia Zilli Vieira, Danielle Menosi Gualandro e Pai Ching Yu**, por toda dedicação e competência que tornaram possível finalizar este trabalho.

Aos amigos e colegas de pós-graduação **Dimas Tadahiro Ikeoka, Enéas Martins de Oliveira Lima, Isabela Giuliano, Luciana Savoy Fornari**, pelo exemplo de determinação e excelência.

À querida **Marisa Góes**, enfermeira da Unidade Clínica de Aterosclerose, pela amizade e competência, fundamentais para conclusão deste estudo.

À **Dra. Silvia Corral de Area Leão Souza**, cuja colaboração para a análise dos dados ultrapassou as questões bioestatísticas.

À **Dra. Silmara Regina Coimbra** e à **Dra Fernanda Marciano Consolim Colombo**, que contribuíram muito para este estudo, sendo constantes referências para questões relacionadas ao exame de função endotelial.

Ao **Dr Lazlo Molnar**, pelos ensinamentos sobre ultrassonografia vascular.

A todos os médicos da Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas, em especial aos médicos residentes, por cuidarem com dedicação e competência dos nossos pacientes.

À equipe de enfermagem da enfermaria de Cirurgia Vascular, pela cooperação sem a qual seria impossível operacionalizar este estudo.

À toda equipe médica da Unidade de Terapia Intensiva da Anestesiologia, em especial ao **Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson**, que cuidadosamente acompanhou a maioria dos nossos pacientes em seus momentos críticos.

Ao **Prof. Dr. Milton de Arruda Martins**, ao **Dr. Heraldo Possolo de Souza** e ao **Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho**, pelos comentários e sugestões que me fizeram no exame de Qualificação.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	2
Disfunção endotelial	9
Diátese inflamatória sistêmica	14
2. OBJETIVOS	19
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
Casuística	21
Método	22
a. No período pré-operatório	22
b. Durante a internação hospitalar	26
c. Após a alta hospitalar	27
Definição de eventos cardiovasculares perioperatórios	27
Estatística	28
4. RESULTADOS	31
Eventos	31
Características demográficas	32
Ultrassom-Doppler de artéria braquial pré-operatório	39
Ultrassom-Doppler de artéria braquial pós-operatório	42
Proteína C-reativa ultra-sensível pré-operatória	46
Proteína C-reativa ultra-sensível pós-operatória	47
5. DISCUSSÃO	49
A. Eventos	49
B. Predição de eventos pela avaliação perioperatória tradicional	52
C. Variáveis perioperatórias evolutivas	52
D. Função endotelial	60
E. Diátese inflamatória	62
F. Função microvascular	64
G. Perspectivas futuras	67
6. CONCLUSÕES	69
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

APÊNDICE

Lista de Abreviaturas

AAS	ácido acetilsalicílico
ACC	American College of Cardiology
ACP	American College of Physicians
AHA	American Heart Association
AVC	acidente vascular cerebral
CKMB	creatino-quinase, fração MB
Cols	colaboradores
Cr	creatinina
CV	cardiovascular
Diam	diâmetro
DMF	dilatação mediada pelo fluxo
Et cols	e outros colaboradores
H+	íon de hidrogênio
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	lipoproteínas de alta densidade
HIV	vírus da imunodeficiência humana adquirida
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	intervalo de confiança
ICAM	molécula de adesão intercelular
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
ICO	insuficiência coronária
IECA	inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IIQ	intervalo inter-quartil
InCor	Instituto do Coração
IRA	insuficiência renal aguda
LDL	lipoproteínas de baixa densidade
l-NMMA	N-monometil-L-arginina
NO	óxido nítrico
NOS	óxido nítrico sintase

NOSe	óxido nítrico sintase endotelial
OR	Odds Ratio: razão de chances
PCR	proteína C reativa
PCR-us	proteína C reativa ultra-sensível
PO	pós-operatório
RNA	ácido ribonucléico
ROC	receiver operator characteristic curve
SPSS	statistical package for the social sciences
USP	Universidade de São Paulo
V HR	pico da velocidade do fluxo sanguíneo na hiperemia reativa
V*	viscosidade sanguínea
VCAM	molécula de adesão vascular

Lista de Símbolos

cm/s	centímetro por segundo
hs	horas
log	logaritmo
MET	unidade metabólica: equivale ao consumo de oxigênio de 3,5 mL.kg- 1.min-1
mg	miligramas
mg/dL	miligramas por decilitro
MHZ	megahertz
min	minutos
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
° C	graus centígrados
±	mais ou menos
>	maior que
<	menor que

Lista de Acrônimos

CARP	Coronary Artery Revascularization Prophylaxis
DECREASE	Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo
DREAM	Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management
EMAPO	Estudo Multicentrico de Avaliação Perioperatória
EVAR	Endovascular Aneurysm Repair



Resumo

CALDERARO, D. *Análise funcional do endotélio no perioperatório de operações vasculares* (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

Apesar dos grandes avanços na medicina perioperatória, as operações vasculares ainda estão associadas a elevada morbi-mortalidade. A fisiopatologia dos eventos perioperatórios é complexa, envolvendo a instabilização de placas ateroscleróticas, o que não é contemplado nos algoritmos para estratificação de risco cardíaco perioperatório. Acreditamos que a identificação de características relacionadas à instabilização de placas incipientes, como alterações na reatividade vascular e maior atividade inflamatória, pode melhorar a acurácia da estimativa de risco e a análise do comportamento perioperatório destas características pode elucidar importantes mecanismos fisiopatológicos. Estudamos 100 pacientes com indicação de operação vascular e aferimos por meio de ultrassom-Doppler de artéria braquial, a hiperemia reativa (HR), marcador de função microvascular, e a dilatação mediada pelo fluxo (DMF), marcador de função endotelial, antes e após a operação. Analisamos também os níveis de proteína-C reativa ultra-sensível (PCR-us). A operação foi realizada em 96 pacientes e 27 deles apresentaram algum evento até o 30º dia pós-operatório: 4 óbitos cardíacos, 5 infartos agudos do miocárdio, 2 acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, 2 elevações isoladas de troponina, 1 embolia de pulmão, 2 reoperações e 11 óbitos não cardíacos. Detectamos disfunção endotelial em 70% dos pacientes, mas não observamos nenhum padrão característico de comportamento perioperatório da DMF, ou associação significativa entre a mesma e os eventos. Observamos significativo aumento da PCR-us após a intervenção cirúrgica (0,5mg/dL x 3,01mg/dL, P=0,001), mas sem associação com eventos. Identificamos forte associação entre disfunção microvascular, representada pela menor velocidade de fluxo na artéria braquial durante a hiperemia reativa, e eventos: $81 \text{ cm/s} \pm 20$ x $95 \text{ cm/s} \pm 28$ (P= 0,02). Concluimos que a identificação de disfunção microvascular no pré-operatório pode estratificar o risco de complicações perioperatórias e que embora não tenhamos observado piora da vasodilatação mediada pelo fluxo, não podemos afastar que haja piora da função endotelial no perioperatório. O aumento de PCR-us denota grande diátese inflamatória, que pode estar relacionada à disfunção endotelial.



Summary

CALDERARO D. *Perioperative evaluation of endothelial function in patients undergoing vascular surgery*(thesis). São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008.

Despite great advances in perioperative care, major vascular surgeries are still related to high morbidity and mortality. The pathophysiology of perioperative cardiac events is complex and comprehends atherosclerotic plaque instability, which is not contemplated in the current algorithms for cardiac risk estimation. We hypothesized that the identification of characteristics related to predisposition for plaque instability, such as abnormalities in the vascular reactivity, is very promising and the characterization of this parameter's behavior in the perioperative setting contributes to the better understanding of event's pathophysiology. We prospectively studied a cohort of 100 patients, candidates for elective major vascular surgery and assessed, by Doppler ultrasound in the brachial artery, reactive hyperemia(RH), a marker of microvascular function, and flow mediated dilation(FMD), a marker of endothelial function, before and after surgery. We also obtained C-reactive protein–high sensitive assay (CRP-hs) before and after surgery. Ninety six patients were submitted to the planned vascular surgery and 27 patients had an event up to the 30^o postoperative day. We observed 4 cardiac deaths, 5 acute myocardial infarctions, 2 isolated troponin elevations, 2 ischemic strokes, 1 pulmonary embolism, 2 reoperations and 11 noncardiac deaths. Results: although there was no significant difference in the preoperative FMD between patients with and without events: $4.83\% \pm 6.81$ x $5.88\% \pm 6.00$ ($p= .457$), respectively, low RH response, measured as lower peak flow velocity in RH, was associated to events: $81 \text{ cm/s} \pm 20$ x $95 \text{ cm/s} \pm 28$ ($p=0,02$). There was no significant difference in the preoperative CRP-hs between groups (median: 0.51mg/dL (IQR 2.12) x 0.41mg/dL (IQR 0.59), $p= .234$). There was no significant difference between FMD before and after surgery but we detected an almost 6-fold increase in CRP-hs after surgery: 0.50mg/dL x 3.01mg/dL ($p< .001$), respectively. Our study demonstrated that microvascular dysfunction is closely related to perioperative events after major vascular surgery and is a better marker of perioperative risk than endothelial dysfunction, in specific conditions.



Introdução

1. Introdução

As operações vasculares arteriais estão associadas a alta morbi-mortalidade perioperatória, notadamente por complicações cardiovasculares. Identificar entre os vasculopatas aqueles com maior chance de complicações é um dos maiores desafios na medicina perioperatória, a despeito dos inquestionáveis avanços observados nesta área de interface multidisciplinar.

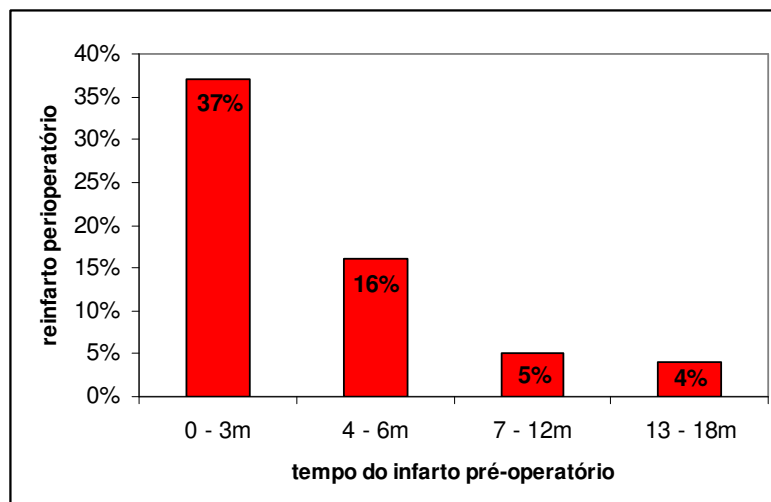
A fisiopatologia dos eventos cardiovasculares perioperatórios é complexa, o que se traduz em dificuldade na identificação pré-operatória de características clínicas que permitam estimá-los com grande acurácia.

Sabemos que fatores como anemia, hipoxemia, taquicardia, oscilações da pressão arterial e aumento do tônus simpático, praticamente inerentes às operações vasculares maiores, por si só seriam capazes de promover desbalanço entre a oferta e consumo de oxigênio pelo miocárdio. Tais fatores incidindo sobre uma população com alta prevalência de coronariopatia obstrutiva foram por muito tempo considerados suficientes para explicar os eventos no perioperatório vascular. Com base neste conceito fisiopatológico, foi planejada a maioria das estratégias de avaliação de risco cardiovascular perioperatório, buscando identificar, entre os pacientes candidatos a operações não cardíacas, aqueles com maior probabilidade de terem doença arterial coronária e a gravidade da mesma.

Há 50 anos, não se falava em algoritmos ou diretrizes de avaliação perioperatória, mas já chamavam atenção dos pesquisadores da época alguns fatores prognósticos relevantes, tais como idade e doença coronária progressiva. Datam das décadas de 50, 60 e 70 relatos de séries operatórias e propostas de minimizar o risco cirúrgico basicamente por aumentar o intervalo entre determinado evento cardíaco

(infarto ou descompensação de insuficiência cardíaca) e a intervenção proposta⁽¹⁻³⁾. Embora possa parecer obsoleto frente aos grandes avanços da cardiologia clínica e intervencionista desde as referidas décadas, muitos dos conceitos ainda são amplamente utilizados, como, por exemplo, atribuir-se a um paciente que teve diagnóstico de infarto há menos de 6 meses, maior risco para cirurgia não cardíaca⁽³⁾, sem ponderar qual estratificação de risco foi feita e qual o tratamento específico que o paciente recebeu. **Figura 1.**

Figura 1: Incidência de reinfarto no perioperatório de operação não cardíaca em pacientes com infarto prévio, em relação ao tempo decorrido do infarto.



Fonte: Adaptado dos dados de Tarhan S et cols.⁽³⁾

Foi na década de 70 que Goldman propôs o primeiro índice, para tornar a avaliação de risco cardíaco perioperatória mais objetiva⁽⁴⁾. Este índice foi posteriormente modificado por Detsky, que em 1986 atribuiu novos pesos para as mesmas variáveis, reformulando a estratificação original das 4 classes de risco para 3 classes⁽⁵⁾. Detsky validou um dos índices mais utilizados para cálculo de risco perioperatório: o índice de Detsky modificado, no qual se baseia o algoritmo de

avaliação perioperatória do American College of Physicians^(6,7). Conforme o algoritmo do American College of Physicians, os pacientes são estratificados como sendo de baixo risco (estimativa inferior a 3% de complicações cardiovasculares perioperatórias), risco intermediário (3 a 15%) ou de alto risco (estimativa superior a 15%). **Apêndice 1**

É na década de 90 que a relevância do tema se traduz na normatização de condutas em avaliação perioperatória para operações não cardíacas, por meio da publicação de diretrizes e algoritmos. Em 1996 é publicada a primeira normatização pelo American College of Cardiology / American Heart Association (já atualizada duas vezes: em 2002 e em 2007)^(8,9), seguida em 1997 pela normatização do American College of Physicians^(6,7). Finalmente em 2007 publicamos a primeira diretriz de avaliação perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁽¹⁰⁾.

O algoritmo do American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA)^(8,9) classifica as variáveis clínicas como preditoras de alto, intermediário ou de baixo risco perioperatório. Entre as de alto risco estão as síndromes coronárias instáveis, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) descompensada, arritmias malignas ou valvopatias importantes. Na presença de qualquer uma delas deve ser considerado cancelamento ou adiamento da intervenção cirúrgica até controle da cardiopatia. As variáveis de risco intermediário são: angina estável classes funcionais I e II (Canadian Cardiovascular Society), insuficiência cardíaca compensada, diabetes mellitus e insuficiência renal. Na presença de algumas destas variáveis, o paciente que tenha baixa capacidade funcional (<4METs) ou que será submetido a cirurgia de grande porte (risco inerente >5%) deve ser submetido a prova funcional. Finalmente, pacientes com preditores clínicos menores

(idade avançada, acidente vascular cerebral prévio, hipertensão, alteração do ritmo cardíaco) e pelo menos moderada capacidade funcional podem ser submetidos a operações sem avaliação adicional, com baixo risco estimado.

Outro interessante algoritmo, proposto por Lee e cols., propõem estratificação de risco perioperatório em 4 classes, de acordo com a presença das seguintes variáveis: cirurgia de alto risco intrínseco, história de insuficiência coronária crônica, história de insuficiência cardíaca congestiva, história de doença cerebro-vascular, insulino-terapia para controle de diabetes, e creatinina >2.0 mg/dL. São considerados classe I de risco: pacientes sem nenhuma destas variáveis; classe II de risco: presença de apenas uma destas variáveis, classe III de risco: presença de duas variáveis e classe IV: pacientes com 3 ou mais destas variáveis. Os autores observaram, em população de 2893 pacientes, incidência de complicações cardíacas perioperatórias em 0,5%, 1,3%, 4% e 9%, nos pacientes com classe I, II, III e IV, respectivamente⁽¹¹⁾.

A avaliação do impacto de cada uma das variáveis clínicas isoladamente e de algumas cirúrgicas, revela diferentes razões de chances para eventos cardiovasculares perioperatórios⁽¹²⁾. Esta informação é interessante, porém requer cautela na sua interpretação. Muitas destas variáveis são interdependentes, por exemplo: a baixa capacidade funcional pode ser secundária à insuficiência cardíaca e a insuficiência renal pode ser uma complicação de diabetes, sendo portanto mais interessante estimar o risco pelo cômputo geral, conforme os algoritmos, do que pela análise individualizada de cada uma das variáveis. **Tabela 1.**

Tabela 1: Impacto isolado das variáveis perioperatórias no risco cirúrgico.

Fator de risco	Razão de Chances (Intervalo de Confiança)
ICO estável	2,4 (1,3-4,2)
ICC compensada	1,9 (1,1-3,5)
Diabetes mellitus	3,0 (1,3-7,1)
Insuficiência Renal	3,0 (1,4-6,8)
Baixa capacidade funcional(<4METs) (<4 quarteirões ou 2 lances de escada)	1,8 (0,9-3,5)
Operação de alto risco	2,8 (1,6-4,9)

Fonte: Adaptado de Fleisher⁽¹²⁾

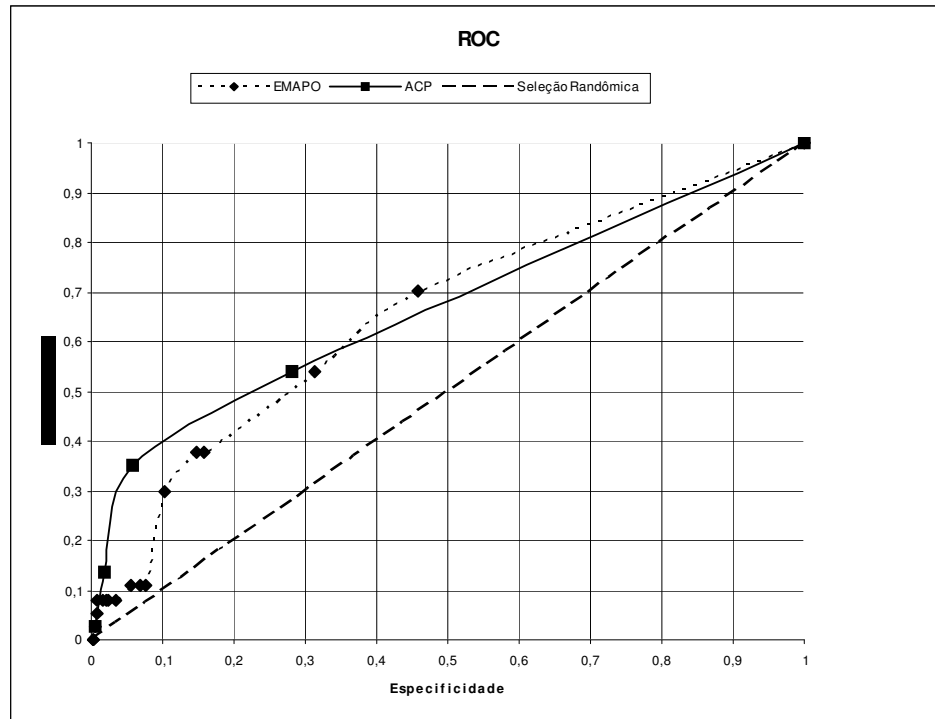
Análises comparativas entre os algoritmos disponíveis não mostram superioridade de um em relação aos demais, embora diferenças metodológicas existam. Ou seja, por mais que existam diferenças entre as variáveis aferidas e a importância a elas atribuída em cada um dos algoritmos, nenhum deles se mostra superior aos outros quando estatisticamente comparados⁽¹³⁻¹⁶⁾. Os algoritmos do American College of Physicians (ACP) e do AHA/ACC já foram validados na população brasileira^(13,15,17). A I Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a utilização sistemática de algoritmos de avaliação do risco perioperatório e sugere a utilização preferencial do algoritmo do ACP⁽¹⁰⁾.

Além das variáveis clínicas, existe um importante papel da variável de risco cardíaco perioperatório intrínseca ao procedimento cirúrgico, o que significa que o mesmo paciente pode ter indicação de diferentes estratégias de avaliação e controle do seu risco cirúrgico, de acordo com o procedimento proposto. Sabe-se que as operações vasculares arteriais são aquelas de maior risco, o que se deve primariamente ao fato de ser extremamente comum o substrato de doença arterial coronária nestes pacientes⁽¹⁸⁾, uma vez que a fisiopatologia da lesão coronária é a

mesma dos demais leitos arteriais: aterosclerose. Clássica série de estudo hemodinâmico coronário em 1000 pacientes candidatos a cirurgia vascular eletiva evidenciou que apenas 8% deles apresentavam coronárias angiograficamente normais⁽¹⁹⁾. Associa-se a isto o fato que, principalmente nos casos de insuficiência vascular periférica, grande parte dos pacientes são funcionalmente limitados em decorrência da claudicação de membros inferiores, perdendo-se a correlação entre ausência de sintomas de insuficiência cardíaca ou coronária e bom prognóstico. Cabe ainda lembrar que, com exceção de endarterectomia de carótida, o porte dos procedimentos vasculares arteriais é grande, o que já justificaria o alto risco intrínseco⁽¹⁰⁾.

Entretanto, a despeito dos algoritmos, ainda continuamos estimando o risco cardíaco perioperatório com acurácia aquém do ideal, como sugerido por Grandini e colaboradores, que avaliaram a acurácia de um novo algoritmo (EMAPO) e do algoritmo do American College of Physicians⁽¹³⁾ **Figura 2.** Existe portanto a necessidade de aprimoramento da acurácia da avaliação do risco cardíaco perioperatório, e é neste contexto que a identificação de novos fatores prognósticos ganha importância. Acreditamos que a compreensão mais completa da fisiopatologia dos eventos cardiovasculares perioperatórios que temos hoje em dia deve embasar pesquisas para identificação destes novos fatores e pesquisas para elucidação cada vez maior da fisiopatologia dos eventos cardíacos perioperatórios.

Figura 2: Avaliação da acurácia de 2 algoritmos de avaliação perioperatória na estimativa da incidência de eventos cardiovasculares perioperatórios.



Comparação entre 2 métodos por meio do cálculo da área sob a curva ROC. EMAPO = 0,653 e ACP = 0,664 $z = 0,17194777$. Como $z < 1,96$, as áreas são estatisticamente semelhantes conforme o nível de significância ($p=0,05$) e o poder do teste (80%) escolhidos⁽¹³⁾.

Admite-se atualmente que a instabilização primária de placas ateroscleróticas em coronárias seja tão importante na gênese dos eventos perioperatórios quanto os outros mecanismos dinâmicos que podem promover desbalanço entre oferta e consumo miocárdico de oxigênio. Dawood e cols. evidenciaram em estudo anatomopatológico que a prevalência dos achados compatíveis com instabilização de placa aterosclerótica (hemorragia na placa, ruptura da placa, trombose intra-luminal) foi semelhante nos pacientes que morreram de infarto perioperatório e naqueles que morreram de infarto espontâneo⁽²⁰⁾. Resultados preliminares de Gualandro e cols. corroboram esta explicação fisiopatológica; os autores relatam que não há diferença na prevalência de placas complexas e instáveis, quando comparadas as características

angiográficas das coronárias dos pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio no contexto perioperatório com aquelas observadas em pacientes com infarto espontâneo⁽²¹⁾. Desta maneira, acreditamos que além de ser importante identificar no pré-operatório informações relativas à presença e repercussão de obstruções coronárias fixas, é fundamental identificar os pacientes com propensão à instabilização de placas ateromatosas, que não necessariamente são preocupantes pelos seus graus de obstrução luminal. Entre os fatores que podemos relacionar à instabilização de placas, destacam-se a disfunção endotelial e a diátese inflamatória sistêmica.

Disfunção endotelial

Grande parte dos estudos sobre disfunção endotelial em outros contextos além do perioperatório, é motivada pela análise da epidemiologia dos fatores de risco para aterosclerose e do impacto prognóstico do controle dos mesmos. A latência existente entre a exposição aos fatores de risco e a ocorrência de eventos clínicos, que pode durar décadas, torna difícil a execução de pesquisas clínicas e a mensuração da efetividade das práticas de prevenção implementadas. Desta maneira, a comprovada relação existente entre disfunção endotelial e os clássicos fatores de risco para aterosclerose, tais como dislipidemia⁽²²⁻²⁴⁾ e hipertensão^(25,26), bem como a implicação prognóstica da disfunção endotelial em pacientes sabidamente coronariopatas⁽²⁷⁻³⁰⁾, naqueles pacientes portadores de insuficiência vascular periférica⁽³¹⁻³³⁾ e até mesmo naqueles com coronárias angiograficamente normais⁽³⁴⁾ faz a avaliação da função endotelial um tentador campo de pesquisa a ser explorado⁽³⁵⁻⁴¹⁾.

Quanto à técnica para avaliação da função endotelial, a análise não invasiva com ultra-som de alta resolução da dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial,

vem sendo amplamente utilizada. Além da enorme vantagem de ser um método não invasivo, esta técnica apresenta boa correlação com as medidas invasivas de função endotelial no leito coronário⁽⁴²⁾ e apresenta boa reprodutibilidade. O racional fisiopatológico desta metodologia é bastante interessante. A hiperemia reativa ocorre quando após um período curto de isquemia por oclusão de uma artéria ocorre vasodilatação periférica. Conseqüentemente ocorre aumento do fluxo sanguíneo e do “*shear stress*” na parede arterial, que resulta em última instância na hiperpolarização do endotélio e aumento da entrada de cálcio na célula. O aumento do cálcio intracelular ativa a óxido nítrico sintase endotelial (NOS_e), que libera óxido nítrico (NO) e leva ao relaxamento do músculo liso subjacente, resultando em aumento do diâmetro arterial. Portanto, este mecanismo de dilatação arterial mediada por fluxo é dependente de NO e da integridade funcional do endotélio. O uso de vasodilatadores independentes do endotélio, como os nitratos, permite comparativamente comprovar que a diminuição da dilatação arterial mediada pelo fluxo ocorre devido à disfunção endotelial, e não por disfunção do músculo liso vascular.

Mantendo o mesmo conceito de avaliação não invasiva da integridade funcional do endotélio, a avaliação bioquímica dos marcadores de disfunção endotelial constitui também interessante e reprodutível método^(43,44).

A expressão bioquímica da disfunção endotelial pode ser a mais variada possível, reflexo da polivalência do endotélio, que com suas atividades endócrinas e parácrinas, expressa marcadores de coagulabilidade (inibidor do plasminogênio-PAI, fator de Von-Willebrand, fator tissular ativador do plasminogênio), substâncias que interferem no tônus vascular (prostaciclina, óxido nítrico, endotelina) e moléculas de adesão, relacionadas às respostas inflamatória e imune sistêmicas (ICAM,

VCAM, integrinas, selectinas), além de fatores de crescimento relacionados ao endotélio (fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento vascular)⁽⁴⁵⁾.

Especificamente no contexto perioperatório, Gokce e cols. demonstraram em pacientes com evidência de disfunção endotelial no pré-operatório de intervenções vasculares maior incidência de eventos cardiovasculares perioperatórios (até 30 dias)⁽⁴⁶⁾. Foram avaliados 187 pacientes em programação eletiva de operação vascular (correção de aneurisma de aorta torácica ou abdominal, endarterectomia de carótida, revascularização periférica dos membros inferiores e amputações), sem histórico de descompensação cardíaca (isquêmica, arritmica ou congestiva) ou evento cerebrovascular no último mês. Todos eles foram submetidos ao estudo da função endotelial por meio da determinação da resposta da artéria braquial ao aumento de fluxo por hiperemia reativa.

Quarenta e cinco pacientes apresentaram eventos cardiovasculares até o 30º dia pós-operatório, sendo 3 deles óbitos de causa cardíaca, 12 infartos agudos do miocárdio, 1 episódio de angina instável, 1 fibrilação ventricular secundária à isquemia miocárdica, 3 acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e 25 casos de elevação isolada de troponina I. Além disso, 2 pacientes morreram por causas não cardíacas.

Os autores demonstraram que os pacientes com eventos perioperatórios apresentavam taxas de vasodilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo (endotélio dependente) significativamente menor que os pacientes que não tiveram eventos (porcentagem de aumento do diâmetro arterial mediado pelo fluxo: $4,9\% \pm 3,1$ x $7,3\% \pm 5,0$; $P < 0,001$). Quando esta resposta era dividida em tercís, os autores observaram que pacientes que se encontravam no 3º tercíl, ou seja, vasodilatação da

artéria braquial acima de 8,1%, apresentavam maior probabilidade de sobrevida livre de eventos que os pacientes cuja resposta endotélio dependente encontrava-se nos 2 tercís inferiores⁽⁴⁶⁾.

Na análise multivariada, os autores evidenciaram que a disfunção endotelial (resposta vasodilatadora mediada pelo fluxo abaixo de 8,1%) foi um preditor independente de eventos perioperatórios (RR=3,7; IC= 1,6-9,3 e P=0,007). Foram ainda identificados como preditores independentes de eventos outras operações além de endarterectomia de carótida (RR 2,6; IC: 1,0-6,5; P=0,05), insuficiência renal crônica (RR:1,9; IC: 1,1-3,6; P=0,03) e idade avançada (RR=1,7; IC:1,3-2,3; P=0,001). Mesmo após excluir do cômputo de eventos as elevações isoladas de troponina I, o parâmetro de disfunção endotelial continuou a ser preditor independente de risco (RR 9,0; P=0,03)⁽⁴⁶⁾.

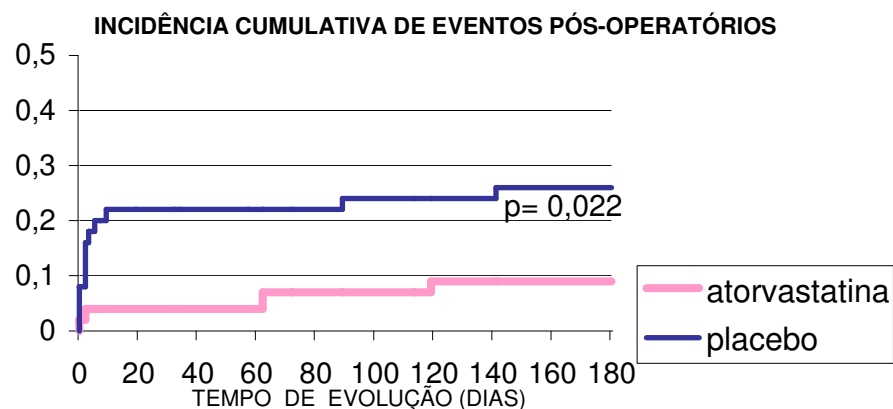
Embora estes achados sejam promissores para a prática de avaliação do risco cardíaco, algumas ressalvas devem ser feitas. Os autores não mostraram os resultados de provas funcionais de isquemia miocárdica, classicamente utilizadas nestas situações, nem as estimativas clínicas do risco, impossibilitando desta forma mensurarmos o quanto a análise de função endotelial pode acrescentar à avaliação clínica do risco cardíaco perioperatório.

Estes mesmos autores estenderam o período de observação desta população até em média 1,2 anos, mostrando que a disfunção endotelial pré-operatória foi preditora de eventos tardios (após 30 dias da operação), com risco relativo de 9,5 (IC: 2,3-40; P=0,002) para os pacientes com dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo nos 2 tercís inferiores (<8,1%) em relação a pacientes no tercil superior (>8,1%)⁽⁴⁷⁾. Mantiveram-se também preditores independentes de eventos a longo

prazo: idade avançada e cirurgia outra além de endarterectomia. O número absoluto de eventos após o 30º dia pós-operatório foi 15⁽⁴⁷⁾.

Estudando 98 pacientes submetidos eletivamente a intervenções vasculares, aleatorizados para tratamento com atorvastatina ou placebo no perioperatório, Durazzo e coautores observaram redução de 68% na incidência de eventos cardiovasculares perioperatórios (morte de causa cardíaca, IAM não fatal, angina instável, AVC e elevação isolada de troponina) com o uso das estatinas **Figura 3**. Tal efeito mostrou-se independente da magnitude da redução do nível de LDL-colesterol e de seu valor absoluto⁽⁴⁸⁾. Uma das mais prováveis explicações fisiopatológicas para esta proteção conferida pelas estatinas é interferência sobre a função endotelial, com diminuição da possibilidade de instabilização de placas ateroscleróticas.

Figura 3: Incidência de infarto agudo do miocárdio não fatal, angina instável, acidente vascular cerebral ou óbito por causa cardíaca ao longo de 3 meses de seguimento.



Fonte: Adaptado dos dados de Durazzo et cols⁽⁴⁸⁾.

Diátese inflamatória sistêmica

Marcadores sistêmicos de inflamação, tais como a IL-6 e a proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us)⁽⁴⁹⁾, são amplamente utilizados como marcadores de risco cardiovascular tanto em prevenção primária⁽⁵⁰⁾, quanto secundária. Apresentam associação com as provas morfológicas de função endotelial previamente mencionadas⁽⁵¹⁾.

Recentes evidências apontam que a PCR-us é um efector no processo aterosclerótico, e não apenas um marcador de maior risco⁽⁵²⁾. Ela atua desde a formação da placa aterosclerótica até a sua instabilização. Foi demonstrado *in-vitro* que células endoteliais incubadas na presença de PCR aumentaram a expressão de RNA mensageiro das metaloproteinases 1 e 10 e também estavam aumentadas as atividades destas metaloproteinases, que estão fortemente associadas a instabilização do ateroma⁽⁵²⁾. No mesmo trabalho, os autores demonstraram *in-vivo*, que pacientes com níveis elevados de PCR apresentavam níveis também elevados de metaloproteinases 1 e 10; verificaram ainda em estudo anatomopatológico, por meio de imunolocalização, concentração de PCR e de metaloproteinase-10 em placas de ateroma obtidas de amostras de endarterectomia de carótidas ou secções de artérias mamárias⁽⁵²⁾. Tal associação entre PCR e metaloproteinases, em diferentes instâncias, indica fortemente um mecanismo pelo qual a inflamação sistêmica pode promover a instabilização de placas incipientes.

Elisabetta Rossi e cols. avaliaram 51 pacientes portadores de insuficiência vascular periférica em programação eletiva de revascularização de membros inferiores (percutânea com “*stents*” ou cirúrgica), excluindo aqueles de maior risco cardíaco (disfunção ventricular importante, angina classes funcionais III e IV –

Canadian Cardiovascular Society) ou aqueles com cirurgias vasculares recentes, infecções, neoplasias ou inflamações sistêmicas. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente pelo escore de risco perioperatório de Eagle e submetidos à dosagem do nível sérico pré-operatório de proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us). O seguimento clínico foi feito a curto (30 dias pós-operatório) e longo prazos (até 2 anos). No primeiro mês de seguimento, 3 pacientes apresentaram eventos: um infarto agudo do miocárdio fatal e 2 anginas de esforço⁽⁵³⁾.

Os autores não encontraram associação significativa entre estes eventos e escores de Eagle ou níveis de PCR-us. Entretanto, completando-se a análise após 2 anos de seguimento clínico, houve 17 eventos maiores, tendo sido 11 infartos fatais, 6 infartos não fatais, além de mais 5 episódios de angina de esforço e 3 óbitos de causas não cardiovasculares. A análise univariada mostrou correlação significativa entre os infartos agudos do miocárdio (fatais e não fatais) e escore de Eagle (RR 9,2; IC: 1,1-77; $P < 0,03$) e entre estes eventos e níveis de PCR-us divididos em tercís (RR 2,7; IC 1,2-6,3; $P < 0,015$). Na análise multivariada apenas os níveis de PCR-us divididos em tercís mantiveram-se significativamente associados aos episódios de infarto fatais e não fatais a longo prazo (RR 2,3; IC: 0,9-5,7; $P < 0,05$)⁽⁵³⁾.

Além disso, estes autores não evidenciaram diferenças significativas dos níveis de PCR-us entre os diferentes estágios clínicos de insuficiência vascular periférica, sugerindo que este marcador de atividade inflamatória não traduz simplesmente a gravidade da doença vascular periférica ou a de isquemia de membros. A PCR-us é capaz de identificar uma diátese sistêmica, com implicações fisiopatológicas importantes nos fenômenos de instabilização coronária. Provavelmente os níveis elevados de PCR-us nesta população, sejam marcador

sistêmico de atividade inflamatória, representando bioquimicamente um dos fenótipos de expressão da disfunção endotelial, como demonstrado previamente por Fichtscherer⁽⁵¹⁾.

Desta maneira, acreditamos a intervenção cirúrgica expõe o paciente, de forma abrupta, a um aumento da trombogenicidade e da inflamação sistêmica e não apenas a um aumento do consumo miocárdico de oxigênio e diminuição da oferta por anemia. Portanto, se de um lado consideramos a intervenção cirúrgica como um teste de esforço em um paciente clinicamente estável, de outro lado podemos considerar a intervenção cirúrgica como um estímulo sistêmico para a instabilização de lesões coronárias ateroscleróticas incipientes, cujo grau de obstrução não seria necessariamente indicativo de maior risco. Tais fenômenos são fisiopatologicamente complementares e invariavelmente interdependentes na direção da ocorrência de complicações cardiovasculares no perioperatório.

Acreditamos que a avaliação da função endotelial e da diátese inflamatória no pré-operatório e evolutivamente no pós-operatório de pacientes submetidos a intervenções vasculares, além de trazer informações prognósticas a curto prazo, contribuindo na estratificação do risco cirúrgico, pode esclarecer mecanismos fisiopatológicos ainda pouco explorados, bem como ajudar a identificar neste contexto pacientes que merecem maior atenção e rigor nas práticas preventivas de controle de fatores de risco. Afinal, uma boa avaliação perioperatória deve ser considerada excelente oportunidade para a avaliação cardiológica irrestrita, possibilitando a implementação, a longo prazo, de efetivas práticas de prevenção primária e secundária contra a doença que é a maior causa de mortalidade mundial: a aterosclerose.



Objetivos

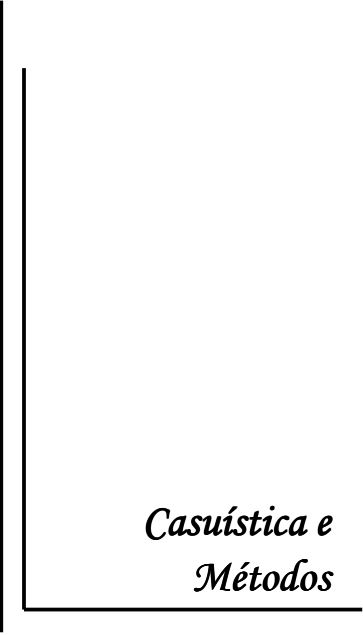
2. Objetivos

Primário

- Analisar o comportamento da função endotelial, medida pelo método de ultrassom-Doppler da artéria braquial após hiperemia reativa, e da proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us), no período perioperatório de operações vasculares;

Secundários

- Analisar a relação entre a função endotelial, as variáveis clínicas e laboratoriais classicamente aferidas na avaliação perioperatória, e a ocorrência de complicações (eventos combinados) nesta população;
- Analisar a acurácia da associação entre a avaliação da função endotelial e os escores clínicos de risco cardíaco na predição de eventos perioperatórios .



*Casuística e
Métodos*

3. Casuística e Métodos

Casuística

Crítérios de Inclusão e Tamanho Amostral

Optamos por restringir nossa população a pacientes em programação eletiva de grandes operações vasculares, excluindo as endarterectomias de carótidas e amputações. A população do estudo é constituída por 100 pacientes de ambos os sexos, de qualquer raça, com mais de 18 anos, com indicação cirúrgica eletiva por parte da equipe de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. A inclusão foi feita mediante termo de consentimento informado, aprovado pela Comissão de Ética do hospital, obtido após explicação sobre o conteúdo deste protocolo diretamente ao paciente ou ao seu responsável legal.

Crítérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentavam pelo menos uma das seguintes características:

- Infarto agudo do miocárdio ou angina instável nos últimos 3 meses.
- Acidente vascular cerebral nos últimos 3 meses.
- Angioplastia coronária ou cirurgia de revascularização miocárdica nos últimos 3 meses.
- Insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV, da New York Heart Association.
- Angina estável, classes funcionais III e IV, da Canadian Cardiovascular Society.
- Neoplasia com diagnóstico prévio, em atividade.

- Insuficiência renal crônica dialítica.
- Infecção pelo HIV 1 e 2.
- Estado atual de inflamação sistêmica, definido pela presença de: doenças do colágeno, politraumas, internação prolongada em unidade de terapia intensiva.
- Infecção atual ou nos últimos 3 meses que tenha necessitado antibioticoterapia sistêmica.
- Isquemia crítica de membro.
- Impossibilidade de planejamento eletivo da operação.
- Recusa do paciente em participar do estudo ou em assinar o termo de consentimento pós-informado.

Método

a. No período pré-operatório

Todos os pacientes foram encaminhados para nosso ambulatório pela equipe de cirurgia vascular do HCFMUSP já com a indicação da intervenção, para avaliação cardiológica perioperatória. Aqueles pacientes considerados elegíveis após análise dos critérios de inclusão e de exclusão foram submetidos então à estimativa clínica do risco cardíaco perioperatório com aplicação de 3 algoritmos: American College of Physicians^(6,7), American Heart Association/American College of Cardiology⁽⁸⁾ e Algoritmo simplificado de Lee⁽¹¹⁾.

Todos os pacientes foram submetidos a eletrocardiograma de repouso e cintilografia de perfusão miocárdica com estresse farmacológico por dipiridamol, adenosina ou dobutamina, além de análise bioquímica da função renal, glicemia de

jejum, perfil lipídico em jejum (HDL-colesterol, LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides), e hemograma completo.

A decisão da conduta cardiológica perioperatória, no que diz respeito à indicação de cineangiocoronariografia e procedimentos de revascularização miocárdica, esteve sempre embasada nos preceitos das diretrizes de avaliação perioperatória⁽⁸⁻¹⁰⁾. Da mesma maneira, a administração de fármacos tais como beta-bloqueadores, estatinas, anti-agregantes e vasodilatadores seguiu as recomendações destas diretrizes.

Uma vez optado por agendamento da operação vascular, a avaliação da função endotelial era feita com intervalo máximo de 30 dias entre o exame e a intervenção, com a metodologia a seguir descrita.

Avaliação da função endotelial

Análise morfológica por meio de ultrassom-Doppler de alta resolução da artéria braquial^(54,55). Os exames foram feitos no InCor, com aparelho Acuson (Siemens company), modelo *Sequoia*, equipado com transdutor linear de alta resolução vascular (7,5 MHz). O exame foi feito sempre com o paciente em repouso e jejum, sem fumar nas últimas 12hs, em posição supina desde 15 min antes do início até o final do exame. A temperatura ambiente era controlada, variando de 20° a 25° C. As medidas de fluxo sanguíneo e diâmetro da artéria braquial foram obtidas em repouso, durante hiperemia reativa, novamente em repouso e após nitrato. A artéria braquial examinada foi a do membro superior esquerdo em todos pacientes, exceto em um deles que fora previamente submetido a revascularização cirúrgica do

miocárdio com utilização da artéria radial esquerda como enxerto. É importante notar que não há relato na literatura de qual lado é o preferencial⁽⁵⁵⁾.

A artéria braquial acima da prega do cotovelo é medida em secção longitudinal. O Doppler deve ser posicionado a 60°, em relação ao centro do vaso, que é identificado por meio da imagem mais clara entre as paredes anterior e posterior do vaso. O aumento do fluxo se induz pela insuflação de um torniquete pneumático ao redor do braço até 250mmHg, por 5 minutos, seguido de desinsuflação do *cuff*. Após desinsuflar o *cuff*, os 5 primeiros fluxos devem ser monitorizados (hiperemia reativa) e o diâmetro da artéria deve ser aferido por um período de 15 a 120 segundos (resposta vascular fluxo-mediada). Outras medidas de diâmetro e fluxo são repetidas após 20 minutos de repouso, bem como após 3 e 5 minutos do uso do nitrato sublingual (5mg de dinitrato de isossorbida). Esta fase final não deve ser realizada em pacientes hipotensos ou com bradicardia clinicamente significativa.

As imagens utilizadas para medida do diâmetro da artéria braquial foram adquiridas no corte longitudinal com adequada visualização da luz. A análise da imagem foi realizada entre a média-adventícia da parede anterior até a posterior, por meio de *software* que permite medir um segmento da artéria e calcular o seu diâmetro médio, de forma automatizada⁽⁵⁶⁾. As imagens foram adquiridas em 6 ciclos cardíacos, coincidentes com a onda R do eletrocardiograma (final da diástole) e expressas em média. Os sinais de fluxo na artéria braquial foram gravados no início do exame (basal) e nos primeiros segundos após alívio do *cuff* pneumático, para identificar o pico de hiperemia reativa e a velocidade do fluxo sanguíneo na artéria braquial, na sístole a ele correspondente.

A dilatação mediada pelo fluxo(DMF) é expressa na porcentagem de mudança do diâmetro da artéria braquial após o estímulo em relação ao diâmetro basal, conforme a fórmula a seguir:

$$\% \text{ DMF} = \frac{(\text{diâmetro na hiperemia reativa} - \text{diâmetro basal}) \times 100}{\text{diâmetro basal}}$$

O valor da DMF que indica função endotelial íntegra é maior que 10% nas mulheres e maior que 8% nos homens.

Para a avaliação da resposta independente do endotélio, obtém-se novo valor basal do diâmetro e fluxo da artéria braquial, na mesma posição, após 20 minutos da hiperemia reativa, administrando-se então dinitrato de isossorbida, 5mg, via sublingual. Após 3 a 5 minutos, novamente era aferido diâmetro e fluxo permitindo cálculo da porcentagem de dilatação da artéria braquial. Considera-se normal, uma dilatação após nitrato acima de 10%.

Artérias com diâmetro basal maior que 5,0mm são propensas a menor resposta vasodilatadora após a hiperemia reativa, motivo pelo qual devem ser analisadas com cautela.

Análise da diátese inflamatória

Dosagem de proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us). Aferida pela técnica de imunonefelometria, sendo considerado limite de 0,11 mg/dl para avaliar risco de doença cardiovascular e limite de 0,50 mg/dl para avaliar processos inflamatórios e infecciosos.

b. Durante a internação hospitalar.

Os pacientes receberam visita cardiológica diária durante o período pós-operatório de internação no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, com controle clínico (exame físico e anamnese direcionadas para eventos cardiovasculares, como sinais e sintomas de congestão, baixo débito, angina ou alterações do ritmo cardíaco) e monitorização subsidiária especialmente nos 3 primeiros dias de recuperação cirúrgica. Na presença de sinais ou sintomas de isquemia miocárdica a conduta apropriada para estratificação do risco e tratamento específico foi em todos os casos definida pela equipe cardiológica em acordo com as equipes cirúrgica e da unidade de terapia intensiva pós-operatória, com base nas diretrizes de avaliação perioperatória⁽⁸⁻¹⁰⁾ e de tratamento de insuficiência coronária aguda e crônica^(57,58).

Eletrocardiograma de 12 derivações: realizado no pré-operatório (intervalo máximo 30 dias), no pós-operatório imediato (chegada do paciente na unidade de recuperação pós anestésica), nos 1º, 2º, 3º dias pós-operatórios e repetido em caso de mudança clínica.

Creatinofosfoquinase total e fração-MB: iniciada dosagem no pós-operatório imediato e seriada de 8/8 hs até o 3º dia pós-operatório. A dosagem era repetida no caso de mudança clínica ou de eletrocardiograma. A dosagem de creatinofosfoquinase total foi feita pelo método cinético automatizado e da fração MB quantitativa por eletroquimioluminescência, realizadas no laboratório central do HCFMUSP. Consideramos relevante pico de CKMB superior a 2 vezes o limite de normalidade (até 4,9 mg/mL) e representativo de mais de 5% da atividade de creatinofosfoquinase.

Troponina T: Foi dosada diariamente do pós-operatório imediato até o 3º dia pós-operatório e aferida por quimioluminescência (valor normal até 0,03 mg/ml).

Radiografia de tórax, incidência antero-posterior, no leito. Realizada no pós-operatório imediato, após extubação ou diariamente até a extubação.

Análises da função endotelial pelo ultrassom-Doppler braquial e da PCR-us: foram repetida entre o 7º e 30º dias de recuperação ou na alta hospitalar, se a mesma ocorreu após o 5º e antes do 7º dia pós-operatório. Foram utilizados os mesmos exames e metodologias aplicados para análise da função endotelial no período pré-operatório, anteriormente descritas.

c. Após a alta hospitalar

Os pacientes mantiveram seguimento clínico ambulatorial na Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do InCor, com consultas após 1 mês, 3 meses, 6 meses e após 1 ano da operação. Nestas consultas, avaliamos a presença de sintomas de insuficiência coronária e insuficiência cardíaca, palpitação e sintomas neurológicos.

Definição de eventos cardiovasculares perioperatórios

Eventos cardíacos: infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST, angina instável, edema agudo dos pulmões, choque cardiogênico, fibrilação ventricular de causa isquêmica, óbito por qualquer um destes eventos, elevação isolada de troponina, angina de esforço com piora da classe funcional em relação ao pré-operatório ou de início pós-operatório.

Eventos vasculares: acidente cerebral isquêmico (confirmado por avaliação neurológica), tromboembolismo pulmonar, complicação locorregional cirúrgica: necessidade de novo procedimento de revascularização de membros, envolvendo território arterial relacionado à intervenção cirúrgica inicial.

Eventos sistêmicos: óbito por todas as causas.

Eventos combinados: qualquer um dos eventos acima descritos.

Nos casos em que um mesmo paciente apresentou mais de um evento, consideramos apenas um deles, o mais grave, segundo a seguinte ordem decrescente de hierarquia de eventos: óbito (cardíaco ou não cardíaco), infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral, elevação isolada de troponina, angina de esforço, necessidade de nova operação vascular.

Insuficiência renal aguda: foi definida como elevação maior que 50% da creatinina em relação ao basal e com valor de pico $>2,3$ mg/dl ou indicação de diálise. Este evento foi analisado separadamente dos demais.

Estatística

As variáveis contínuas foram descritas em médias e respectivos desvios-padrão ou medianas e respectivos intervalos inter-quartis. As variáveis categóricas foram descritas em proporções.

As diferenças de média das diversas variáveis, entre os pacientes com e sem eventos, foram analisadas pelo teste-T não pareado, com exceção da análise de PCR-us, enquanto variável contínua, que foi feita por meio de teste não paramétrico: Mann-Whitney, dada a distribuição desviada para esquerda dos seus valores. Após

transformação logarítmica dos valores de PCR-us e adequada normalização da curva de distribuição dos mesmos, foi também aplicado teste-T.

As diferenças entre proporções foram dispostas em tabelas de contingência e analisadas por meio do teste Qui-Quadrado (para tabelas acima de 2x2) e por meio do teste Exato de Fisher, para tabelas 2x2.

Quando o objetivo da análise era detectar mudança para uma mesma direção no valor de variáveis repetidas, ou seja, obtidas no pré e pós-operatório, aplicamos teste de McNemar para as variáveis categóricas, e teste-T pareado para as variáveis contínuas.

Admitimos como significantes as diferenças com P bi-caudal $<0,05$.

As análises estatísticas foram realizadas com utilização do software SPSS 10.0 (SPSS Inc.).



Resultados

4. Resultados

Entre 11/03/2005 e 15/06/2007, 100 pacientes foram incluídos no estudo, após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. A operação vascular planejada foi cancelada em 4 pacientes após a inclusão. O motivo para cancelamento da operação foi estimativa de alto risco para complicações cardíacas em dois pacientes com claudicação de membros inferiores, reavaliação da indicação da operação para uma paciente com aneurisma de aorta abdominal com menos de 5,0 cm de diâmetro e ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico durante arteriografia, com importante seqüela, em uma paciente com aneurisma de aorta tóraco-abdominal.

Observamos eventos perioperatórios em 27 pacientes: 9 casos de infarto agudo do miocárdio, 4 dos quais foram fatais, 8 casos de elevação isolada de troponina sem critérios para infarto, sendo que 6 destes pacientes faleceram por outras causas, 2 casos de acidente vascular cerebral isquêmico, 1 caso de tromboembolismo pulmonar, 5 reoperações vasculares (2 pacientes morreram) e ao todo 11 óbitos por causas não cardíacas. Destes óbitos, a causa foi choque hemorrágico em 3 pacientes que faleceram no pós-operatório imediato, septicemia em 4 pacientes (2 com foco abdominal e 2 com foco pulmonar) e síndrome da resposta sistêmica inflamatória em 4 casos.

As características clínicas e demográficas estão dispostas na tabela 1. Não observamos relação entre idade, sexo, diagnóstico pré-operatório de diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência coronária ou insuficiência cardíaca e a incidência dos eventos combinados **Tabela 2**. Da mesma maneira, nenhum dos algoritmos de estratificação de risco aplicados em nossa população no

pré-operatório foi capaz de discriminar níveis de risco associados a diferentes incidências de complicações perioperatórias **Tabela 3.**

Tabela 2. Características clínicas e demográficas e eventos perioperatórios.

Variável	Todos Pacientes (n=96)	Pacientes sem evento(n=69)	Pacientes com evento(n=27)	P
Idade, anos	66,39 ± 9,21	65,32 ± 9,59	68,30 ± 8,34	0,16
Sexo				
Masculino, %	69	52 (75%)	17 (63%)	0,312
Feminino, %	27	17 (25%)	10 (37%)	
Diabetes, %	14	9 (13%)	5 (18%)	0,528
Dislipidemia, %	88	63 (91%)	25 (93%)	1,000
Hipertensão, %	91	64 (93%)	27 (100%)	0,317
Tabagismo atual, %	24	17 (24%)	7 (26%)	1,000
Doença coronária, %	36	26 (38%)	10 (37%)	1,000
ICC, %	25	19 (27%)	6 (22%)	0,796
Medicações				
Betabloqueador, %	85	63 (91%)	22 (81%)	0,282
Estatina, %	94	67 (97%)	27 (100%)	NA
AAS, %	65	49 (71%)	16 (59%)	0,333
IECA, %	61	42 (61%)	19 (70%)	0,482
Vasculopatia				
Aneurisma/dissecção aorta, %	59	43 (62%)	16 (59%)	0,818
Revascularização periférica, %	37	26 (38%)	11 (41%)	

Dados representados em média ± desvio-padrão ou número e porcentagem.

NA: não se aplica.

Tabela 3. Classificação do risco para eventos cardiovasculares, classificado no pré-operatório, de acordo com 3 algoritmos.

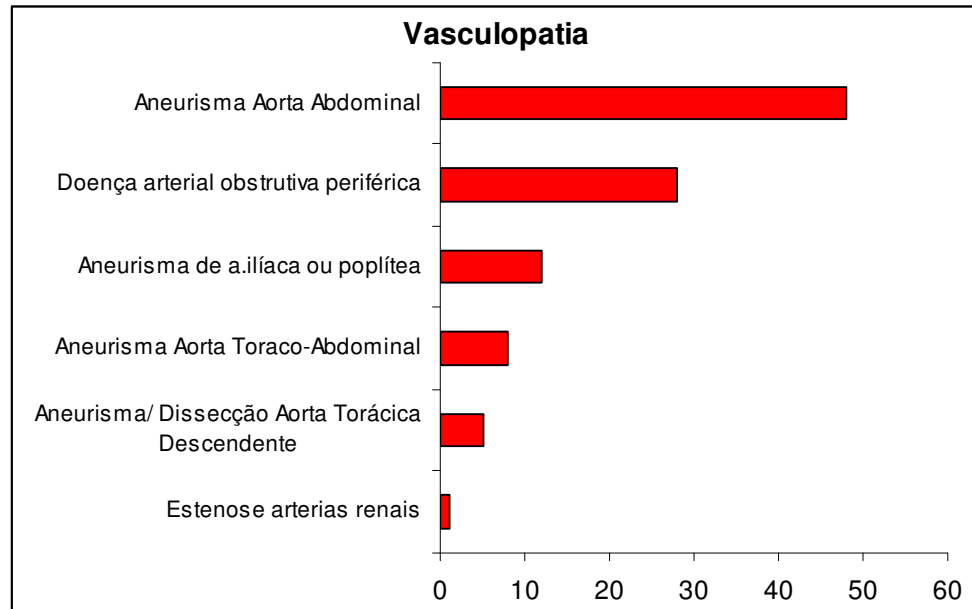
Algoritmo	Todos os pacientes (n=96)	Sem evento CV (n=82)	Com evento CV (n=14)	P
Risco cardíaco ACP				
Baixo	47 (49%)	41 (50%)	6 (43%)	0,774
Intermediário/alto	49 (51%)	41 (50%)	8 (57%)	
Risco cardíaco AHA/ACC				
Baixo	11 (12%)	10 (12%)	1 (7%)	1,00
Intermediário/alto	85 (88%)	72 (88%)	13 (93%)	
Índice de Lee				
Classes I ou II	47 (49%)	42 (51%)	5 (36%)	0,388
Classes III ou IV	49 (51%)	40 (49%)	9 (64%)	

CV: cardiovascular; ACP: American College of Physicians; AHA/ACC: American Heart Association/ American College of Cardiology

Não observamos diferença significativa na incidência de eventos de acordo com a vasculopatia de base. Para análise estatística as vasculopatias foram divididas em dois grupos: aneurismas ou dissecções de aorta (61 pacientes) e outras (39 pacientes) **Figura 2.**

A operação não foi realizada em 2 pacientes com aneurismas em 2 pacientes com outras vasculopatias.

Figura 2. Representação gráfica da distribuição das vasculopatias nos 100 pacientes incluídos no estudo



Quanto aos exames sanguíneos realizados no pré-operatório, não observamos diferença estatisticamente significativa entre os valores de hemoglobina ($14,05\text{mg/dl} \pm 1,58$ x $13,86\text{ mg/dl} \pm 1,55$; $P= 0,60$), creatinina ($1,17\text{mg/dl} \pm 0,39$ x $1,17\text{mg/dl} \pm 0,27$; $P = 0,97$) ou glicemia de jejum ($98,46$ x $113,92\text{mg/dl}$; $P= 0,21$) nos pacientes sem e com eventos perioperatórios, respectivamente.

Quando procuramos avaliar a relação entre variáveis cirúrgicas e pós-operatórias e a ocorrência de eventos perioperatórios, encontramos forte associação entre duração de cirurgia e duração de anestesia e a ocorrência de eventos, ou seja, quanto mais prolongado o ato cirúrgico-anestésico maior a incidência de complicações. O mesmo se aplica à variável instabilidade transoperatória, definida como oscilação hemodinâmica com necessidade de início de vasopressores.

Pacientes com evento apresentaram os mais baixos valores de nadir de hemoglobina no pós-operatório, e a administração de transfusão também foi mais freqüente neste grupo. O valor de pico da creatinina sérica e o diagnóstico de insuficiência renal aguda, mostraram-se fortemente associados à incidência de complicações perioperatórias. Não observamos impacto significativo sobre a incidência de eventos das variáveis: tipo de vasculopatia, tipo de anestesia ou tipo de cirurgia (convencional ou endovascular). **Tabela 4.**

Tabela 4. Variáveis cirúrgicas e pós-operatórias e eventos perioperatórios.

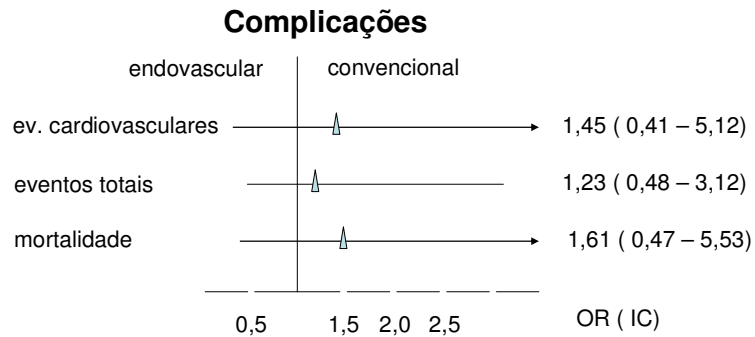
<i>Variável</i>	<i>Todos pacientes</i>	<i>Pacientes sem evento</i>	<i>Pacientes com evento</i>	<i>P</i>
Nadir de Hemoglobina (mg/dl)	9,53 ± 1,63	9,74 ± 1,72	8,90 ± 1,10	0,011
Queda da Hemoglobina (mg/dl)	- 4,46 ± 1,71	-4,24 ± 1,68	-5,14 ± 1,65	0,019
Pico de Creatinina (mg/dl)	1,57 ± 0,97	1,37 ± 0,81	2,20 ± 1,16	< 0,001
IRA (N)	17	7	10	<0,001
Tempo de cirurgia (min)	277 ± 126	257 ± 119	327 ± 132	0,014
Tempo de anestesia (min)	362 ± 137	342 ± 125	413 ± 154	0,022
Instabilidade transoperatória (N)	22	4	18	<0,001
Transfusão (N)				
Não	51	44	7	<0,001
Sim, < 3U	22	18	4	
Sim, ≥ 3U	23	7	16	
Anestesia				
Geral (N)	47	34	13	0,981
Combinada (N)	45	32	13	
Bloqueio (N)	4	3	1	
Tipo de operação				
Convencional (N)	62	44	18	0,537
Endovascular (N)	27	21	6	
Combinada (N)	7	4	3	

Nadir de hemoglobina: menor valor de hemoglobina observado no pós-operatório, durante a internação hospitalar. IRA: Insuficiência renal aguda, definida como elevação da creatinina em relação ao basal maior que 50% e com valor de pico > 2,3 mg/dl ou indicação de diálise. Instabilidade transoperatória: definida como oscilação hemodinâmica com necessidade de início de vasopressores.

Quanto ao tipo de cirurgia realizada, 62 pacientes foram submetidos ao procedimento convencional (cirurgia aberta), 27 pacientes foram submetidos a procedimento endovascular e 7 pacientes foram submetidos a procedimento combinado, pela necessidade de conversão da técnica ou de revascularização convencional após correção endovascular de aneurisma de aorta. Estes últimos pacientes foram agrupados em conjunto com aqueles submetidos a operação endovascular, respeitando o princípio epidemiológico de “intenção de tratamento”. Quando avaliadas as indicações para operação vascular em ambos os grupos, encontramos que houve associação entre aneurisma de aorta e realização de procedimento endovascular ($P=0,03$). Não houve associação significativa entre risco cardiovascular e técnica cirúrgica aplicada: o risco estimado de acordo com o algoritmo da AHA/ACC foi moderado ou alto em 88,7% x 85% ($P=0,75$), nos grupos convencional e endovascular, respectivamente.

Comparando o grupo operação convencional ao grupo operação endovascular, não observamos diferença significativa na incidência das seguintes complicações perioperatórias: eventos cardiovasculares (14,5% x 11,7%; $P = 0,76$); mortalidade total (17,7% x 11,7%, $P = 0,56$); eventos combinados (30,6% x 26,5%, $P=0,81$). Com relação à insuficiência renal aguda como evento isolado, também não foi observada diferença entre os grupos (19,3% x 14,7%, $P= 0,78$). **Figura 3.**

Figura 3. Representação gráfica do risco de apresentar complicações perioperatórias de acordo com a técnica cirúrgica aplicada.



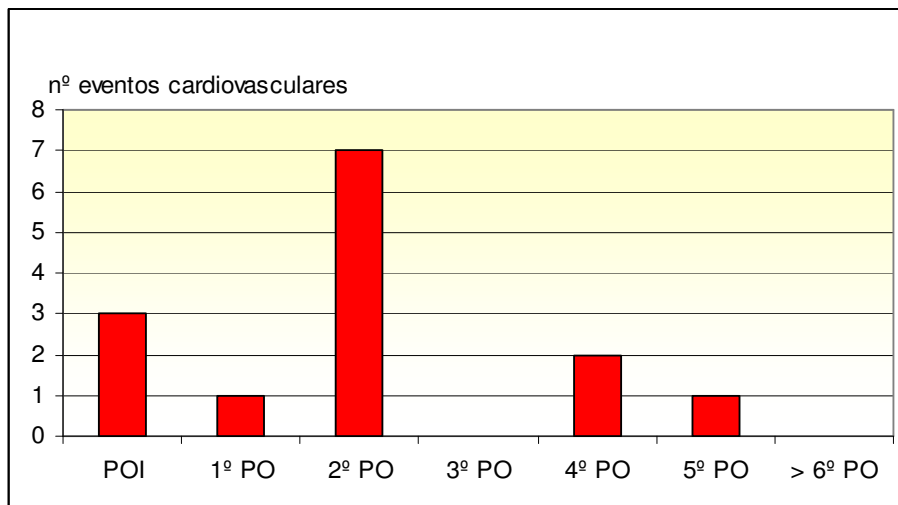
O diagnóstico de infecção hospitalar foi estabelecido em 18 pacientes, sendo que a manifestação foi sistêmica em 10 deles. Quando estudamos a relação entre infecção pós-operatória e a ocorrência de eventos, observamos forte associação tanto para o desfecho todos os eventos (7,46% x 44,4%; $P < 0,001$), quanto para eventos exclusivamente cardio-vasculares (7,46% x 43%; $P = 0,001$).

Em uma subanálise, refizemos os cálculos estatísticos excluindo aqueles pacientes que apresentaram óbito por choque hemorrágico, síndrome da resposta inflamatória sistêmica ou septicemia. Nesta nova análise continuamos a observar associação estatisticamente significativa com eventos cardiovasculares apenas em algumas das variáveis que identificamos na análise inicial: tempo de cirurgia (257 ± 119 x 323 ± 134 min; $P = 0,031$) e nadir de hemoglobina ($9,74 \pm 1,72$ x $8,85 \pm 1,00$ mg/dl; $P = 0,005$). A associação entre tempo de anestesia e evento, apresentou apenas tendência à significância estatística: 342 ± 125 x 402 ± 158 min, $P = 0,069$. A associação entre insuficiência renal e eventos cardiovasculares não atingiu

significância estatística: incidência de 10,2% nos pacientes sem evento nenhum X 16,7% nos pacientes com evento cardiovascular (P=0,617).

Analisando os 14 eventos cardiovasculares, observamos que 79% deles aconteceram nas primeiras 72hs: 3 nas primeiras 24hs (pós-operatório imediato), 1 no 1º pós operatório e 7 no 2º pós-operatório, conforme representado na figura 3. Para esta análise consideramos o momento da ocorrência do primeiro evento cardiovascular, não necessariamente o mais grave, por exemplo: paciente que sofreu infarto agudo do miocárdio no 2º pós-operatório e faleceu no 32º pós-operatório, configura nesta análise como ocorrência no 2º pós-operatório. **Figura 4**

Figura 4. Representação gráfica da distribuição dos eventos cardiovasculares de acordo com o dia pós-operatório.



Ultrassom-Doppler de artéria braquial

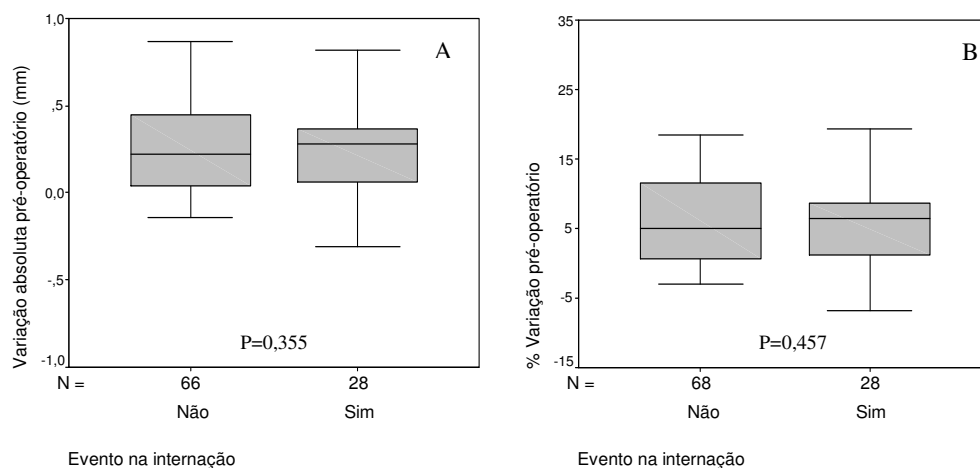
Os exames de ultrassom-Doppler de artéria braquial foram realizados em todos os pacientes no pré-operatório, em média 8,41 dias antes da operação vascular, e repetidos em 73 pacientes no pós-operatório, em média 11,7 dias após a operação.

Dos 27 pacientes que apresentaram evento perioperatório, apenas 11 repetiram o ultrassom no pós-operatório.

Ultrassom-Doppler de artéria braquial pré-operatório

A prevalência de disfunção endotelial no pré-operatório foi 70%, conforme os critérios do ultrassom-Doppler de artéria braquial. Observamos vasoconstrição paradoxal após a isquemia em 18 pacientes, o que determinou um grande desvio padrão em nossa amostra, cujo percentual médio de variação do diâmetro da artéria braquial após isquemia foi $5,44\% \pm 6,40$. O menor valor observado foi $-16,30\%$ e o maior $18,38\%$. Na figura 5 vemos a representação gráfica dos valores obtidos (absolutos e percentuais), separados de acordo com a ocorrência ou não de evento perioperatório. **Figura 5.**

Figura 5. Representação gráfica em Boxplot da variação absoluta (gráfico A) e percentual (gráfico B) do diâmetro da artéria braquial após isquemia, no pré-operatório, em pacientes sem e com eventos perioperatórios.



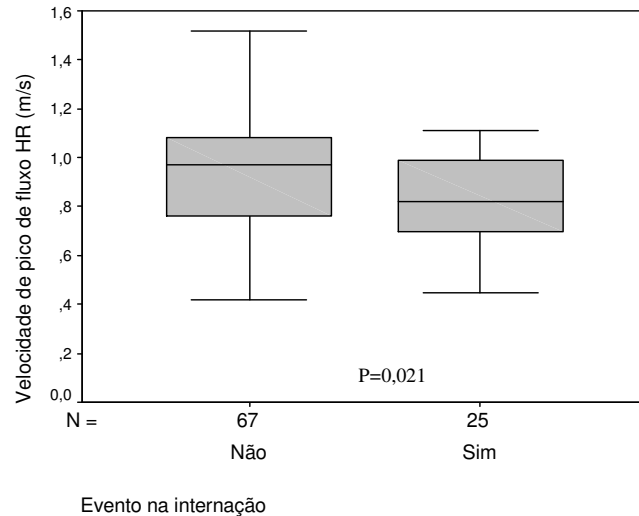
Não encontramos relação entre a presença de disfunção endotelial no pré-operatório e a ocorrência de eventos, quer pela análise da disfunção como variável qualitativa (21,43% de eventos em quem não tinha disfunção endotelial pré-operatória x 30,88% de eventos naqueles que tinham disfunção endotelial; $P=0,456$), quer pela análise da disfunção como variável contínua, demonstrada na tabela 5. Observamos, entretanto, média do pico de velocidade de fluxo na hiperemia reativa significativamente menor naqueles pacientes que apresentaram eventos: 80,71cm/s x 95,04 cm/s, $P=0,02$ **Figura 6**. A relação da velocidade do fluxo na hiperemia reativa/diâmetro basal, parâmetro indicativo do shear stress arterial na hiperemia reativa, foi estatisticamente semelhante entre os pacientes com e sem eventos. **Tabela 5**.

Tabela 5. Parâmetros da artéria braquial no pré-operatório.

<i>Variável</i>	<i>Pacientes sem evento</i>	<i>Pacientes com evento</i>	<i>P</i>
Diâmetro basal da artéria braquial (mm)	4,36 ± 0,65	4,29 ± 0,72	0,632
Pico da velocidade do fluxo na hiperemia reativa (HR) (cm/s)	95,04 ± 27,69	80,71 ± 19,78	0,021
Velocidade fluxo na HR/ diâmetro basal (s^{-1})	0,95 ± 0,28	0,81 ± 0,19	0,079
Aumento do diâmetro mediado pelo fluxo (mm)	0,25 ± 0,26	0,20 ± 0,28	0,355
Vasodilatação mediada pelo fluxo (%)	5,88 ± 6,00	4,83 ± 6,81	0,457
Vasodilatação após nitrato (%)	10,40 ± 8,41	11,98 ± 8,71	0,211

As menores velocidades de fluxo na hiperemia reativa entre os pacientes que apresentaram eventos perioperatórios, não pôde ser atribuída a nenhuma das seguntes variáveis: presença de disfunção de ventrículo esquerdo, definida como fração de ejeção $\leq 55\%$ ($P=0,43$), sexo ($P=0,72$) ou idade ($P=0,56$).

Figura 6. Representação gráfica em Boxplot das velocidades de pico do fluxo sanguíneo em artéria braquial, durante a hiperemia reativa, nos pacientes com e sem eventos perioperatórios.



Quando repetimos a análise, desta vez restrita para eventos cardiovasculares, também não encontramos associação estatisticamente significativa com a presença de disfunção endotelial ($P=0,96$) e encontramos significância marginal na diferença das velocidades de fluxo, menores naqueles pacientes com eventos cardiovasculares: $80\text{cm/s} \pm 22$ x $95\text{cm/s} \pm 28$ (com e sem eventos cardiovasculares respectivamente), $P=0,091$. Analisando a resposta ao nitrato, que foi administrado a 92 pacientes que foram operados, não observamos diferença significativa entre os pacientes sem e com eventos: vasodilatação da artéria braquial em média de $10,4\% \pm 8,41$ x $11,98\% \pm 8,71$ ($P=0,21$), respectivamente.

Velocidade de fluxo na hiperemia reativa e variáveis clínicas

Encontramos correlação estatisticamente significativa entre as seguintes variáveis clínicas e menor pico da velocidade de fluxo na hiperemia reativa: risco cardíaco classes III e IV de Lee: $R=-0,250$ ($P=0,014$); risco cardíaco intermediário ou alto pelo American college of Physicians: $R= -0,204$ ($P=0,047$); doença coronária evidente: $R=-0,211$ ($P=0,039$); insuficiência cardíaca congestiva: $R=-0,226$ ($P=0,027$).

As diferenças entre as médias de pico de velocidade de fluxo na hiperemia reativa de acordo com a presença ou não destas variáveis estão especificadas a seguir:

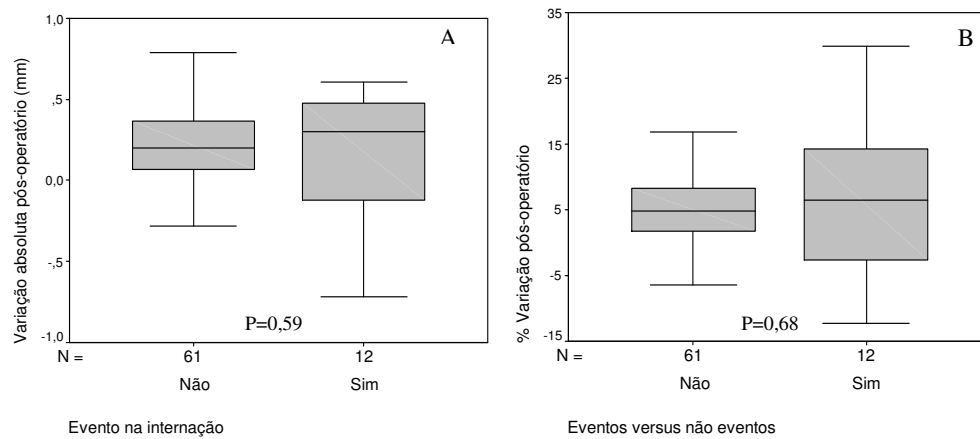
- Risco cardíaco de Lee: $97,67\text{cm/s} \pm 22,90$ X $84,65\text{cm/s} \pm 27,43$, para pacientes com classes I ou II e classes III ou IV, respectivamente;
- Risco cardíaco de acordo com o algoritmo do ACP: $96,26\text{cm/s} \pm 22,76$ X $85,68\text{cm/s} \pm 28,12$, para pacientes de baixo e de intermediário ou alto risco, respectivamente;
- Doença coronária evidente: $95,19\text{cm/s} \pm 23,45$ X $83,97\text{cm/s} \pm 28,72$, para pacientes sem e com este diagnóstico, respectivamente;
- Insuficiência cardíaca congestiva: $94,23\text{cm/s} \pm 25,80$ X $80,88\text{cm/s} \pm 24,87$, para pacientes sem e com este diagnóstico, respectivamente.

Ultrassom-Doppler de artéria braquial pós-operatório

A prevalência de disfunção endotelial no pós-operatório foi 68,5%. De forma semelhante ao que observamos no pré-operatório, obtivemos um grande desvio

padrão no percentual de variação do diâmetro da artéria braquial após hiperemia reativa: $5,26 \% \pm 11,98$, sendo $-12,31\%$ o mínimo valor e $29,96\%$ o máximo. **Figura 7.**

Figura 7. Representação gráfica em Boxplot da variação absoluta (gráfico A) e percentual (gráfico B) do diâmetro da artéria braquial após isquemia, no pós-operatório, em pacientes sem e com eventos perioperatórios.



Não observamos relação entre disfunção endotelial pós-operatória e ocorrência de eventos, e também não observamos diferença significativa na velocidade de fluxo sanguíneo na hiperemia reativa e a ocorrência de eventos. Os parâmetros pós-operatórios da artéria braquial, separados de acordo com a presença ou não de evento perioperatório, estão discriminados na tabela 6. **Tabela 6.**

Tabela 6. Parâmetros da artéria braquial no pós-operatório

<i>Variável</i>	<i>Pacientes sem evento</i>	<i>Pacientes com evento</i>	<i>P</i>
Diâmetro basal da artéria braquial (mm)	4,36 ± 0,77	4,49 ± 0,81	0,60
Velocidade de pico do fluxo na hiperemia reativa (cm/s)	103,5 ± 36	94 ± 29	0,48
Aumento do diâmetro mediado pelo fluxo (mm)	0,27 ± 0,36	0,20 ± 0,57	0,59
Vasodilatação mediada pelo fluxo (%)	6,44 ± 8,26	5,26 ± 11,98	0,68
Vasodilatação após nitrato (%)	10,30 ± 7,96	8,93 ± 6,08	0,61

Quando comparamos as provas de função endotelial pré e pós-operatórias dos 73 pacientes que puderam realizar as 2 fases, não observamos nenhuma mudança estatisticamente significativa, ou algum padrão específico de resposta. Ou seja, 70% dos pacientes que apresentavam disfunção endotelial pré-operatória continuaram a apresentá-la no pós-operatório. Por outro lado, 65% dos pacientes que apresentavam função endotelial normal no pré-operatório apresentaram no pós-operatório evidência de disfunção endotelial (P=0,71, teste de McNemar).

Exclusão dos pacientes com artérias braquiais grandes (diâmetro maior 5,0mm)

Observamos diâmetro basal da artéria braquial acima de 5,0mm no pré-operatório em 19 pacientes. O sexo masculino e a ausência de diabetes mostraram associação positiva com diâmetro > 5,0mm, P=0,011 e P=0,037, respectivamente.

Quando estes pacientes foram excluídos da análise estatística, a média do diâmetro basal da artéria braquial caiu de 4,34mm ± 0,67 para 4,12mm ± 0,54. Mesmo assim, continuamos a observar uma ampla faixa de repostas de variação do diâmetro da artéria após isquemia: média 5,87% ± 6,61, sendo -16,39% o mínimo e

19,26% o máximo valor (em valores absolutos: 0,24mm \pm 0,27, -0,60mm e 0,87mm, valores mínimo e máximo, respectivamente).

Pela análise estatística destes 81 pacientes com diâmetro basal da artéria braquial inferior a 5,00mm que foram submetidos a operação, não encontramos associação com os eventos perioperatórios de nenhuma das seguintes variáveis: aumento absoluto do diâmetro da artéria braquial mediado pelo fluxo no pré-operatório (0,26mm \pm 0,25 x 0,21mm \pm 0,29; P= 0,53), aumento percentual do diâmetro da artéria braquial mediado pelo fluxo no pré-operatório (6,36% \pm 6,05 x 5,35 \pm 7,25, P = 0,53), aumento absoluto do diâmetro da artéria braquial mediado pelo fluxo no pós-operatório (0,26mm \pm 0,30 x 0,13 \pm 0,32; P= 0,26) e aumento percentual do diâmetro da artéria braquial mediado pelo fluxo no pós-operatório (6,47% \pm 7,56 x 3,98 % \pm 8,40; P= 0,40). Entretanto, observamos significativa associação entre a velocidade de fluxo na hiperemia reativa no pré-operatório e eventos totais: 97cm/s \pm 28 x 80cm/s \pm 20 (P= 0,01), em pacientes sem e com eventos perioperatórios, respectivamente. Especificamente para esta variável, analisamos a relação com eventos exclusivamente cardiovasculares, e encontramos que a associação significativa persiste quando pacientes com artérias braquiais grandes são excluídos da análise: 97 cm/s \pm 28 x 78 cm/s \pm 23 (P = 0,05).

Proteína C-Reativa ultra-sensível

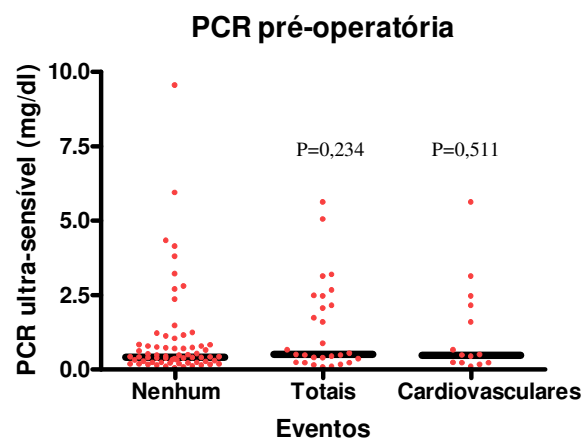
Dosamos a Proteína C Reativa ultra-sensível (PCR-us) no pré-operatório de todos os pacientes que foram operados, em média 8,91 dias antes da operação. A dosagem foi repetida em média 7,2 dias após a operação, em 76 pacientes. Dos 27

pacientes que apresentaram eventos, a dosagem de PCR-us foi repetida no pós-operatório em apenas 13.

PCR ultra-sensível pré-operatória

Como a distribuição dos valores de PCR-us foi bastante desviada para a esquerda, aplicamos para análise estatística teste não paramétrico: Mann-Whitney, motivo pelo qual relatamos os valores representados por suas medianas e intervalos interquartis. Não observamos diferença significativa entre pacientes com e sem evento: 0,51 mg/dl (IIQ:2,12) e 0,41 mg/dl (IIQ: 0,59), $P=0,234$. Também não observamos associação desta variável com eventos cardiovasculares, $P = 0,511$ (mediana PCR=0,48 mg/dl; IIQ: 2,00). **Figura 8**

Figura 8. Representação gráfica dos valores de da PCR-us pré-operatórias, de acordo com a ocorrência de eventos totais, eventos cardiovasculares e nenhum evento.



Quando analisamos a PCR-us como variável categórica, estabelecendo nível de corte = 0,11 mg/dl, também não encontramos associação significativa com

eventos perioperatórios (P= 0,67). Considerando que apenas 6 dos nossos pacientes apresentaram PCR-us normal (inferior a 0,11 mg/dl), repetimos a análise adotando como nível de corte 0,5mg/dl. Mesmo assim continuamos sem identificar associação significativa com eventos perioperatórios (P=1,00). O mesmo ocorreu com a análise desta variável dividida por tercis (P=0,30). Com relação aos eventos exclusivamente cardiovasculares, a nova análise da associação com PCR-us, como variável categórica, também não mostrou significância estatística (P=1,00).

PCR ultra-sensível pós-operatória

Quando comparamos as medianas de PCR-us pós-operatórias entre os pacientes sem e com eventos, não observamos diferença estatisticamente significativa (P=0,137): 3,37mg/dl (IIQ: 5,08) x 5,56mg/dl (IIQ: 8,89), respectivamente.

Analisando os pacientes que realizaram dosagem de PCR-us no pré e no pós-operatório, constatamos valor médio de PCR-us pós-operatória significativamente maior que o da PCR-us pré-operatória (P<0,001). Para tal análise aplicamos Teste T pareado após transformação logarítmica dos valores: média $-0,7018\log \pm 1,1480$ no pré-operatório (correspondente a 0,50 mg/dl) e $1,1024\log \pm 1,1483$ no pós-operatório (correspondente a 3,01 mg/dl), média das diferenças $-1,80 \log$.

Da mesma forma, quando procuramos comparar a magnitude da variação individual de PCR-us, para aqueles pacientes que realizaram as duas medidas, não observamos diferença estatisticamente significativa entre os 12 pacientes com eventos perioperatórios e os 62 pacientes sem eventos (P=0,243): aumento de 5,09 vezes em relação ao basal (IIQ: 33,5) e 4,17 vezes em relação ao basal (IIQ: 11,42), respectivamente.



Discussão

5. Discussão

- A. Eventos.
- B. Predição de eventos pela avaliação perioperatória tradicional.
- C. Variáveis perioperatórias evolutivas: anemia, instabilidade transoperatória, insuficiência renal aguda, porte cirúrgico, infecção.
- D. Função endotelial: vasodilatação mediada pelo fluxo pré-operatória e evolutiva.
- E. Diátese inflamatória: PCR-us pré-operatória e evolutiva.
- F. Função microvascular: velocidade de fluxo na hiperemia reativa.
- G. Perspectivas futuras

A. Eventos

Observamos em nosso estudo incidência extremamente alta de eventos perioperatórios, com 15 óbitos até 30 dias. A principal causa de mortalidade foi sistêmica (11 dos 15 casos), por choque hemorrágico intra-operatório, septicemia ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Os outros 4 óbitos foram decorrentes de infarto agudo do miocárdio. Nossos resultados são comparáveis aos observados em outros dois trabalhos também conduzidos no Hospital das Clínicas da FMUSP.

Macedo e cols. observaram mortalidade global de 23,8% no perioperatório de 42 pacientes submetidos a correção cirúrgica de aneurisma de aorta. Dos 10 óbitos que os autores observaram, 6 ocorreram nas primeiras 24hs e 4 no intra-operatório, atribuídos a complicações cirúrgicas agudas ou eventos cardiovasculares⁵⁹. No estudo sobre efeito perioperatório das estatinas, os autores avaliaram, por 180 dias, 90 pacientes que foram submetidos a operação vascular no Hospital das Clínicas. Eles constataram 19 óbitos até 6 meses de seguimento, dos quais apenas 3 foram de

causa cardíaca. Entre as principais causas de óbito, encontramos: septicemia(6/16), ruptura de aneurisma(4/16), insuficiência renal(2/16) e choque hemorrágico(1/16)^(48,60).

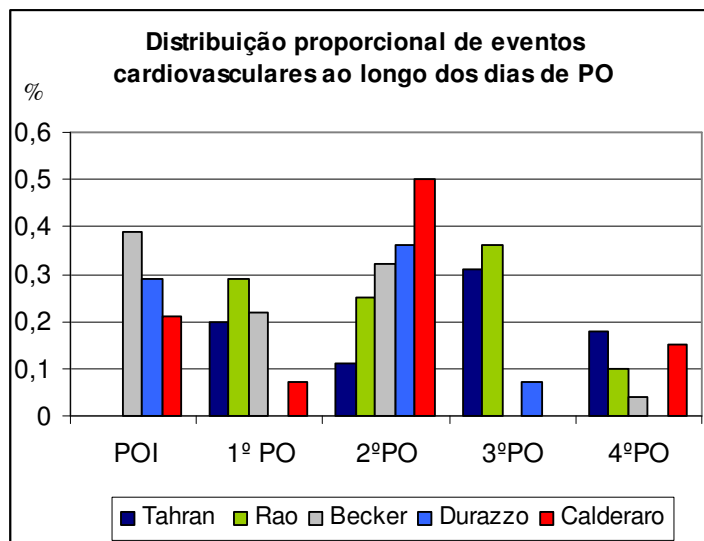
Quando analisamos no presente estudo exclusivamente os eventos cardiovasculares até o 30º pós-operatório, excluindo as 3 reoperações (n=14): 9 casos de infarto agudo do miocárdio (4 dos quais foram fatais), 2 casos de acidente vascular cerebral isquêmico, 1 caso de tromboembolismo pulmonar e 2 elevações isoladas de troponina, os dados são semelhantes àqueles observados no estudo previamente mencionado^(48,60): ocorreram 14 eventos cardiovasculares em 90 pacientes até o 10º dia pós-operatório: 11 casos de infarto agudo do miocárdio, um óbito por causa cardíaca, 1 acidente vascular cerebral e 1 caso de angina instável. Não foram descritos dados relativos a reoperação vascular. Importante ressaltar que embora a equipe cirúrgica seja a mesma nos dois estudos, 14 das 90 operações realizadas no estudo de Durazzo e cols.^(48,60) não podem ser consideradas intervenções vasculares de grande porte: 11 endarterectomias de carótida e 3 amputações. Este dado é importante pois é possível que o número de eventos fosse ainda maior naquele estudo se fossem avaliadas apenas operações de grande porte^(48,60).

Quando procuramos comparar nossa casuística com a de outros estudos, conduzidos em outros hospitais, constatamos que em população geral, a incidência de infarto no perioperatório vascular chega até 14,3%⁽⁶¹⁾, semelhante a que observamos. Entretanto, a mortalidade perioperatória relatada na maioria dos estudos é mais baixa que a obtida nos 3 trabalhos conduzidos no Hospital das Clínicas: 3,4%⁽⁶¹⁾ até 4,7%⁽⁶²⁾. A taxa de mortalidade da nossa população se assemelha mais

àquelas observadas em populações selecionadas pelo maior risco, como é o caso dos pacientes do estudo EVAR-2 (9% de mortalidade perioperatória)⁽⁶³⁾ e do estudo DECREASE V (17% de mortalidade perioperatória)⁽⁶⁴⁾. Pelas características clínicas e demográficas de nossa população em comparação às características descritas das demais populações referidas, acreditamos que o perfil de risco em nosso estudo é intermediário entre os perfis dos estudos CARP⁽⁶¹⁾ (pacientes vasculopatas e reconhecidamente coronariopatas; mortalidade 3,4%) e EVAR-2⁽⁶³⁾ (pacientes com mais de 60 anos e pelo menos uma das seguintes características: cardiopatia sintomática, pneumopatia grave ou insuficiência renal com Cr>2,6mg/dl; mortalidade 9%).

Quanto ao período de maior risco para eventos cardiovasculares, reiteramos o conceito de que as complicações não se concentram no pós-operatório imediato, e sim ao longo dos primeiros dias^(3,48,65,66) **Figura 9**. Em nossa amostra, 79% dos eventos cardiovasculares aconteceram nas primeiras 72hs: 3 nas primeiras 24hs (pós operatório imediato), 1 no 1º pós operatório e 7 no 2º pós-operatório. Estes dados justificam a recomendação de monitorização para detecção oportuna de eventos cardiovasculares por no mínimo 72hs pós-operatórias⁽¹⁰⁾.

Figura 9. Representação gráfica da distribuição proporcional dos eventos cardiovasculares perioperatórios, de acordo com o dia de pós-operatório e o estudo.



B. Predição de eventos pela avaliação perioperatória tradicional

Embora os algoritmos de avaliação perioperatória aplicados em nossa população sejam validados em grandes populações e amplamente utilizados, nenhum deles foi capaz de prever eventos cardiovasculares em nossa amostra. Acreditamos que isto se deva ao fato da amostra ser pequena e o estudo não ter poder para revalidação interna dos algoritmos. Cabe ainda ressaltar que o alto risco intrínseco aos procedimentos realizados diminui o impacto isolado das variáveis clínicas sobre o prognóstico.

C. Variáveis perioperatórias evolutivas

Nos períodos trans e pós-operatórios, algumas variáveis apresentaram associação significativa com eventos perioperatórios. Entre elas, identificamos variáveis classicamente relacionadas a eventos, tais como: maior tempo do ato

cirúrgico-anestésico, instabilidade hemodinâmica trans-operatória, insuficiência renal aguda e infecção hospitalar. Ineditamente, constatamos associação entre as variáveis nadir de hemoglobina e grau de anemia aguda, quantificado pela magnitude de queda individual da hemoglobina, e eventos. Não encontramos associação entre tipo de anestesia (geral: sim/não) e eventos. Não constatamos associação entre a natureza do procedimento cirúrgico (endovascular x convencional) e eventos. Discutiremos separadamente as variáveis mais relevantes: anemia, insuficiência renal aguda e natureza do procedimento cirúrgico.

Anemia

Interessantemente, não observamos relação entre o valor basal de hemoglobina e a ocorrência de eventos perioperatórios: 14,05mg/dl x 13,86mg/dl (P=0,60), para pacientes sem e com eventos perioperatórios, respectivamente. Tal fato pode ser justificado pela baixa prevalência de anemia pré-operatória em nossa amostra: apenas 20%, tendo sido 10,3 mg/dl o mínimo valor observado e 17,6mg/dl o máximo. Recentemente, Dr Wu e cols. analisaram retrospectivamente a importância do hematócrito basal na ocorrência de eventos perioperatórios⁽⁶⁷⁾. Eles avaliaram 310.311 pacientes submetidos a operações não cardíacas, com 3,89% de mortalidade global perioperatória e 1,8% de eventos cardiovasculares. Detectaram que para cada ponto porcentual de desvio para baixo do hematócrito em relação ao corte de 39%, havia um aumento de 1,6% no risco ajustado de mortalidade, de forma que pacientes com hematócrito abaixo de 27% apresentaram mortalidade pelo menos 3,4 vezes maior que os pacientes com hematócrito entre 39 e 41,9%. A análise de subgrupo revelou que pacientes idosos (idade >75 anos), portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal, doença coronária ou aqueles que

necessitaram cirurgia ortopédica, vascular e torácica, sofreram o maior impacto da anemia sobre a mortalidade. O mesmo se observou para pacientes que necessitaram operação em caráter de urgência⁽⁶⁷⁾. Esta associação entre anemia e mortalidade não permite conclusões sobre a relação causal, persistindo a dúvida se a anemia é um marcador de gravidade ou um efector de eventos perioperatórios, notadamente isquemia miocárdica, porém já indica que pacientes com comorbidades graves têm menor tolerância à anemia.

Se considerarmos os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a anemia pode causar isquemia miocárdica perioperatória, vemos que fatores individuais são extremamente importantes para conferir diferentes graus de tolerância do paciente a esta condição. Para manter a oxigenação correta dos tecidos, entre eles o miocárdio, o organismo inicia mecanismos adaptativos, tais como: aumento do débito cardíaco (por diminuição da resistência vascular periférica, aumento do retorno venoso e efeito inotrópico positivo da descarga adrenérgica), redistribuição do fluxo sanguíneo para cérebro e coração, diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, além de alterações microcirculatórias que permitem um aumento na taxa de extração de oxigênio. Especificamente para manter a oxigenação adequada no miocárdio, o mecanismo adaptativo mais importante é o aumento do fluxo coronário, pois o miocárdio não é capaz das alterações microcirculatórias que resultariam em maior extração de oxigênio⁽⁶⁸⁾.

Embora em voluntários sadios já tenha sido demonstrado que estes mecanismos adaptativos são capazes de assegurar manutenção de oferta adequada de oxigênio ao miocárdio até níveis de hemoglobina abaixo de 7mg/dl⁽⁶⁹⁾, pacientes coronariopatas constituem um grupo mais vulnerável. Nos leitos coronários onde há

obstruções críticas, não ocorre o esperado aumento de fluxo sanguíneo, mecanismo responsável pela adaptação miocárdica à anemia. Desta forma, a anemia aguda determina em pacientes coronariopatas rápida instalação de isquemia miocárdica, conforme experimentalmente demonstrado em animais submetidos a hemodiluição normovolêmica⁽⁷⁰⁾. O desbalanço entre a oferta e demanda miocárdica de oxigênio é agravado pelo fato dos próprios mecanismos sistêmicos para adaptação à anemia, anteriormente citados, determinarem maior consumo miocárdico de oxigênio. Entretanto, não é possível estabelecer com precisão um limiar arbitrário de tolerância à anemia, sendo controversos os resultados de estudos que analisaram o impacto de diferentes estratégias de correção, mesmo em contextos tão extremos quanto pacientes críticos em terapia intensiva⁽⁷¹⁾ e pacientes com insuficiência coronária aguda^(72,73). Sabe-se que em condições controladas de hemodiluição normovolêmica, no pré-operatório imediato de revascularização do miocárdio, níveis de hematócrito até 28% são bem tolerados e até mesmo benéficos^(74,75).

Embora o valor basal de hemoglobina não esteja associado a eventos perioperatórios, observamos em nossos pacientes uma significativa associação entre o nadir de hemoglobina observado no pós-operatório e a ocorrência de eventos: $9,74 \pm 1,12\text{mg/dl}$ x $8,90 \pm 1,10\text{mg/dl}$, $P=0,01$. Quando analisamos a relação entre a variação individual da hemoglobina no perioperatório e eventos, constatamos que os pacientes com eventos apresentaram maior queda de hemoglobina perioperatória que os pacientes sem eventos: queda de $5,14 \pm 1,65\text{mg/dl}$ x $4,24 \pm 1,68$, respectivamente ($P=0,01$). Hogue e cols. observaram em série de 181 pacientes submetidos a prostatectomia radical que pacientes com os mais baixos níveis de hematócrito imediatamente no pós-operatório apresentavam com mais frequência sinais de

isquemia ao Holter, estabelecendo como crítico o hematócrito inferior a 28%⁽⁷⁶⁾. Entretanto, os autores não pesquisaram a correlação entre hematócrito pós-operatório e eventos clínicos (angina ou infarto agudo do miocárdio), nem a correlação entre grau de queda individual de hemoglobina e eventos⁽⁷⁶⁾.

Nossos dados sugerem que, no contexto perioperatório, a anemia aguda tem maior importância que o nível basal de hemoglobina na ocorrência de eventos. Acreditamos que tal fato se justifique pelo pouco tempo disponível para adaptação do organismo a anemia, bem como pela alta prevalência de doença coronária em nossa população. Desta forma, acreditamos que a avaliação da adequação hematócritica perioperatória deva ser individualizada e levar em conta não apenas o valor absoluto de hematócrito, mas principalmente deva considerar como agravantes a magnitude e a rapidez da queda. Cabe ainda ressaltar que é fundamental antes de se estabelecer a prescrição de hemoderivados, checar o *status* volêmico do paciente, pois muitos efeitos deletérios da anemia podem ser atribuídos à hipovolemia, e corrigidos com adequada expansão volêmica por cristalóides ou colóides.

Tipo de operação

Diferentemente do que é relatado na literatura, não observamos diferença significativa na mortalidade perioperatória entre os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos endovasculares e aqueles submetidos a operação convencional, mas reiteramos o conceito de que não há diferença na incidência de eventos especificamente cardiovasculares. Grandes séries de casos^(77,78) e os dois estudos mais relevantes que compararam evolução perioperatória de pacientes submetidos a correção convencional ou endovascular de aneurisma de aorta

abdominal^(62,79), sugerem menor mortalidade até 30 dias de seguimento no grupo endovascular.

No estudo EVAR 1 os autores avaliaram 531 pacientes submetidos a correção endovascular e 516 pacientes submetidos a correção convencional de aneurisma de aorta abdominal⁽⁶²⁾. Pacientes com comorbidades importantes, para os quais os autores contra-indicaram operação convencional (cardiopatas sintomáticos, pneumopatas graves e pacientes com insuficiência renal e $Cr > 2,6 \text{ mg/dl}$), foram excluídos do estudo. A mortalidade perioperatória foi significativamente menor no grupo endovascular: 1,7% x 4,7%, $P=0,009$ ⁽⁶²⁾. Esta diferença pôde ser atribuída a maior incidência de complicações cirúrgicas no grupo convencional (92% das complicações) e não por causa cardiovascular⁽⁸⁰⁾.

No estudo DREAM⁽⁷⁹⁾, os pesquisadores avaliaram a incidência de complicações no perioperatório de correção de aneurisma de aorta abdominal em 174 pacientes aleatoriamente randomizados para correção convencional e 171 pacientes para correção endovascular. Após 30 dias de seguimento, a mortalidade perioperatória foi 4,6% no grupo convencional e 1,2% no grupo endovascular, com forte tendência a significância estatística (RR 3,9, IC: 0,9-32,9 $P=0,1$). Quando os autores analisaram a morbi-mortalidade perioperatória, a tendência a significância estatística de diferença entre os grupos se perdeu: 23,6 % x 18% ($P= 0,23$), para os grupos convencional e endovascular, respectivamente. Não houve diferença na incidência de eventos cardiovasculares: 5,7% x 5,3%. O grupo submetido a correção endovascular teve menores taxas de complicações pulmonares (2,9 % x 10,9%), menor duração da operação (151min x 135min, $P < 0,001$) e menor tempo de internação hospitalar (13 dias x 6 dias, $P < 0,001$)⁽⁷⁹⁾.

Interessantemente, os pesquisadores do estudo EVAR-1 conduziram outro estudo randomizado: EVAR-2, cujos pacientes foram selecionados entre aqueles excluídos do estudo EVAR-1 por estimativa de alto risco perioperatório. No estudo EVAR-2⁽⁶³⁾, os pacientes eram randomizados para tratamento endovascular do aneurisma de aorta abdominal (166 pacientes) ou tratamento clínico otimizado (172 pacientes). Neste estudo, a mortalidade perioperatória foi 9%, significativamente maior que no estudo EVAR-1⁽⁶²⁾. Para os pacientes mantidos em tratamento clínico, a taxa de ruptura do aneurisma foi 9/100 pacientes-ano. Quando comparada a sobrevida livre de eventos a longo prazo (média 3,3 anos), não foi observada diferença significativa entre os grupos (mortalidade global 62% x 64%, P=0,25). No grupo que permaneceu em tratamento clínico, a causa mais comum de morte foi a ruptura do aneurisma (22/68), seguida por doença coronária (16/68), neoplasia (10/68) e doença respiratória (6/68). No grupo submetido a correção endovascular, a causa mais comum de morte foi neoplasia (15/74), seguida por doença coronária (14/74), doenças respiratórias (14/74), complicações cirúrgicas (13/74) e ruptura do aneurisma (6/74)⁽⁶³⁾.

Importante ressaltar que mesmo para os pacientes do EVAR-1, quando pesquisada a mortalidade a longo prazo, 4 anos após a randomização, não se sustentou a diferença inicial entre os grupos endovascular e convencional: 26% x 29% (P=0,46), respectivamente⁽⁸⁰⁾. Desta maneira, nossos dados, em conjunto com a revisão da literatura, reiteram a importância de que o mesmo rigor na avaliação cardiológica pré-operatória e na monitorização perioperatória de eventos cardiovasculares seja assegurado no perioperatório dos vasculopatas, independentemente da estratégia cirúrgica adotada. Cabe ainda ressaltar que o alto

risco cardiovascular não deve influenciar a decisão da estratégia cirúrgica, mas sim da estratégia de tratamento, devendo ser considerada a opção de não realizar a operação e otimizar as medidas clínicas, quando for o caso⁽⁸¹⁾.

Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda é uma temida complicação perioperatória, com relato prévio de 36% de incidência no perioperatório de aneurismas de aorta no Hospital das Clínicas da FMUSP⁽⁵⁹⁾. De maneira geral, esta incidência varia muito nos diversos estudos, desde 10%⁽⁸²⁾, 11%⁽⁸³⁾ até 22%⁽⁸⁴⁾, o que muito se explica pela heterogeneidade de critério diagnóstico utilizado. O que não se questiona é o grande impacto da insuficiência renal sobre a mortalidade perioperatória: aumentada em até 6 a 9 vezes nos pacientes com IRA^(82,83). São importantes fatores de risco para IRA perioperatória: presença de disfunção renal prévia, hipotensão transoperatória, rabdomiólise e duração prolongada de clampeamento de aorta. Em nossa amostra, utilizando como critério de definição de IRA aumento de 50% da creatinina sérica em relação ao valor basal, associada a nível máximo de pelo menos 2,3mg/dl, ou necessidade de diálise, a incidência desta complicação foi 17,7%. A presença de IRA pôde ser fortemente associada a ocorrência de eventos: 10% x 37% (P<0,001). É importante ressaltar que embora nossos pacientes tenham sido operados no mesmo hospital e pela mesma equipe cirúrgica que os pacientes de Macedo e cols.⁽⁵⁹⁾, observamos incidência significativamente menor de IRA. Acreditamos que isto se explique pelo fato de utilizarmos definição de evento mais rigorosa. Até mesmo por tratar-se de ensaio clínico de nefroproteção, Macedo e cols. valorizaram discretas alterações na creatinina: aumento de 25% em relação ao basal⁽⁵⁹⁾.

D. Função endotelial

Discutiremos o comportamento da vasodilatação mediada pelo fluxo em dois tópicos separados:

- Importância da função endotelial pré-operatória como marcador de risco;
- Comportamento evolutivo da função endotelial no perioperatório.

Importância da função endotelial pré-operatória como marcador de risco

Diferentemente de Gokce⁽⁴⁶⁾, não observamos associação entre vasodilatação mediada pelo fluxo e eventos cardiovasculares perioperatórios. Embora Gokce não tenha relatado o perfil de risco perioperatório por algoritmos específicos de sua população, comparando as características demográficas daquela população com as da nossa, podemos inferir que temos perfis de risco semelhantes. Reforça esta comparação o fato de termos observado em nosso estudo prevalência semelhante de disfunção endotelial àquela observada por Gokce⁽⁴⁶⁾: 70% x 66,8%, respectivamente. Observamos em nossa amostra significativa porcentagem de resposta paradoxal: vasoconstrição após hiperemia reativa em 18%, fenômeno não relatado previamente, e que acreditamos representar o extremo grau de disfunção endotelial. Cabe ainda lembrar que 98% dos nossos pacientes realizaram o exame já em uso de estatina, conduta incorporada em nosso estudo como rotina, visando farmacoproteção perioperatória⁽¹⁰⁾. A utilização em larga escala das estatinas, bem como de beta-bloqueadores (89% dos pacientes), pode ter otimizado a função endotelial dos pacientes, diminuindo-se assim a possibilidade desta variável ser um bom instrumento para predição de eventos.

Levando-se em conta o fato de termos estudado um número menor de pacientes que Gokce⁽⁴⁶⁾: 100 x 187 e de termos obtido um grande desvio padrão, devemos considerar a hipótese de falta de associação entre função endotelial e eventos em nosso estudo por razões metodológicas e não biológicas. Mas, por outro lado, não está encerrada a questão; no estudo de Gokce, havia um maior número de pacientes diabéticos no grupo com disfunção endotelial (58% x 48% x 29%, respectivamente 1º, 2º e 3º tercís de resposta vasodilatadora braquial; P=0,004), bem como maior número de diabéticos no grupo com eventos perioperatórios (39% x 62%, P=0,007)⁽⁴⁶⁾, o que pode ter superestimado o impacto prognóstico isolado da disfunção endotelial nesta população.

Comportamento evolutivo da função endotelial no perioperatório.

Não pudemos observar em nossos pacientes nenhum padrão específico de comportamento evolutivo da função endotelial representada pelo grau de vasodilatação da artéria braquial após hiperemia reativa. Acreditamos que a alta incidência de eventos graves que obtivemos diminuiu o poder de nosso estudo para responder esta questão. Grande parte dos pacientes que apresentou eventos graves obviamente não pôde repetir o ultrassom-Doppler de artéria braquial no pós-operatório, ou seja, justamente no grupo que supostamente poderíamos identificar maiores alterações evolutivas, perdemos este parâmetro.

E. Diátese inflamatória.

Importância da PCR-us pré-operatória como marcador de risco

Os valores absolutos de PCR-us pré-operatória foram mais elevados nos pacientes que apresentaram eventos do que naqueles pacientes sem complicações perioperatórias. Entretanto, quando estes valores são estatisticamente comparados, não há significância nesta diferença.

Nossos dados são muito parecidos com os de Rossi e cols.⁽⁵³⁾, que não observaram associação significativa entre o valor pré-operatório da PCR-us e eventos perioperatórios até 30 dias de evolução após 51 operações vasculares, porém no seguimento a longo prazo os autores constataram que pacientes com evento apresentavam níveis mais altos da PCR-us⁽⁵³⁾.

Recentemente Owens e cols. também relataram associação entre valores elevados de PCR-us no pré-operatório vascular e eventos tardios, após o primeiro mês da operação⁽⁸⁵⁾. Os autores observaram, em 91 pacientes, que níveis elevados de PCR-us no pré-operatório de revascularização de membros inferiores foram associados a eventos vasculares maiores, com tempo médio de seguimento de 342 dias. Eles não observaram nenhum caso de evento cardíaco no período perioperatório e a grande maioria dos eventos tardios foi relacionado à vasculopatia periférica (80% do total de eventos), notadamente piora da isquemia no membro revascularizado e isquemia no membro contra-lateral. Observaram 4 óbitos, dos quais 3 foram de causa cardíaca⁽⁸⁵⁾.

Pesquisando a associação entre PCR-us pré-operatória e ocorrência de lesões cerebrais embólicas após 138 endarterectomias de carótida, Heider e cols. observaram associação independente entre níveis elevados de PCR-us e o

aparecimento de novas lesões, detectadas por ressonância nuclear magnética⁽⁸⁶⁾. Este dado sugere que a PCR-us pode sinalizar, mesmo que a curto prazo, maior chance de complicações atero-embólicas relacionadas ao leito vascular manipulado na operação⁽⁸⁶⁾.

Embora este marcador pareça mais relacionado a eventos perioperatórios tardios do que precoces, acreditamos que talvez a justificativa da falta de associação entre PCR-us pré-operatória e eventos perioperatórios observada no nosso e nos demais estudos^(53,85), esteja embasada em razões metodológicas, não sendo possível até o momento estabelecer definitivamente a real associação. Acreditamos que o grande desvio padrão nos resultados, fenômeno muito comum em diversos estudos que utilizam PCR-us, associado a menor número de eventos quando se restringe a análise a um curto período, possa justificar a falta de significância estatística. Talvez com um maior tamanho amostral pudessemos observar associação desta variável com eventos, ainda que a curto prazo.

Quanto à associação da PCR-us pré-operatória com eventos tardios, já demonstrada na literatura, continuamos seguimento clínico ambulatorial de todos os nossos pacientes e pretendemos verificar esta associação em nossa população.

Comportamento evolutivo da PCR-us no perioperatório

Observamos significativo aumento da PCR-us após a intervenção cirúrgica, o que podemos atribuir à resposta inflamatória inespecífica que a intervenção cirúrgica desencadeia e não especificamente à provável piora da função endotelial. Não encontramos associação entre a magnitude de aumento da PCR-us e eventos perioperatórios. Podemos novamente supor, que o grande número de pacientes com

eventos graves, em muitos dos quais não pudemos obter a dosagem pós-operatória de PCR-us, diminui o poder do nosso estudo para esta análise.

F. Função microvascular

Identificamos em nossos pacientes que o único parâmetro da reatividade vascular pré-operatória que esteve significativamente associado a eventos perioperatórios foi a velocidade de pico do fluxo sanguíneo na artéria braquial após hiperemia reativa. Este parâmetro é obrigatoriamente adquirido no exame de ultrassom-Doppler da artéria braquial para pesquisa de função endotelial pois, em conjunto com a viscosidade sanguínea e o diâmetro arterial, constitui o “*shear stress*”

Figura 10.

O aumento da velocidade do fluxo ocorre quando após um período curto de isquemia por oclusão arterial ocorre vasodilatação microvascular, pela ação de vasodilatadores tais como adenosina e íons H^+ , bem como de óxido nítrico, uma vez que parte desta resposta hiperêmica pode ser abolida por meio da administração do inibidor da oxido nítrico sintase (NOS): N-monometil-L-arginina (l-NMMA). Desta forma, a velocidade de fluxo atingida na hiperemia reativa depende diretamente da integridade funcional da microvasculatura⁽⁸⁷⁾. Esta etapa inicial do exame, até o aumento do *shear stress* na artéria, costuma ser considerada apenas um estímulo para que ocorra a vasodilatação da artéria braquial e sua importância, enquanto marcador da função microvascular, geralmente é negligenciada.

Figura 10. Fórmula para cálculo do *Shear stress*.

Shear stress na hiperemia reativa = **8 (v* x V HR) / diam**

v*: viscosidade sanguínea (admitida = 0,035 dyna x s/cm²).

V HR: velocidade de pico do fluxo sanguíneo na hiperemia reativa (cm/s).

diam: diâmetro da artéria braquial antes da hiperemia reativa.

Já há evidências de forte associação entre diminuição da resposta hiperêmica e fatores de risco tradicionais para doença aterosclerótica, tais como, hipertensão arterial sistêmica⁽⁸⁸⁾, dislipidemia⁽⁸⁹⁾ e com a própria doença coronária clinicamente manifesta⁽⁹⁰⁾. Em nosso estudo, encontramos forte correlação entre esta variável e o diagnóstico de doença arterial coronária evidente, insuficiência cardíaca e risco cardíaco elevado, conforme os algoritmos de Lee⁽¹¹⁾ e do ACP^(6,7).

Mitchell e cols. conduziram interessante estudo que procurou avaliar de forma completa a relação entre fatores de risco para doença coronária e os parâmetros de reatividade vascular obtidos pelo ultrassom-Doppler de artéria braquial com hiperemia reativa, em 2045 pacientes do estudo de Framingham⁽⁹¹⁾. Eles observaram que quando era inserida em modelo multivariado a variável *shear stress*, atenuava-se ou se perdia a significância estatística da associação entre os fatores de risco e a vasodilatação mediada pelo fluxo. Observaram associação direta entre a magnitude da hiperemia reativa e da vasodilatação mediada pelo fluxo, em um padrão estímulo x resposta. Concluíram então que a vasodilatação inapropriada da artéria braquial após hiperemia reativa em pacientes com fatores de risco para

aterosclerose pode, ao menos parcialmente, ser atribuída a disfunção microvascular e redução do estímulo para dilatação, ao invés de exclusivamente decorrer de alterações da função endotelial intrínsecas à artéria braquial⁽⁹¹⁾. Entre os fatores analisados por Mitchell, inclui-se a terapia hipolipemiante, que após a inserção da variável “*shear-stress*” na análise multivariada, perdeu sua associação significativa com grau de dilatação mediada pelo fluxo⁽⁹¹⁾. Tal dado sugere a possibilidade da terapia com estatinas modificar a reatividade vascular e, portanto, diminuir a associação entre eventos cardiovasculares e dilatação fluxo-mediada. Em nosso estudo, 98% dos pacientes receberam estatinas no perioperatório, contrastando com a casuística de Gokce, na qual apenas 44% dos pacientes receberam esta farmacoproteção⁽⁴⁶⁾. Acreditamos que esta diferença pode ser mais um dos motivos pelos quais não confirmamos a associação entre grau de dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial e eventos perioperatórios, descrita por Gokce⁽⁴⁶⁾.

Finalmente, há poucos meses, Huang e cols. publicaram uma extensão do trabalho de Gokce previamente citado⁽⁴⁶⁾, no qual além de analisar a associação entre vasodilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo e eventos perioperatórios em 267 pacientes submetidos a revascularizações periféricas, os autores analisaram também a associação entre hiperemia reativa e os mesmos eventos⁽⁹²⁾. Interessantemente, eles evidenciaram que ambos os parâmetros de reatividade vascular se associaram significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares no perioperatório, de forma complementar. Entretanto, quando avaliado o impacto isolado de cada uma destas variáveis, corrigido para outros fatores de risco, a alteração da vasodilatação da artéria braquial (OR; 4,2, IC: 1,8 – 9,8, P=0,001)

apresentou maior acurácia que o grau de hiperemia reativa (OR: 2,7; IC: 1,2 – 5,9, P=0,018)⁽⁹²⁾.

Diferentemente de Huang, em nosso trabalho o parâmetro hiperemia reativa foi melhor preditor de eventos que a própria vasodilatação da artéria braquial, permitindo inferir que a diminuição da reserva circulatória da microvasculatura pode ter importante participação na fisiopatologia dos eventos perioperatórios, maior até mesmo que a própria disfunção endotelial, avaliada pela vasodilatação fluxo-mediada em artéria braquial. Até porque, como demonstrado por Mitchell e cols.⁽⁹¹⁾, interpretar exclusivamente como disfunção endotelial a resposta vasodilatadora inapropriada em artéria braquial após hiperemia reativa, incorre na supervalorização deste parâmetro. Esta variável tem dois significados implícitos: disfunção endotelial macrovascular e disfunção microvascular que, de certa forma, também é de natureza endotelial.

G. Perspectivas futuras

Continuamos acompanhando clinicamente todos os pacientes que participaram deste estudo e pretendemos correlacionar os parâmetros de função endotelial com o prognóstico a longo prazo. Pretendemos prosseguir na pesquisa de novas variáveis que ajudem a aumentar a acurácia da avaliação perioperatória e a compreensão da fisiopatologia dos eventos cardiovasculares neste contexto.



Conclusões

6. Conclusões

- Existe forte associação entre disfunção microvascular no pré-operatório, representada pela velocidade de fluxo na hiperemia reativa, e a ocorrência de eventos perioperatórios, sugerindo que este elemento da reatividade vascular seja melhor preditor de eventos perioperatórios que o grau de disfunção endotelial .
- Nem o grau de disfunção endotelial pré-operatório nem o nível de PCR-us foram bons preditores de eventos perioperatórios. O comportamento da função endotelial no perioperatório, conforme a medida da dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo, não mostrou nenhum padrão específico. A avaliação evolutiva da Proteína C Reativa ultra-sensível, revelou significativo aumento, porém sem correlação com a ocorrência de eventos sistêmicos ou cardiovasculares.
- No contexto perioperatório, a anemia aguda, e não a crônica, tem importante participação na fisiopatologia dos eventos.
- O planejamento pré-operatório da técnica da operação: endovascular ao invés de convencional, não deve ser um atenuador da estimativa do risco de complicações cardiovasculares perioperatórias.

- A monitorização rigorosa para detecção precoce de eventos cardiovasculares deve ser feita pelo período mínimo de 72hs, pois praticamente 80% dos eventos desta natureza observados em nossa população ocorreram neste período.
- A avaliação perioperatória ainda está aquém do ideal em termos de estimativa pré-operatória de complicações. Entretanto, se considerarmos que apenas iniciamos a avaliação no pré-operatório e podemos complementá-la no trans e pós-operatórios, devemos incorporar em nossas avaliações agravantes dinâmicos, tais como anemia aguda, insuficiência renal aguda, instabilidade transoperatória e ato anestésico-cirúrgico prolongado. Estas variáveis, mais do que complicações, são importantes fatores de risco para as complicações mais temidas: infarto e óbito.

*Referências
Bibliográficas*

7. Referências Bibliográficas

1. Arkins R., Smessaert A.A., Hicks R.G. Mortality and Morbidity in Surgical Patients With Coronary Artery Disease. *JAMA* 1964; 190: 485-488.
2. Dana J.B., Ohler R.L. Influence of Heart Disease on Surgical Risk. *JAMA* 1955; 159:845-848.
3. Tarhan S., Moffitt E.A., Taylor W.F., Giuliani E.R. Myocardial Infarction After General Anesthesia. *JAMA* 1972; 220: 1451-1454.
4. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297:845-850.
5. Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR, Drucker DJ, Sasson Z, Johnston N et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med* 1986; 1:211-219.
6. American College of Physicians. Clinical Guideline, Part I. Guidelines for Assessing and Managing the Perioperative Risk from Coronary Artery Disease Associated with Major Noncardiac Surgery. *Ann Intern Med.* 1997;127: 309-312.
7. Palda VA., Detsky AS. Clinical Guideline, Part II. Perioperative Assessment and Management of Risk from Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med.*1997; 127:313-328.
8. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (3):543-553.

9. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116(17): 1971-1996.
10. I Diretriz de avaliação perioperatória. Comissão de Avaliação Perioperatória (CAPO) – Sociedade Brasileira de Cardiologia *Arq. Bras. Cardiol.* 2007; 88(5): e139-e178.
11. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100:1043-1049.
12. Fleisher LA., Eagle KA. Lowering Cardiac Risk in Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1677-1681.
13. Pinho C, Grandini PC, Gualandro DM, Calderaro D, Monachini M, Caramelli B. Multicenter study of perioperative evaluation for noncardiac surgeries in Brazil (EMAPO). *Clinics* 2007; 62:17-22.
14. Gilbert K., Larocque BJ., Patrick LT. Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern. Med.* 2000; 133: 356-359.

15. Machado FS. Determinantes clínicos das complicações cardíacas pós-operatórias e de mortalidade geral em até 30 dias após cirurgia não cardíaca. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. USP/FM/SBD –054/01, 2001.
16. Gordon AJ, Macpherson DS. Guideline chaos: conflicting recommendations for preoperative cardiac assessment. *Am J Cardiol.* 2003;91(11):1299-303.
17. Heinisch RH, Barbieri CF, Nunes Filho JR, Oliveira GL, Heinisch LM. Prospective assessment of different indices of cardiac risk for patients undergoing noncardiac surgeries. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(4):327-38.
18. Clement DL, Boccalon H, Dormandy J, Durand-Zaleski I, Fowkes G, Brown T. A clinical approach to the management of the patient with coronary (Co) and/or carotid (Ca) artery disease who presents with leg ischaemia (Lis). *Int Angiol* 2000; 19:97-125.
19. Hertzner NR, Young JR, Beven EG, O'Hara PJ, Graor RA, Ruschhaupt WF et al. Late results of coronary bypass in patients with peripheral vascular disease. I. Five-year survival according to age and clinical cardiac status. *Cleve Clin Q* 1986; 53:133-143.
20. Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol.* 1996;57(1):37-44.
21. Gualandro DM., Calderaro D., CY. Pai, Campos CAHM., Lemos Neto PA., Caramelli B. Síndrome coronariana aguda no perioperatório de cirurgias não cardíacas: aspecto angiográfico. *Arq. Bras. Cardiol* 2007; 89 (suppl.1): 204.

22. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104:191-196.
23. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:505-510.
24. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948-954.
25. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104:191-196.
26. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:505-510.
27. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948-954.
28. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104:2673-2678.
29. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolf G, Kostner K, Maurer G et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86:207-210.

30. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:1899-1906.
31. Harris LM, Faggioli GL, Shah R, Koerner N, Lillis L, Dandona P et al. Vascular reactivity in patients with peripheral vascular disease. *Am J Cardiol* 1995; 76:207-212.
32. Yataco AR, Corretti MC, Gardner AW, Womack CJ, Katzel LI. Endothelial reactivity and cardiac risk factors in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 1999; 83:754-758.
33. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003; 108:2093-2098.
34. Schindler TH, Hornig B, Buser PT, Olschewski M, Magosaki N, Pfisterer M et al. Prognostic value of abnormal vasoreactivity of epicardial coronary arteries to sympathetic stimulation in patients with normal coronary angiograms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:495-501.
35. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106:653-658.
36. Vita JA, Keaney JF, Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002; 106:640-642.

37. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75:71B-74B.
38. Verma S., Buchanan MR., Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2054-2059.
39. Willerson JT., Kereiakes DJ. Endothelial dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 2060-2061.
40. Quyyumi A. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol* 2003; 91(suppl): 19H-24H.
41. Ganz P., Vita JA. Testing endothelial vasomotor function. Nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003; 108: 2049-2053.
42. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-1241.
43. Szmitko PE., Wang C-H., Weisel RD., Almeida, JR. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation* 2003; 108: 1917-1923.
44. Szmitko PE., Wang C-H., Weisel RD., Jeffries GA. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation. Part II. *Circulation* 2003;108: 2041-2048.
45. Widlansky ME., Gokce N., Keaney J., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 43: 1149-1160.

46. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002; 105:1567-1572.
47. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1769-1775.
48. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004; 39:967-75.
49. Ridker PM., Torres JL. Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol* 2003;18(6): 471-478.
50. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:862-74.
51. Fichtlscherer S., Rosenberger G., Walter D., Breuer S. Elevated c-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102: 1000-1006.
52. Montero I., Orbe J., Varo N., Beloqui O., Monreal JI., Rodríguez JA., et al. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1369-1378.
53. Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, Pelliccioni S, Monaco C, Ginnetti F et al. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105:800-803.
54. Pedro MA., Coimbra SR., Colombo FMC. Métodos de Investigação do Endotélio. In: Da Luz, PL., Laurindo FRM, Chagas ACP, ed. *Endotélio &*

- doenças cardiovasculares.. 1º Edição, São Paulo, Atheneu, 2003: capítulo 6: 69-82.
55. Coretti MC., Anderson T., Benjamin E., Celermajer D. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.
56. Gutierrez MA, Pilon PE, Lage SG et al. Assessment of carotid diameter and wall thickness in ultrasound images using active contours improved by a multiresolution technique. *Proc SPIE*. 2002; 4683: 248-255.
57. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non–ST–Segment Elevation Myocardial Infarction—2002: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) *Circulation* 2002; 106: 1893 – 1900.
58. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina—Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *Circulation* 2003;107: 149 – 158.
59. Macedo E, Abdulkader R, Castro I, Sobrinho AC, Yu L, Vieira JM, Jr. Lack of protection of N-acetylcysteine (NAC) in acute renal failure related to elective aortic aneurysm repair-a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1863-1869.

60. Durazzo, AES. Efeito da atorvastatina na mortalidade e morbidade cardiovascular após operação vascular não cardíaca. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. USP/ FM/ SBD-382/01, 2001.
61. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2795-2804.
62. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:843-848.
63. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:2187-2192.
64. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, Bax JJ, Thomson IR, Hoeks SE et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1763-1769.
65. Rao TL, Jacobs KH, El Etr AA. Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. *Anesthesiology* 1983; 59:499-505.
66. Becker RC, Underwood DA. Myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery. *Cleve Clin J Med* 1987; 54:25-28.

67. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2007; 297:2481-2488.
68. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med* 2006; 34:S102-S108.
69. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279:217-221.
70. Levy PS, Kim SJ, Eckel PK, Chavez R, Ismail EF, Gould SA et al. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am J Physiol* 1993; 265:H340-H349.
71. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409-417.
72. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345:1230-1236.
73. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292:1555-1562.
74. Licker M, Ellenberger C, Sierra J, Kalangos A, Diaper J, Morel D. Cardioprotective effects of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest* 2005; 128:838-847.

75. Licker M, Ellenberger C, Sierra J, Christenson J, Diaper J, Morel D. Cardiovascular response to acute normovolemic hemodilution in patients with coronary artery diseases: Assessment with transesophageal echocardiography. *Crit Care Med* 2005; 33:591-597.
76. Hogue CW, Jr., Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998; 38:924-931.
77. Anderson PL, Arons RR, Moskowitz AJ, Gelijns A, Magnell C, Faries PL et al. A statewide experience with endovascular abdominal aortic aneurysm repair: rapid diffusion with excellent early results. *J Vasc Surg* 2004; 39:10-19.
78. Lee WA, Carter JW, Upchurch G, Seeger JM, Huber TS. Perioperative outcomes after open and endovascular repair of intact abdominal aortic aneurysms in the United States during 2001. *J Vasc Surg* 2004; 39:491-496.
79. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004; 351:1607-1618.
80. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:2179-2186.
81. Marques AC, Yu PC, Calderaro D, Gualandro DM, Caramelli B. High-risk patients undergoing major vascular surgery: to operate or not to operate? *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1398-1399.

82. Cambria RP, Davison JK, Zannetti S, L'Italien G, Atamian S. Thoracoabdominal aneurysm repair: perspectives over a decade with the clamp-and-sew technique. *Ann Surg* 1997; 226:294-303.
83. Kashyap VS, Cambria RP, Davison JK, L'Italien GJ. Renal failure after thoracoabdominal aortic surgery. *J Vasc Surg* 1997; 26:949-955.
84. Tallgren M, Niemi T, Poyhia R, Raininko E, Railo M, Salmenpera M et al. Acute renal injury and dysfunction following elective abdominal aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33:550-555.
85. Owens CD, Ridker PM, Belkin M, Hamdan AD, Pomposelli F, Logerfo F et al. Elevated C-reactive protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. *J Vasc Surg* 2007; 45:2-9.
86. Heider P, Poppert H, Wolf O, Liebig T, Pelisek J, Schuster T et al. Fibrinogen and high-sensitive C-reactive protein as serologic predictors for perioperative cerebral microembolic lesions after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2007; 46:449-454.
87. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 2005 [568(Pt 2)]:357-369.
88. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. A noninvasive measurement of reactive hyperemia that can be used to assess resistance artery endothelial function in humans. *Am J Cardiol* 2001; 87:121-5, A9.

89. Hayoz D, Weber R, Rutschmann B, Darioli R, Burnier M, Waeber B et al. Postischemic blood flow response in hypercholesterolemic patients. *Hypertension* 1995; 26:497-502.
90. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78:1210-1214.
91. Mitchell GF, Parise H, Vita JA, Larson MG, Warner E, Keaney JF, Jr. et al. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilation: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 44:134-139.
92. Huang AL, Silver AE, Shvenke E, Schopfer DW, Jahangir E, Titas MA et al. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2113-2119.

Apêndice

Algoritmo adaptado da diretriz de avaliação perioperatória do American College of Physicians^(11;12).

Algoritmo do American College of Physicians

IAM<6m (10 pontos) ou IAM>6m (5 pontos) Angina Classe III (10 pontos) ou Angina Classe IV (20 pontos) EAP na última semana (10 pontos)ou EAP alguma vez na vida (5 pontos)	Suspeita de EAO crítica (20 pontos) Ritmo não sinusal ou RS c/ ESSV no ECG (5 pontos) ou >5 ESV no ECG (5 pontos) PO2<60, pCO2>50, K<3, U>50, C>2,3 ou restrito ao leito (5 pontos) idade > 70 anos (5 pontos) Cirurgia de emergência (10 pontos)
---	---

Total de pontos: ⇒ Classe I (zero a 15 pontos) Classe II (20-30 pontos) ou III (> 30 pontos)

