

**Impacto do Controle da Glicemia no Pós-Operatório de Cirurgia
Cardíaca - Dados Observacionais do Hospital de Clínicas de Porto
Alegre**

Dissertação de Mestrado

Clarissa Both Pinto

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares

Impacto do controle da glicemia no pós-operatório de cirurgia
cardíaca - dados observacionais do Hospital de Clínicas de Porto
Alegre

Autora: Clarissa Both Pinto

Orientadora: Prof.^a Dra. Carisi Anne Polanczyk

*Dissertação submetida como requisito para
obtenção do grau de Mestre ao programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área
de Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2019

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Maurício e Kátia, pelo privilégio de estudo, por sempre me oferecerem o melhor que puderam e por sempre acreditarem nos meus sonhos.

Agradeço à minha irmã, Rafaela, pelo apoio incondicional.

Agradeço aos amigos Vinícius, Claudia e Letícia, por estarem presentes em momentos que precisei muito.

Agradeço aos amigos e estudantes Dillan, Elisa, Francine, Gabriela e Manoela, por terem abraçado a ideia do estudo Vision e por terem me ajudado nesta árdua tarefa de pesquisa.

Agradeço à amiga Geórgia, pela ajuda constante e pelo companheirismo.

Agradeço à co-orientadora Mariana Vargas Furtado, por ter me acompanhado e me apoiado desde o terceiro semestre da faculdade.

Agradeço à professora Carisi, por ser inspiração desde o início da faculdade, por ter sempre me oferecido oportunidades de crescimento e por ter acreditado em mim, mesmo quando eu achei que não conseguiria.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	33
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	34
5. ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	41
APÊNDICE A.....	61
6. ARTIGO EM INGLÊS.....	71
APÊNDICE B.....	90
7. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	101
ANEXOS	102

Lista de Abreviaturas e Siglas

ADA	Associação Americana de Diabetes
AVC	Acidente Vascular Encefálico
CEC	Circulação Extra-Corpórea
CRM	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
DRT	Doença Renal Terminal
DVP	Doença Vascular Periférica
EA	Estenose Aórtica
FA	Fibrilação Atrial
FE	Fração de Ejeção
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1C	Hemoglobina glicada
HP	Hipertensão Pulmonar
HR	Hazard Ratio
IC	Insuficiência Cardíaca
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IMC	Índice de Massa Corpórea
IRA	Insuficiência Renal Aguda
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
OR	Odds Ratio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Parada Cardiorrespiratória
RR	Risco Relativo
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TVP	Trombose Venosa Profunda

UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

Resumo

Introdução: Diabetes mellitus (DM) é um fator de risco conhecido para doenças cardiovasculares, as quais são a principal causa de mortalidade nesses pacientes. Pacientes com DM têm doença arterial coronariana mais extensa e são um subgrupo com maior probabilidade de se beneficiar de procedimentos cirúrgicos ao invés de procedimentos percutâneos. A cirurgia cardíaca é um procedimento complexo, e o perfil de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca mudou significativamente nas últimas décadas, incluindo mais pacientes com DM e com múltiplas comorbidades. Estudos prévios mostram que a presença de DM está associada à maior morbimortalidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Além disso, o EuroScore II é amplamente utilizado para avaliar riscos de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, embora tenha sido desenvolvido a partir de coortes europeias e sua precisão possa diferir em outros contextos clínicos.

Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto do DM nas complicações pós-operatórias de cirurgia cardíaca; avaliar se o diabetes é um preditor independente de morte e MACE; avaliar se o protocolo de insulina intravenosa para correção da hiperglicemia persistente em unidade de terapia intensiva e a hemoglobina glicada pré-operatória são preditores independentes para os desfechos analisados; descrever a acurácia do EuroScore II para prever a morte e os principais eventos.

Métodos: Estudo de coorte prospectiva de pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca entre 2015 e 2018 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A coleta de dados foi realizada antes da cirurgia, por meio da aplicação de questionário e da busca em prontuário eletrônico; e durante a cirurgia até a alta hospitalar, por meio do prontuário eletrônico. Na análise estatística, foi realizada regressão de Poisson univariada com ajuste robusto nas variâncias, adotando-se $p < 0,2$ para inclusão no modelo multivariado. Foram considerados significativos valores de $p \leq 0,05$.

Resultados: Este estudo incluiu 541 pacientes, 241 submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, 161 cirurgias valvares e 71 procedimentos combinados. A prevalência de indivíduos com DM foi de 32%. Observou-se que os pacientes com DM eram mais velhos (idade média dos diabéticos $65,8 \pm 8,8$, idade média dos pacientes sem diabetes $60 \pm 12,9$, $p < 0,001$), mais hipertensos (91% vs 67%, $p < 0,001$), apresentaram mais história prévia de infarto agudo do miocárdio (35% vs 25%, $p = 0,01$), de acidente vascular cerebral (16% vs 11%, $p = 0,04$) e doença vascular periférica (8,9% vs 3,8%, $p = 0,01$). Quanto ao desfecho óbito, os pacientes com DM

apresentaram maior mortalidade (11% vs. 4,9%, HR 2,5, IC95% 1,3-4,6 p <0,003), bem como MACE (22,4% vs. 11,8% em pacientes não diabéticos; HR 1,97; IC95% 1,3-2,9 p <0,001). Pacientes com DM também apresentaram maior incidência de infecção (22,4% vs. 11,8%, FC 1,8, IC 95% 1,2-2,66, p = 0,003) e novos episódios de fibrilação atrial (28% vs. 19,8%; HR 1,4, IC 95% 1,05-1,96, p = 0,023). O protocolo de insulina na UTI e a hemoglobina glicada > 6,5% não foram preditores para os desfechos analisados. A acurácia do EuroScore II para prever a morte foi de (AUC) 0,81 (IC 0,74-0,87) e para MACE (AUC) foi de 0,70 (IC). 0,63-0,77).

Conclusão: Independentemente de todos os avanços no cuidado perioperatório, os pacientes com DM apresentaram mais comorbidades e maior morbimortalidade após cirurgia cardíaca. Cuidados focados devem ser adotadas para melhorar os resultados para esses pacientes. Hiperglicemia persistente com necessidade de protocolo de insulina na UTI e hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% não foram preditores independentes de morte e MACE. A capacidade preditiva do EuroScore II permaneceu adequada para morte e eventos importantes e pode ser usada para avaliação de risco pré-operatória.

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a known risk factor for cardiovascular disease, which is the leading cause of mortality in these patients. Patients with DM have more extensive coronary artery disease and are a subgroup most likely to benefit from surgical instead of percutaneous procedures. Cardiac surgery is a complex procedure, and the profile of patients undergoing cardiac surgery has changed significantly in the last decades, including more patients with DM and with multiple morbidities. Previous studies show that the presence of DM is associated with higher morbidity and mortality in the postoperative period of cardiac surgery. Besides that, EuroScore II is widely used to risk assess patients undergoing cardiac surgery, although it was developed from European Cohorts and its accuracy might differ in other settings.

Objective: This study aimed to evaluate the impact of DM in postoperative complications of cardiac surgery; to assess whether diabetes is an independent predictor of death and MACE; to evaluate whether intravenous insulin protocol for correction of persistent hyperglycemia in intensive care unit and preoperative glycated hemoglobin are independent predictors for the outcomes analyzed; describe the accuracy of EuroScore II to predict death and major events.

Methods: Prospective cohort study of adult patients undergoing cardiac surgery between 2015 and 2018 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Data collection was performed before surgery, through the application of a questionnaire and search in electronic medical records; and during surgery until hospital discharge, through electronic medical records. In the statistical analysis, univariate Poisson regression was performed with robust variance adjustment, adopting $p < 0.2$ for inclusion in the multivariate model. Significant values of $p \leq 0,05$ were considered.

Results: The study included 541 patients, 241 submitted to CABG, 161 valvular surgeries, 71 combined procedures. The prevalence of individuals with DM was 32%. It was observed that patients with DM were older (mean age of diabetic patients 65.8 ± 8.8 , mean age of patients without diabetes 60 ± 12.9 , $p < 0.001$), more hypertensive (91% vs 67%, $p < 0,001$), had more previous history of acute myocardial infarction (35% vs 25%, $p = 0.01$), stroke (16% vs 11%, $p = 0.04$) and peripheral vascular disease (8.9% vs 3.8%, $p = 0.01$). Regarding the death outcome, patients with DM presented higher mortality (11% diabetic patients and 4.9% in non-diabetic patients, HR 2.5, 95% CI 1.3-4.6 $p < 0.003$), as well as MACE (22.4% in diabetic patients and 11.8% in non-diabetic

patients, HR 1.97, 95% CI 1.3-2.9 p<0.001). Patients with DM also had a higher incidence of infection (22.4% vs. 11.8%, HR 1.8, CI 95% 1.2-2.66, p= 0.003) and new episodes of atrial fibrillation (28% vs. 19.8%; HR 1.4, CI 95% 1.05-1.96, p=0.023). Insulin protocol in the ICU and glycated hemoglobin > 6.5% were not predictors for the outcomes analyzed. The overall accuracy of EuroScore II to predict death was (AUC) 0.81 (CI 0.74-0.87) and for MACE (AUC) it was 0.70 (CI 0.63-0.77).

Conclusion: Regardless of all advances in perioperative care, patients with DM had more comorbidities and still have a much higher morbidity and mortality following cardiac surgery. Dedicated care pathways should be pursued to improve outcomes for these patients. Persistent hyperglycemia requiring insulin protocol in the ICU and glycated hemoglobin greater than or equal to 6.5% were not independent predictors of death and MACE. EuroScore II predictive capacity remained adequate for death and major events and could be used for preoperative risk assessment.

Key words: cardiovascular surgery, diabetes, insulin protocol, glycated hemoglobin.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de óbito mundialmente e o diabetes mellitus (DM) é um importante fator de risco para o desenvolvimento destas. Dados da Organização Mundial da Saúde de 2012 estimam que a prevalência de DM seja de 8-10%. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2018 e da Federação Internacional de Diabetes de 2015, o Brasil é o quarto país com maior número de indivíduos com diabetes, com cerca de 14 milhões de pessoas com diabetes. Além disso, conforme relatório da Organização Mundial de Saúde, tanto as doenças cardiovasculares quanto as cerebrovasculares são a principal causa de morte em pessoas com diabetes e pacientes com diabetes apresentam pior prognóstico após eventos cardiovasculares em comparação com pessoas sem diabetes (1).

As cirurgias cardíacas são consideradas procedimentos de alto risco, com mortalidade que varia de 1 a 9,5% dependendo do tipo de cirurgia cardíaca (2). A parcela de pacientes com DM submetidos à cirurgia cardíaca, especialmente cirurgia de revascularização do miocárdio tem aumentado nos últimos anos (1). Por ser um procedimento de alta complexidade e por envolver, muitas vezes, pacientes gravemente enfermos, complicações pós-operatórias são esperadas.

Diversos estudos evidenciam que presença de diabetes mellitus está associada a piores desfechos no período perioperatório, bem como à menor sobrevida a curto e a longo prazo após cirurgia de revascularização do miocárdio. Os pacientes com diabetes apresentam mais chances de desenvolver complicações, tais como fibrilação atrial, infecções, insuficiência renal, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio (3,4,5,6).

Como o subgrupo de pacientes com diabetes submetidos à cirurgia cardíaca é crescente, torna-se indispensável estabelecer um manejo peri-operatório adequado, a fim de mitigar as complicações pós-operatórias. Sabe-se que tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia no pós-operatório são fatores de risco para desfechos adversos (7). Estudos em que o controle glicêmico moderadamente estrito é aplicado em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca no ambiente de terapia intensiva demonstram redução nas taxas de infecção e fibrilação atrial, mas sem diferença em mortalidade (8). Além disso, não é conhecido qual o nível glicêmico adequado em pré e peri-operatório de cirurgia cardíaca, incluindo o alvo da hemoglobina glicada.

O EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) é um dos escores mais utilizados atualmente para avaliar o perfil de risco dos pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca. Reformulado em 2011, este escore avalia características clínicas, variáveis relacionadas à função cardíaca e variáveis relacionadas ao tipo de cirurgia. Como foi baseado em pacientes europeus, novos estudos são necessários para avaliar sua validação externa em diferentes populações (9).

2. REVISÃO DE LITERATURA

Diabetes como fator de risco para doenças cardiovasculares

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), das 57 milhões de mortes em 2008, 17,3 milhões (30%) foram devido a doenças cardiovasculares, sendo que aproximadamente 80% dessas mortes ocorrem em países de baixa renda (1).

Diabetes é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV). No ano de 2008, a prevalência global do diabetes foi cerca de 10%, sendo responsável por cerca de 1,3 milhão de mortes no mundo (1). Nos países de baixa renda, estima-se que a prevalência seja de 8%, enquanto que nos países de renda média a alta, tal prevalência aumenta para cerca de 10%. As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em pessoas com diabetes, sendo responsáveis por quase 60% da mortalidade. Em pessoas com diabetes, o risco de eventos cardiovasculares é de duas a três vezes maior comparado a pessoas sem diabetes (1). Além de maior risco para doenças cardiovasculares, os pacientes com diabetes apresentam pior prognóstico após eventos cardiovasculares em comparação com pessoas sem diabetes (1).

A ocorrência de diabetes tende a ocorrer em conjunto com outros fatores de risco cardiovasculares conhecidos, como obesidade, hipertensão e dislipidemia. A não detecção precoce e o manejo inadequado do diabetes geram complicações graves, incluindo aumento de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, amputações e cegueira.

O acesso aos cuidados primários para aferir a glicemia, bem como controle dos demais riscos cardiovasculares, além do acesso aos medicamentos essenciais, associados à adesão a medidas não farmacológicas, podem diminuir a chance de doenças cardiovasculares em pessoas com diabetes (1).

Cirurgias cardíacas e complicações relacionadas a este procedimento

As cirurgias cardíacas são consideradas procedimentos de alto risco. Segundo dados da Sociedade de Cirurgias Torácicas, que inclui 95% das cirurgias cardíacas realizadas nos Estados Unidos, a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) permanece sendo a cirurgia cardíaca mais realizada - 156.931 cirurgias realizadas no ano de 2016-, seguida por troca valvar aórtica isolada, por cirurgia de revascularização do miocárdio e troca valvar aórtica combinadas, por troca de válvula mitral e por correções de aneurismas aórticos (2).

A mortalidade relacionada a cirurgias cardíacas permanece estável ao longo dos anos, variando de 9,5% para cirurgias combinadas (CRM e troca de válvula mitral) a 1,1% para reparo de válvula mitral. Além disso, a cirurgia combinada de revascularização do miocárdio e troca de válvula mitral é a que tem maior morbidade (2). No Brasil, segundo dados do DATASUS, cerca de 100 mil cirurgias cardíacas foram realizadas no ano de 2012, sendo a maior parte delas cirurgias de revascularização do miocárdio (10). Por ser um procedimento de alta complexidade e por envolver, muitas vezes, pacientes gravemente enfermos, complicações pós-operatórias são esperadas.

Sangramento

A definição de sangramento excessivo e maciço varia na literatura, mas a maioria das definições admite como sangramento aumentado quando há uma drenagem por dreno torácico maior do que 200 mL/h ou 1.500 mL em 8 horas. Já sangramento maciço é definido como mais de 2.000 mL de sangramento do dreno torácico nas 12 horas ou necessidade de mais de 10 unidades de hemoderivados (11,12).

Algum grau de sangramento é esperado após a realização de cirurgia cardíaca, devido a coagulopatia inerente à utilização de circulação extracorpórea (12). Em sua grande maioria, o sangramento não é de grande monta e se resolve sem necessidade de uso de hemoderivados. No entanto, em cerca de 10% dos pacientes, ocorre sangramento mais acentuado, o qual confere maior morbimortalidade no pós-operatório. Apenas em 3% dos casos é necessária re-intervenção cirúrgica para controle de sangramento (13).

Independentemente da definição utilizada, o sangramento aumentado no pós-operatório deve inspirar cuidados, visto que se associa a um risco aumentado de morte (14).

Lesões neurológicas

Lesões neurológicas também estão associadas à cirurgia cardíaca. As complicações neurológicas variam desde algum comprometimento cognitivo leve até acidente vascular cerebral (AVC) (15). Estima-se uma incidência de AVC de cerca de 4% em cirurgias de revascularização do miocárdio, aumentando para 10% em cirurgias de troca valvar ou em cirurgias que envolvem reparo aórtico (16). A maioria dos eventos são embólicos, podendo ocorrer devido a embolização aterosclerótica durante a manipulação cirúrgica. No entanto, tais lesões também podem ocorrer devido à

microembolização do ar, à formação de trombos durante a circulação extracorpórea (CEC), à hipoperfusão cerebral durante a CEC ou até mesmo devido à doença cerebrovascular pré-existente (16).

Diversos estudos evidenciam que a ocorrência de acidente vascular cerebral no período pós-operatório está associada a desfechos marcadamente piores a longo prazo (17). A incidência de acidente vascular cerebral em paciente diabéticos e não diabéticos será abordado adiante.

Complicações pulmonares

As complicações pulmonares também podem ser eventos comuns após cirurgias cardíacas, embora apenas 5 a 8% dos pacientes necessitem de ventilação mecânica prolongada (18). Dentre as causas de insuficiência respiratória, observam-se pneumonia, edema pulmonar, lesão do nervo frênico e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (19). Dentre tais complicações, a pneumonia é a mais frequente após cirurgia valvar mitral, ocorrendo em cerca de 5,5% dos pacientes. Estudos evidenciam que esta complicação aumenta o tempo de internação hospitalar, bem como custos. Já o risco de SARA é dependente do tipo de cirurgia realizada. Dados demonstram que cerca de 17% dos pacientes submetidos à troca valvar aórtica podem desenvolver SARA, fato que pode conferir maior mortalidade (19).

Insuficiência renal aguda

O desenvolvimento de insuficiência renal aguda (IRA) também é uma complicação significativa após cirurgia cardíaca. A incidência desta complicação varia de 2,9 a 7,7%. Os mecanismos que justificam esta complicação são diversos, envolvendo hipoperfusão, hemólise e aumento das citocinas inflamatórias (20).

Os fatores de risco para desenvolvimento de IRA podem ser divididos em pré e intraoperatórios. Dentre os fatores de risco pré-operatórios, incluem injúria renal prévia, insuficiência cardíaca, idade, diabetes, uso de tabaco e realização de angiografia (21). Já os fatores de risco intraoperatórios incluem tempo prolongado de CEC, tempos prolongados de pinçamento aórtico, hipotensão e perfusão renal prejudicada (22).

Estima-se que cerca de 50% dos pacientes apresentam algum comprometimento da função renal, sendo necessária terapia de substituição renal em até 5% dos pacientes (22).

Estudo realizado Loef e colaboradores analisou 843 pacientes que foram submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea no ano de 1991. Neste estudo, a incidência de deterioração da função renal pós-operatória foi de 17,2%. Nos pacientes com perda da função renal, a mortalidade intra-hospitalar foi de 14,5%, contra 1,1% nos pacientes sem deterioração renal. A longo prazo, a mortalidade também foi significativamente aumentada nos pacientes com deterioração da função renal comparados àqueles sem deterioração (HR 1,83; IC 95% 1,38 a 3,20). Além disso, o desenvolvimento de insuficiência renal aguda aumenta de forma significativa não só o risco de mortalidade a curto e a longo prazo, mas também outros desfechos, como tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e tempo de internação hospitalar (23).

Infecções

A incidência de infecções nosocomiais em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca varia de 10-20%. As infecções do sítio cirúrgico podem ser infecções da ferida operatória/esternal, classificadas como profundas ou superficiais, levando ou não ao desenvolvimento de mediastinite. Estima-se que a incidência de mediastinite varie de 1 a 2% dos pacientes, podendo alcançar uma mortalidade de até 50%. Os fatores de risco para infecções incluem diabetes, obesidade, necessidade de re-intervenção cirúrgica, uso de artérias mamárias internas, transfusão de hemoderivados, tempo de ventilação mecânica e tempo de internação na UTI prolongados (11, 24).

Estudo de coorte prospectivo publicado recentemente por Perrault e colaboradores analisou a incidência de infecção mediastinal, definida como infecção profunda da ferida esternal, mediastinite, pericardite ou miocardite infecciosa. Dos 5.158 pacientes incluídos, 43 apresentaram infecções mediastinais, com uma incidência cumulativa de 0,79% (IC 95%, 0,60% a 1,06%). Destas 43 infecções mediastinais, 26 foram classificadas como infecção profunda de esterno (61%), 12 mediastinites (28%) e 5 miocardites e pericardites (12%). Comparado com pacientes que não desenvolveram infecções, pacientes com infecções do mediastino geralmente apresentavam maior índice de massa corporal, maior creatinina, menor hemoglobina e menor fração de ejeção. Também eram mais propensos a receber suporte circulatório pré-operatório (oxigenação extracorpórea por membrana, balão intra-aórtico, dispositivo de assistência ventricular), ter diabetes, insuficiência renal ou doença vascular periférica (25).

O uso de profilaxia antibiótica no perioperatório diminui acentuadamente o risco de infecção, existindo diretrizes específicas dependendo do germe responsável. Além disso, em pacientes colonizados por germes meticilina resistentes, a descontaminação nasal com mupirocina e banhos de esponja clorexidina também diminuem a taxa de infecção (12).

Outros focos de infecção envolvem uso de cateteres vasculares e urinários. O racional é que todos os cateteres devem ser removidos logo que não forem mais necessários. Da mesma forma que os cateteres vasculares, deve-se objetivar remoção das sondas urinárias. Estudos evidenciam que é possível reduzir em 50% a chance de infecção quando o cateter é removido no segundo dia de pós-operatório (13).

Tromboembolismo Venoso

Estudos demonstram que até 20% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca desenvolvem trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (TEP), embora nem todos sejam sintomáticos. Pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea apresentam risco maior de desenvolver TVP, provavelmente relacionado aos efeitos pró-trombóticos relacionados à circulação extracorpórea. A profilaxia para eventos trombóticos é item essencial, mas há poucos dados sobre profilaxia especificamente relacionado ao contexto de cirurgia cardíaca. Em pacientes com baixo risco para eventos trombóticos, compressão pneumática parece ser suficiente, enquanto que, naquelas pacientes com risco aumentado ou que desenvolvem complicações, como sangramento, faz-se necessária profilaxia farmacológica (11, 27).

Fibrilação atrial

A fibrilação atrial (FA) pode ser uma condição benigna e autolimitada. No entanto, também pode ser deletéria, resultando em instabilidade hemodinâmica, aumentando não só a morbimortalidade no período pós-operatório, como também aumentando tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e em enfermaria, acarretando maiores custos (11). Dados do ano de 2018 da Sociedade de Cirurgiões Torácicos evidenciam que desenvolvimento de fibrilação atrial em pacientes sem esta condição previamente permanece como a complicação pós-operatória mais comum e, apesar de anos de investigação e inúmeras estratégias para manejar tal condição, persiste como uma condição frequente em até um terço dos pacientes.

Estudo de coorte retrospectivo recente realizado por Ismail e colaboradores analisou 252 pacientes adultos submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea, entre novembro de 2013 e dezembro de 2015, em centro único, na Arábia Saudita. Neste estudo, observou-se que a incidência de fibrilação atrial (FA) no período pós-operatória eram mais velhos, apresentavam diabetes e uma menor fração de ejeção comparados àqueles sem FA pós-operatória. Em relação aos desfechos, pacientes que desenvolveram FA pós-operatória tiveram maior incidência de sangramento e desenvolveram mais choque cardiogênico. Além disso, a permanência na UTI, o tempo de ventilação e o tempo de internação hospitalar foram estatisticamente mais longos no grupo com FA do que no grupo sem FA (28).

Choque Refratário

O choque refratário pós-cardiotomia pode se manifestar ainda na sala de cirurgia, como falha na separação da CEC, mas tipicamente se apresenta na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) como hipotensão sustentada, hipoperfusão ou colapso hemodinâmico súbito (11).

A síndrome vasoplégica consiste em um estado de resistência vascular muito diminuída, que ocorre em até 25% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. A causa para o desenvolvimento de tal condição muito provavelmente está relacionada a uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada. Além disso, pode estar associada ao uso no período pré-operatório de medicações, como inibidores da enzima conversora de angiotensina, tempos de CEC prolongados, disfunção prévia de ventrículo esquerdo e necessidade de hemoderivados. Esta condição normalmente requer altas doses de vasopressores, fato que confere um aumento significativo na morbimortalidade (11, 29). Além da síndrome vasoplégica, tamponamento cardíaco deve sempre ser suspeitado no cenário pós-operatório de baixo débito cardíaco. As coleções pericárdicas são tipicamente de sangue não drenado ou de coágulo. Já os derrames pericárdicos inflamatórios desenvolvem-se mais tarde, cerca de 5 a 7 dias após a cirurgia (11, 30).

O choque refratário também pode ser decorrente de disfunção ventricular. A disfunção de ventrículo esquerdo (VE) pode ser resultado de tempo prolongado de circulação extracorpórea, tempos prolongados de pinçamento aórtico, baixa perfusão coronariana e patologia valvares. Já a falha de ventrículo direito (VD) pode ser

provocada por miocárdio atordoado, má perfusão coronariana ou falha do ventrículo esquerdo (11, 31, 32).

Diabetes como fator de risco para doenças cardiovasculares e cirurgia de revascularização do miocárdio como modalidade de tratamento para pacientes com diabetes e com doença arterial coronariana

Diabetes é um fator de risco estabelecido para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana (DAC). Dados provenientes do estudo Framingham evidenciaram que diabetes é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares. Dos mais de 30 mil participantes acompanhados em um período de cerca de 20 anos, a incidência de diabetes na população masculina foi de 3,9% e na população feminina cerca de 3,1%. Mesmo após ajuste para outros fatores de risco para doenças cardiovasculares, tais como idade, pressão arterial, tabagismo e colesterol, a presença de diabetes conferiu um risco relativo para morte por doença cardiovascular de 1,7 em homens e de 3,3 em mulheres comparado com pacientes sem diabetes (33).

A complexidade e severidade da doença arterial coronariana também parecem ser influenciadas pela presença de diabetes. Estudos com angiografia que documentaram o grau de doença arterial coronariana evidenciaram que pacientes com diabetes apresentam mais doença multiarterial e mais acometimento da artéria descendente anterior esquerda, comparado a pacientes sem diabetes (34, 35, 36). Além disso, estudos post mortem confirmam o aumento da incidência e da gravidade da doença arterial coronariana em pacientes com diabetes comparados com controle (37).

A parcela de pacientes com diabetes submetidos a revascularização do miocárdio tem aumentado nos últimos anos, chegando a corresponder a quase 50%, segundo dados de 2018 da Sociedade de Cirurgiões Torácicos (2). Pacientes com diabetes mellitus apresentam três a quatro vezes mais chance de morrer de cardiopatia isquêmica do que pacientes sem diabetes (38). Além disso, os pacientes com diabetes são particularmente propensos à doença arterial coronariana difusa e multiarterial (39), para os quais existem evidências de que a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é superior à intervenção coronária percutânea (ICP) na redução das taxas de morte e infarto do miocárdio (40). Logo, pacientes com diabetes com DAC multiarterial se beneficiam mais da revascularização miocárdica em comparação com a intervenção coronária percutânea (ICP) (41, 42). Desde a década de 1970, a cirurgia de

revascularização miocárdica (CRM) é um tratamento razoável em pacientes com doença arterial coronariana multiarterial (43). Os principais objetivos deste modo de revascularização também são melhorar a qualidade de vida, aliviando os sintomas de precordialgia, bem como aumento da expectativa de vida. Aceita-se, também, que cirurgia de revascularização miocárdica possa ser um tratamento útil, mas paliativo, de uma doença progressiva, já que a doença arterial coronariana pode continuar a progredir mesmo após a revascularização. O estudo FREEDOM foi desenhado para avaliar os benefícios das atuais técnicas de angioplastia (que usam stents farmacológicos) e de revascularização do miocárdio em combinação com terapia medicamentosa agressiva em pacientes com diabetes. Os resultados da mortalidade geral, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral foram significativamente menores no grupo de cirurgia. Este estudo confirmou que a CRM é a estratégia de revascularização preferida em pacientes com diabetes com doença multiarterial (43).

Diabetes e complicações pós-operatórias na cirurgia cardíaca

Pacientes com diabetes e com doença arterial coronariana constituem um grupo crescente de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, especialmente cirurgia de revascularização do miocárdio. Estudos com pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio relatam uma prevalência de pacientes com diabetes mellitus que varia de 19 a 49% (2). Sendo assim, considerando que pacientes com diabetes são uma parcela crescente e apresentam doença mais grave e mais complexa, este constitui um segmento desafiador de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Diversos estudos evidenciam que presença de diabetes mellitus está associada à maior morbimortalidade no período perioperatório, bem como à menor sobrevida a curto e a longo prazo após cirurgia de revascularização do miocárdio. Estudo de coorte prospectivo realizado por Herlitz et al., entre os anos de 1988 e 1991, analisou 2129 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio. Neste estudo, a prevalência de pacientes com diabetes foi de 13%. Pode-se observar que pacientes com diabetes apresentaram maior morbimortalidade a curto e a longo prazo. Nos primeiros 30 dias após cirurgia de revascularização, a mortalidade foi de 6,7% nos pacientes com diabetes versus 3% em pacientes sem diabetes. No seguimento de dois anos desta coorte, a mortalidade em pacientes com diabetes foi de 13,9% versus 6,5% em pacientes sem diabetes. Além da mortalidade, os pacientes com diabetes também apresentaram mais complicações neurológicas, com incidência de acidente vascular cerebral de 6,3%

em pacientes com diabetes versus 2,5% em pacientes sem diabetes (3). Resultados semelhantes foram observados em uma análise de uma coorte prospectiva com 1034 pacientes com história de diabetes e 3350 sem história de diabetes (4). Nesta população, a mortalidade em 30 dias em pacientes com diabetes foi de 5% enquanto que em pacientes não-diabéticos foi de 2,5%. Contrariando os resultados de estudos prévios, o estudo realizado por Morricone e colaboradores em 1999 não verificou mortalidade aumentada em pacientes com diabetes submetidos a cirurgia cardíaca (5). Este estudo analisou 700 pacientes (350 diabéticos e 350 não diabéticos) submetidos a cirurgia cardíaca (incluindo cirurgias valvares). Neste estudo, a presença de diabetes foi fator de risco independente para reoperação (OR 1,58, $p=0,033$), necessidade de hemoderivados (OR 2,2, $p=0,006$), maior taxa de complicações neurológicas (OR 3,5, $p=0,03$), disfunção renal (OR 5,6, $p=0,003$) e tempo de internação de unidade de terapia intensiva maior que dois dias (OR 1,54, $p=0,006$). No entanto, diabetes não aumentou a taxa de mortalidade. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo realizado por Calafiore e colaboradores (6). Neste estudo, observou-se que diabetes é fator de risco apenas para morte por causa cardíaca. Dos 3360 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio entre janeiro de 1988 a dezembro de 1999, 767 pacientes (22,8%) eram diabéticos e 2593 (77,2%) eram não diabéticos. Foram analisadas as taxas de mortalidade nos primeiros 30 dias e sobrevida a longo prazo. Diferentemente de estudos prévios, não houve diferença significativa em relação a mortalidade geral entre os grupos analisados, sendo de 3,3% no grupo de pacientes com diabetes e 1,9% para pacientes sem diabetes. No entanto, analisando apenas a mortalidade cardíaca precoce, a taxa foi de 2,2% para os pacientes com diabetes e de 1,1% para pacientes sem diabetes. Neste estudo, diabetes foi um fator de risco independente apenas para morte cardíaca e não para óbito por qualquer causa. Analisando a sobrevida em cinco anos, observou-se que entre os diabéticos 92,5% estavam vivos em 5 anos, enquanto que entre os não diabéticos a taxa foi de 93,9%, diferença esta significativa. Analisando a sobrevida apenas para morte cardíaca, diabetes foi um fator de risco independente para tal desfecho ($94,9\% \pm 0,9\%$ nos pacientes com diabetes versus $96,6\% \pm 0,4\%$ para pacientes sem diabetes, $p=0,155$) (6).

A presença de comorbidades associadas também influencia a mortalidade de pacientes com diabetes submetidos à cirurgia cardíaca. Estudo de coorte prospectivo realizado por Leavitt e colaboradores incluiu 36 641 pacientes submetidos à CRM de 1992 a 2001 na Inglaterra (44). Neste estudo a prevalência de diabetes foi cerca de 30%,

sendo que pacientes com diabetes apresentaram uma sobrevida significativamente menor do que indivíduos não diabéticos. A incidência anual de morte entre os diabéticos foi de 5,5 mortes por 100 pessoas-ano comparado a 3,1 mortes por 100 pessoas-ano entre sujeitos não diabéticos. Além disso, a presença de comorbidades, como doença vascular periférica e insuficiência renal, teve um impacto significativo nas incidências anuais de morte e sobrevida a longo prazo. A presença de doença vascular periférica aumentou a mortalidade em 4 vezes. Já a insuficiência renal apresentou efeito ainda maior, aumentando a incidência anual de morte 5 vezes comparado com indivíduos diabéticos sem as comorbidades estudadas.

Estudo realizado por Ridderstolpe et al. investigou incidência de infecções superficial e profundas e mediastinite em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (45). De 1996 a 1999, 3026 pacientes foram submetidos à cirurgia cardíaca. A incidência de complicações da ferida esternal foi de 9,7%, sendo 6,4% infecções superficiais, 1,6% infecções profundas e 1,7% de mediastinite. Os pacientes com diabetes em uso de insulina bem como os pacientes obesos e tempo prolongado de ventilação mecânica foram associados a maior risco de infecção esternal profunda e mediastinite. Estudo realizado por Risnes e colaboradores avaliou 18.532 pacientes adultos submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio entre janeiro de 1989 e dezembro de 2000 (45). Neste estudo, a incidência de mediastinite foi de 107 casos (0,6%) dos 18.532 pacientes. Os fatores de risco associados a mediastinite foram idade superior a 70 anos, o sexo masculino, presença de estenose de artéria descendente anterior, obesidade e doença pulmonar obstrutiva crônica. Além disso, a presença de diabetes mellitus teve um aumento de 3,28 no risco em comparação com a ausência desta condição. Estudo de coorte prospectivo de Perrault analisou 5.158 pacientes incluídos (47) e relatou uma incidência de infecção mediastinal 0,79% nos 65 dias de seguimento. Neste estudo, evidenciou-se que hiperglicemia no pós-operatório ocorreu em 68% dos diabéticos e em 34% dos não diabéticos. A hiperglicemia pós-operatória foi associada a um aumento do risco de infecção mediastinal em não diabéticos (HR, 3,15; IC95%, 1,32 a 7,51), mas não em diabéticos (HR, 0,96; IC 95%, 0,37 a 2,47).

Outra complicação frequente no período pós-operatório de cirurgia cardíaca é a perda de função renal, considerada uma complicação grave e que está associada ao aumento da mortalidade intra-hospitalar. Estudo publicado em 2015 por Hertzberg et. al analisou 39.251 pacientes que se submeteram a um procedimento primário isolado de cirurgia de revascularização do miocárdio na Suécia entre janeiro de 2003 e dezembro

de 2013 (48). Neste estudo, os pacientes foram classificados como diabetes tipo 1 (457 pacientes) e diabetes tipo 2 (5124 pacientes). No total, 145 pacientes (32%) com diabetes tipo 1 e 1.037 pacientes (20%) com diabetes tipo 2 desenvolveram lesão renal aguda no pós-operatório, comparado com em 4.017 casos (13%) em pacientes sem diabetes. O risco de deterioração renal, após ajuste para fatores de confusão, para pacientes com diabetes tipo 1 foi de aproximadamente 5 vezes maior (OR 4,89, IC 95% 3,82-6,25) comparado com pacientes sem diabetes. Para pacientes com diabetes tipo 2, este risco foi menor, porém ainda significativo (OR 1,27, IC 95%, 1,16-1,40). O impacto em mortalidade não foi mensurado neste estudo. A insuficiência renal prévia associada a presença de diabetes em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca teve pior impacto do que quando analisadas ambas as condições separadamente. Estudo de coorte prospectivo realizado por Gallagher analisou 4991 pacientes que foram submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio entre janeiro de 2003 e dezembro de 2007 (49). Dos pacientes analisados, 1054 (21,6%) eram diabéticos, 1042 (21,4%) tinham insuficiência renal (IR) no pré-operatório e 461 (9,5%) apresentavam ambas as condições. Constatou-se que mortalidade pós-operatória em 30 dias e em 5 anos foi significativamente maior nos pacientes que tiveram insuficiência renal no pré-operatório em comparação com pacientes sem IR no pré-operatório. Tal desigualdade estava presente independente do status diabético. No entanto, as taxas de mortalidade foram mais altas em pacientes que também eram diabéticos.

Existem dados que comparam o prognóstico dos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas em relação ao tipo de diabetes (diabetes tipo 1 e tipo 2) e o tipo de tratamento recebido (insulinoterapia ou não) (50). Em um grande estudo de coorte de pacientes suecos que foram submetidos a uma primeira revascularização do miocárdio foram acompanhados por um período de 11 anos. Neste estudo, foram incluídos um total de 39.235 pacientes, com uma prevalência de diabetes de 23% (sendo 21% diabetes tipo 2 e 2% diabetes tipo 1). No período de seguimento de cerca 5,9 anos, 17% dos pacientes morreram, sendo 17% (5.064 de 30.302) sem diabetes, 21% (152 de 725) com diabetes tipo 1 (DM1) e 19% (1.549 de 8.208) com diabetes tipo 2 (DM2). Após análise multivariada, pacientes com diabetes tipo 1 tiveram mais que o dobro do risco de morte a longo prazo (HR 2,04; IC 95% 1,72 - 2,42) após a cirurgia de revascularização do miocárdio, comparado com pacientes sem diabetes. O risco de morte a longo prazo em pacientes com diabetes tipo 2 foi apenas ligeiramente aumentado (HR 1,11; IC 95% 1,05-1,18). Além disso, pacientes com DM1 eram mais

propensos a ter comorbidades, como doença renal crônica, doença renal terminal, doença vascular periférica ou insuficiência cardíaca, as quais são associadas a um pior prognóstico em pacientes com diabetes submetidos a revascularização miocárdica. Em relação ao tipo de tratamento vigente (insulino dependente ou não), estudo realizado por Luciani e colaboradores comparou a morbimortalidade entre esses dois grupos de pacientes com diabetes. Este estudo evidenciou que os pacientes com diabetes em terapia de insulina têm pior prognóstico não só no período pós-operatório, mas também a médio prazo de acompanhamento. Além disso, pacientes com diabetes em tratamento com insulina apresentaram, em comparação com pacientes sem uso de insulina, incidência significativamente maior de complicação, como mediastinite, insuficiência renal, insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica prolongada (51).

Metas de glicemias na unidade de terapia intensiva

A hiperglicemia isolada é um sabido marcador de desfecho adverso tanto em pacientes com diabetes como em pacientes sem diabetes no período perioperatório, aumentando risco de morbidade e mortalidade (52, 53, 54). Pacientes com ou sem diabetes e níveis glicêmicos persistentemente elevados (maiores que 180 mg/dL) devem receber infusões intravenosas de insulina para manter os níveis glicêmicos \leq 180 mg/dL durante a internação na UTI. Tal recomendação provém das evidências do estudo NICE-SUGAR, o qual comparou duas estratégias de controle glicêmico em mais de 6 mil pacientes internados em leito de terapia intensiva (55). Neste estudo, o controle intensivo da glicemia (níveis glicêmicos de 81 a 108 mg/dL) foi associado à maior mortalidade cardiovascular comparado ao controle não estrito (níveis glicêmicos menores que 180 mg/dL).

Em relação à cirurgia cardíaca, o estudo Gluco-CABG Trial publicado em 2015 comparou estratégias de glicemia em ambiente de terapia intensiva após cirurgia de revascularização do miocárdio. Neste estudo, com 300 pacientes, observou-se que terapia intensiva com insulina para atingir glicose de 100 e 140 mg / dL na UTI não reduziu significativamente as complicações perioperatórias em comparação com a glicemia alvo de 141 e 180 mg / dL após a cirurgia de revascularização miocárdica (56).

Hemoglobina glicada como preditor de desfechos em cirurgias cardíacas

A literatura é repleta de estudos que comparam desfechos em pacientes com diabetes e sem diabetes, conforme descrito acima. Entretanto, o impacto do controle glicêmico pré-operatório não é totalmente claro, diferentemente do controle glicêmico no ambiente de terapia intensiva, para o qual existem evidências robustas.

O nível de hemoglobina glicada (HbA1C) fornece uma medida indireta da eficácia com que a glicose no sangue de um indivíduo é controlada e relaciona-se com a glicose sérica prévia. A Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda a dosagem de hemoglobina glicada para avaliar o controle glicêmico a longo prazo em pacientes com diabetes, já que esta correlaciona-se com os níveis glicêmicos durante os três a quatro meses prévios. Alguns estudos já analisaram a relação da hemoglobina glicada e desfechos a curto e a longo prazo em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, com resultados conflitantes, muito provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra na maioria destes estudos (57, 58). Até o momento, não existe recomendação estabelecida em relação ao manejo pré-operatório da hiperglicemia em pacientes que serão submetidos à cirurgia cardíaca. Sendo assim, a importância dos níveis pré-operatórios de HbA1c e se a cirurgia deve ser adiada em pacientes com níveis elevados de HbA1c não é clara.

Em uma metanálise publicada em 2017 por Zheng e colaboradores avaliou oito estudos de caso-controle sobre os níveis de HbA1c e os desfechos clínicos em pacientes com diabetes após cirurgia de revascularização do miocárdio. Essa metanálise evidenciou uma correlação significativa entre níveis mais altos de HbA1c e o risco de mortalidade por todas as causas (OR 1,56; IC95% 1,29-1,88), infarto do miocárdio (OR 2,37; IC95% 1,21-4,64) e acidente vascular cerebral (OR 2,07,95). % IC 1,29-3,32) após a cirurgia de revascularização do miocárdio, concluindo que níveis altos de hemoglobina glicada podem ser um fator de risco potencial de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em pacientes com diabetes (59).

Apesar de já existirem estudos que avaliam tanto a hiperglicemia quanto o efeito da hemoglobina glicada nos desfechos pós-operatórios, a maioria deles estudou estas duas variáveis de forma independente. Estudo retrospectivo publicado por Willem van den Boom e colaboradores evidenciou que a hemoglobina glicada medida no período pré-operatório prevê glicemia média no perioperatório (média de 3 dias de pós-operatório) e que a glicemia média no perioperatório prediz mortalidade de 30 dias. No

entanto, quando foi realizado o ajusta para idade, índice de massa corpórea, sexo e glicemia no período perioperatório, níveis elevados de hemoglobina glicada no período pré-operatório não se associaram à mortalidade em 30 dias. Em cirurgias não cardíacas, a glicemia média foi associada a maior mortalidade em 30 dias. Nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a relação entre glicose média e mortalidade foi distinta. Nesta população, observou-se uma curva em forma de U, na qual a glicemia média no perioperatório menor que 120 ou maior que 160 mg / dL foi associada a um aumento acentuado na mortalidade em 30 dias. Tal achado confirma resultados previamente estabelecidos de que hipoglicemia e hiperglicemia são deletérias no período perioperatório (60).

3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Pacientes com DM constituem um grupo crescente de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. É necessário conhecer esse perfil de pacientes para desenvolver estratégias de redução de complicações no período perioperatório. Espera-se que esta avaliação contemporânea dos pacientes com DM submetidos à cirurgia cardíaca forneça informações a respeito das complicações no período pós-operatório, buscando não só identificar precocemente essas complicações, mas também realizar manejo adequado no período perioperatório.

Objetivos

Primário

- Avaliar o impacto do diabetes em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.
- Avaliar se presença de diabetes é fator preditor independente para os desfechos analisados.
- Avaliar se protocolo de insulina em unidade de terapia intensiva e hemoglobina glicada pré-operatória são fatores preditores independentes para os desfechos analisados.
- Determinar os fatores preditores independentes para os desfechos morte e desfecho combinado (morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) durante a internação.

Secundários

- Descrever as características clínicas dos pacientes, o perfil de risco cardiovascular e outros desfechos clínicos relevantes, tais como fibrilação atrial, infecção, necessidade de diálise e sangramento maior.
- Avaliar a capacidade preditiva do EuroScore II para os desfechos óbito e desfecho combinado, analisando a interação com diabetes.

4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. World Health Organization. (2019). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*.
2. D'Agostino, R., Jacobs, J., Badhwar, V., Fernandez, F., Paone, G., Wormuth, D. and Shahian, D. (2018). The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 Update on Outcomes and Quality. *The Annals of Thoracic Surgery*, 105(1), pp.15-23.
3. Herlitz, J., Wognsen, G., Emanuelsson, H., Haglid, M., Karlson, B., Karlsson, T., Albertsson, P. and Westberg, S. (1996). Mortality and Morbidity in Diabetic and Nondiabetic Patients During a 2-Year Period After Coronary Artery Bypass Grafting. *Diabetes Care*, 19(7), pp.698-703.
4. Cohen, Y., Raz, I., Merin, G. and Mozes, B. (1998). Comparison of Factors Associated With 30-Day Mortality After Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 81(1), pp.7-11.
5. Morricone, L., Ranucci, M., Denti, S., Cazzaniga, A., Isgrò, G., Enrini, R. and Caviezel, F. (1999). Diabetes and complications after cardiac surgery: comparison with a non-diabetic population. *Acta Diabetologica*, 36(1-2), pp.77-84.
6. Calafiore, A., Di Mauro, M., Di Giammarco, G., Contini, M., Vitolla, G., Lorena Iacò, A., Canosa, C. and D'Alessandro, S. (2003). Effect of diabetes on early and late survival after isolated first coronary bypass surgery in multivessel disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 125(1), pp.144-154.
7. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. (2018). *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), pp.S61-S70.
8. Halkos, M., Lattouf, O., Puskas, J., Kilgo, P., Cooper, W., Morris, C., Guyton, R. and Thourani, V. (2008). Elevated Preoperative Hemoglobin A1c Level is Associated With Reduced Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 86(5), pp.1431-1437.
9. Nashef, S., Roques, F., Sharples, L., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. and Lockowandt, U. (2012). EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(4), pp.734-745.

10. Dordetto, P., Pinto, G. and Rosa, T. (2016). Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca: caracterização sociodemográfica, perfil clínico-epidemiológico e complicações. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 18(3), pp.144-149.
11. Stephens, R. and Whitman, G. (2015). Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient. *Critical Care Medicine*, 43(9), pp.1995-2014.
12. Rozental T, Shore-Lesserson L: Pharmacologic management of coagulopathy in cardiac surgery: An update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:669–679.
13. Dixon B, Reid D, Collins M, et al: The operating surgeon is an independent predictor of chest tube drainage following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28:242–246
14. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, et al; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group: Major bleeding, transfusions, and anemia: The deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:478–485.
15. Hocker S, Wijdicks EF, Biller J: Neurologic complications of cardiac surgery and interventional cardiology. *Handb Clin Neurol* 2014; 119:193–208.
16. Selim M: Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007; 356:706–713.
17. Tarakji KG, Sabik JF III, Bhudia SK, et al: Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA* 2011; 305:381–390.
18. Canver CC, Chanda J: Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:853–857.
19. Stephens RS, Shah AS, Whitman GJ: Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 95:1122–1129.
20. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al; Monzino Research Group on Cardiac Surgery Outcomes: Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: Role of perioperative management. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:584–591.
21. Baloria KA, Pillai BS, Goel S, et al: Acute renal dysfunction: Time from coronary angiography to cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2013; 21:649–654.
22. Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, et al: Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:76–83.

23. Loef, B. (2004). Immediate Postoperative Renal Function Deterioration in Cardiac Surgical Patients Predicts In-Hospital Mortality and Long-Term Survival. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(1), pp.195-200.
24. Gummert JF, Barten MJ, Hans C, et al: Mediastinitis and cardiac surgery—an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50:87–91.
25. Perrault LP, Kirkwood KA, Chang HL, et al. A prospective multi-institutional cohort study of mediastinal infections after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(2):461-468. (2018). *AORN Journal*, 108(1), pp.95-100.
26. Wald HL, Ma A, Bratzler DW, et al: Indwelling urinary catheter use in the postoperative period: Analysis of the national surgical infection prevention project data. *Arch Surg* 2008; 143:551–557.
27. Goldhaber SZ, Schoepf UJ: Pulmonary embolism after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2004; 109:2712–2715.
28. Ismail, M., El-mahrouk, A., Hamouda, T., Radwan, H., Haneef, A. and Jamjoom, A. (2017). Factors influencing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting, single center experience. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 12(1).
29. Fischer GW, Levin MA: Vasoplegia during cardiac surgery: Current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 22:140–144.
30. Carmona P, Mateo E, Casanovas I, et al: Management of cardiac tamponade after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:302–311.
31. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, et al: Clinical review: Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care* 2010; 14:201.
32. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, et al: Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: Current and emerging options for management: A systematic literature review. *Crit Care* 2010; 14:R169.
33. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979;59:8–13.
34. Schurtz CI, Lesbre JP, Jany G, Fardellone P, Kalisa A, Funck F, Simony I: Coronary artery disease in diabetics: An angiographic study of 238 patients. *Arch Mat Cueur* 76, 872 (1983)

35. Vigorito C, Betocchi S, Bonzani G, Giudice P, Miceli D, Piscione F, Condorelli M: Severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Angiographic study of 34 diabetic patients and 120 nondiabetic patients. *Am Hem J* 100, 782 (1980)
36. Lemp GF, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz F, Rarnanathan KB, Mirvis DM, Sullivan JM: Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 60, 1015 (1987)
37. Waller BF, Palumbo PJ, Roberts WC. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980;69:498–506.
38. The Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain & Ireland Sixth National Cardiac Surgical database report: demonstrating quality, 2008
39. Campbell, P., Newton, C., Patel, A., Jacobs, E. and Gapstur, S. (2012). Diabetes and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of One Million U.S. Adults. *Diabetes Care*, 35(9), pp.1835-1844.
40. Hlatky, M., Boothroyd, D., Bravata, D., Boersma, E., Booth, J., Brooks, M., Carrié, D., Clayton, T., Danchin, N., Flather, M., Hamm, C., Hueb, W., Kähler, J., Kelsey, S., King, S., Kosinski, A., Lopes, N., McDonald, K., Rodriguez, A., Serruys, P., Sigwart, U., Stables, R., Owens, D. and Pocock, S. (2009). Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet*, 373(9670), pp.1190-1197.
41. Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R, Brooks MM, Bourassa MG, Shemin RJ, Rosen AD, Krone RJ, Frye RL, Feit F. Coronary revascularization in patients with diabetes: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 1999;99:633– 640.
42. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996;335:217–225.
43. Bansilal, S., Farkouh, M., Hueb, W., Ogdie, M., Dangas, G., Lansky, A., Cohen, D., Magnuson, E., Ramanathan, K., Tanguay, J., Muratov, V., Sleeper, L., Domanski, M., Bertrand, M. and Fuster, V. (2012). The Future

- REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: Clinical and angiographic profile at study entry. *American Heart Journal*, 164(4), pp.591-599.
44. Leavitt, B. (2004). Effect of Diabetes and Associated Conditions on Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*, 110(11_suppl_1), pp.II-41-II-44.
 45. Ridderstolpe, L., Gill, H., Granfeldt, H., åhlfeldt, H. and Rutberg, H. (2001). Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 20(6), pp.1168-1175.
 46. Risnes, I., Abdelnoor, M., Almdahl, S. and Svennevig, J. (2010). Mediastinitis After Coronary Artery Bypass Grafting Risk Factors and Long-Term Survival. *The Annals of Thoracic Surgery*, 89(5), pp.1502-1509.
 47. Perrault LP, Kirkwood KA, Chang HL, et al. A prospective multi-institutional cohort study of mediastinal infections after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(2):461-468. (2018). *AORN Journal*, 108(1), pp.95-100.
 48. Hertzberg, D., Sartipy, U. and Holzmann, M. (2015). Type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *American Heart Journal*, 170(5), pp.895-902.
 49. Gallagher, S., Kapur, A., Lovell, M., Jones, D., Kirkwood, A., Hassan, S., Archbold, R., Wragg, A., Uppal, R. and Yaqoob, M. (2014). Impact of diabetes mellitus and renal insufficiency on 5-year mortality following coronary artery bypass graft surgery: a cohort study of 4869 UK patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 45(6), pp.1075-1081.
 50. Holzmann, M., Rathsman, B., Eliasson, B., Kuhl, J., Svensson, A., Nyström, T. and Sartipy, U. (2015). Long-Term Prognosis in Patients With Type 1 and 2 Diabetes Mellitus After Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(16), pp.1644-1652.
 51. Luciani, N., Nasso, G., Gaudino, M., Abbate, A., Glieca, F., Alessandrini, F., Girola, F., Santarelli, F. and Possati, G. (2003). Coronary artery bypass grafting in type II diabetic patients: a comparison between insulin-dependent and non-insulin-dependent patients at short- and mid-term follow-up. *The Annals of Thoracic Surgery*, 76(4), pp.1149-1154.

52. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(7):862-6. [Links]
53. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, et al. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(4):1144.
54. Mansur, A., Popov, A., Hanna, A., Bergmann, I., Brandes, I., Beissbarth, T., Bauer, M. and Hinz, J. (2015). Perioperative Blood Glucose Levels <150mg/dL are Associated With Improved 5-Year Survival in Patients Undergoing On-Pump Cardiac Surgery. *Medicine*, 94(45), p.e2035.
55. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. (2009). *New England Journal of Medicine*, 360(13), pp.1283-1297.
56. Umpierrez, G., Cardona, S., Pasquel, F., Jacobs, S., Peng, L., Unigwe, M., Newton, C., Smiley-Byrd, D., Vellanki, P., Halkos, M., Puskas, J., Guyton, R. and Thourani, V. (2015). Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care*, 38(9), pp.1665-1672.
57. Faritous, Z., Ardeshiri, M., Yazdani, F., Jalali, A., Totonchi, Z. and Azarfarin, R. (2014). Hyperglycemia or High Hemoglobin A1C: Which One is More Associated with Morbidity and Mortality after Coronary Artery Bypass Graft Surgery?. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 20(3), pp.223-228.
58. Tennyson, C., Lee, R. and Attia, R. (2013). Is there a role for HbA1c in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery?: Table 1:. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 17(6), pp.1000-1008.
59. Zheng, J., Cheng, J., Wang, T., Zhang, Q. and Xiao, X. (2017). Does HbA1c Level Have Clinical Implications in Diabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Endocrinology*, 2017, pp.1-8.
60. Van den Boom, W., Schroeder, R., Manning, M., Setji, T., Fiestan, G. and Dunson, D. (2018). Effect of A1C and Glucose on Postoperative Mortality in Noncardiac and Cardiac Surgeries. *Diabetes Care*, 41(4), pp.782-788.

5. ARTIGO EM PORTUGUÊS

Impacto do controle da glicemia no pós-operatório de cirurgia cardíaca - dados observacionais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Resumo

Introdução: Diabetes mellitus é um conhecido fator de risco para doenças cardiovasculares, as quais são a principal causa de mortalidade em pacientes com diabetes. Pacientes com diabetes submetidos a cirurgia cardíaca constituem um grupo crescente de pacientes. Estudos prévios demonstram que presença de diabetes mellitus está associada à maior morbimortalidade no período pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Objetivo: Avaliar o impacto do diabetes em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, avaliar se presença de diabetes é fator preditor independente para morte e para MACE e avaliar se protocolo de insulina em unidade de terapia intensiva e hemoglobina glicada pré-operatória são fatores preditores independentes para os desfechos analisados.

Métodos: Coorte prospectiva de pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca entre 2015 e 2018 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A coleta de dados foi realizada antes da cirurgia, por meio da aplicação de questionário e da busca em prontuário eletrônico; e durante a cirurgia até a alta hospitalar, por meio do prontuário eletrônico. Na análise estatística, foi realizada regressão de Poisson univariada com ajuste robusto nas variâncias, adotando-se $p < 0,2$ para inclusão no modelo multivariado. Foram considerados significativos valores de $p \leq 0,05$.

Resultados: Foram incluídos no estudo 541 pacientes. A prevalência de indivíduos diabéticos foi de 32%. Observou-se que os pacientes com diabetes eram mais velhos (idade média dos pacientes com diabetes $65,8 \pm 8,8$, idade média dos pacientes sem diabetes $60 \pm 12,9$, $p < 0,001$), mais hipertensos (91% vs 67%, $p < 0,001$), apresentavam mais história prévia de infarto agudo do miocárdio (35% vs 25%, $p = 0,01$), acidente vascular encefálico (16% vs 11%, $p = 0,04$) e de doença vascular periférica (8,9% vs 3,8%, $p = 0,01$). Em relação ao desfecho óbito, observou-se os pacientes com diabetes apresentaram mortalidade maior (11% pacientes com diabetes e 4,9% em pacientes sem diabetes, HR 2,5, IC 95% 1,3-4,6 $p < 0,003$), bem como desfecho combinado MACE (22,4% nos pacientes com diabetes e 11,8% nos pacientes sem diabetes, HR 1,97, IC 95% 1,3-2,9 $p < 0,001$). Protocolo de insulina na UTI e hemoglobina glicada $> 6,5\%$ não foram preditores para os desfechos analisados.

Conclusão: pacientes com diabetes eram mais comórbidos e apresentaram maior morbimortalidade no período pós-operatório. Hiperglicemia persistente com necessidade de protocolo de insulina em UTI e hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% não foram preditores independentes para morte e MACE.

Introdução

Diabetes mellitus (DM) é um conhecido fator de risco para doenças cardiovasculares, as quais são a principal causa de mortalidade em pacientes com diabetes (1). Além disso, os pacientes com diabetes submetidos a cirurgia cardíaca constituem um grupo crescente de pacientes (11).

Estudos prévios demonstram que presença de diabetes mellitus está associada à maior morbimortalidade no período pós-operatório de cirurgia cardíaca (2, 3, 4). Estes estudos evidenciam que os pacientes com diabetes mellitus apresentam menor sobrevida a curto e a longo prazo após cirurgia cardíaca, bem como outras complicações, tais como fibrilação atrial, infecções, insuficiência renal, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio (4, 5).

O controle glicêmico prévio, representado pelos níveis de hemoglobina glicada, e o manejo dos níveis glicêmicos no período transoperatório parecem ter impacto na incidência de complicações pós-operatórias (6, 7, 8). Sendo assim, este estudo objetiva avaliar o impacto do diabetes em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Espera-se determinar o impacto do manejo da hiperglicemia através do protocolo de insulina em unidade de terapia intensiva e se hemoglobina glicada pré-operatória são fatores preditores independente para os desfechos primários morte e MACE, bem como para os desfechos secundários, como necessidade de diálise, nova fibrilação atrial, infecção e sangramento maior.

Métodos

Delineamento de pesquisa

Estudo unicêntrico, observacional, tipo coorte, com coleta prospectiva de dados realizada em dois períodos (maio de 2015 a fevereiro de 2017 e outubro de 2017 a dezembro de 2018).

População do estudo

Este estudo incluiu pacientes maiores de 18 anos submetidos à cirurgia cardíaca no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em dois períodos (maio de 2015 a fevereiro de 2017 e outubro de 2017 a dezembro de 2018) e que concordaram em participar do estudo. Foram excluídos os pacientes que não aceitaram participar do estudo ou que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Os seguintes procedimentos cirúrgicos foram incluídos: cirurgia de revascularização do miocárdio,

cirurgia de aorta, cirurgia valvar, transplante cardíaco, correção de defeitos de comunicação entre câmaras cardíacas (comunicação interatrial, comunicação interventricular, forame oval patente) e correção de cardiopatias congênitas em adultos.

Metodologia do Estudo

Os pacientes eram convidados a participar do estudo um dia antes ou no mesmo dia do procedimento cirúrgico proposto. Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A coleta de dados foi realizada antes da cirurgia, por meio da aplicação de questionário e da busca em prontuário eletrônico, e durante a cirurgia até a alta hospitalar, por meio do prontuário eletrônico.

Seguimento e Desfecho de interesse

Foram considerados desfechos de interesse: morte por qualquer causa, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, parada cardíaca não fatal, desfecho composto por óbito, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (MACE).

Os desfechos secundários foram sangramento maior, necessidade de diálise no período pós-operatório, infecção, novo episódio de fibrilação atrial, trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

As variáveis foram previamente estabelecidas em um dicionário de termos para padronizar a coleta de dados, disponíveis nos anexos. Foram considerados todos os desfechos relatados no período da internação índice até a alta hospitalar.

Em relação ao controle glicêmico, dois pontos serão considerados: hemoglobina glicada pré-operatória até três meses antes da cirurgia, medida esta retirada do prontuário eletrônico, e controle de glicemia na unidade de terapia intensiva, no qual se objetiva manter a glicose < 180mg/dL no primeiro e segundo dia de pós-operatório imediato.

Considerações éticas

Ambos os estudos foram analisados e aprovados pela Comissão de Ética em Pesquisa Nacional (CONEP) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Métodos estatísticos e analíticos

Foram relatadas características basais pré-operatórias dos pacientes, bem como foram analisados o tipo de cirurgia cardíaca realizada e os desfechos no período de internação hospitalar. A análise descritiva foi feita pela frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas e pela média (desvio-padrão) para as contínuas com distribuição normal. Mediana (intervalo interquartil) foi utilizada para as variáveis contínuas sem distribuição normal. A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.

A comparação de prevalências entre grupos foi avaliada pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher, quando indicado. A comparação entre médias foi feita pelo teste t de Student, utilizando-se o teste U de Mann-Whitney se a comparação for entre medianas. Foi realizada regressão de Poisson univariada com ajuste robusto nas variâncias, adotando-se $P < 0,2$ para inclusão no modelo multivariado. Os resultados, então, foram expressos das relações de risco RR (risco relativo), juntamente com seus intervalos de 95% de confiança e valores de p. Também foi elaborada a curva ROC com intuito de avaliar a capacidade preditiva do EuroScore II para os desfechos óbito e MACE, bem como analisando a interação quando separados em indivíduos diabéticos e não diabéticos. Para tal comparação entre as curvas ROC, foi realizado o teste de Delong.

Em todas as análises finais foram considerados significativos valores de $p \leq 0,05$. As análises foram realizadas através do SPSS v 21.

Resultados

Características Clínicas Basais

Foram incluídos 541 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Observou-se que tanto na população com DM quanto na população sem diabetes houve um predomínio de pacientes masculinos (69% nos pacientes com diabetes e 60% nos pacientes sem diabetes). A idade média dos pacientes com diabetes foi de 65 anos enquanto que dos pacientes sem diabetes foi de 60 anos, diferença esta significativa ($p < 0,001$). Quanto às características clínicas prévias, observou-se que os pacientes com diabetes eram mais hipertensos (91% vs. 67%, $p < 0,001$), apresentavam mais história prévia de infarto agudo do miocárdio (35% vs. 25%, $p = 0,01$) e acidente vascular encefálico (16% vs. 11%, $p = 0,04$), bem como doença vascular periférica (8,9% vs. 3,8%, $p = 0,01$). As características dos pacientes estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1. Características da amostra.

	Total (n =541)	Pacientes com DM (n=178)	Pacientes sem DM (n= 363)	p valor
Idade, anos	62,2 ± 12	65,8± 8,8	60±12,9	<0,001
Sexo, homens	343 (63%)	106 (69%)	237 (60%)	0,19
Peso, kg	74 ± 14	75,8±14	74,1±14	0,12
IMC, kg/m²	27 ± 4,5	28,1 ±4,5	28,7±4,5	0,82
Tabagismo	132 (24%)	41 (23,3%)	91 (25,07%)	0,60
HAS	406 (75%)	162 (91%)	244 (67%)	<0,001
Hemoglobina Glicada Média*	6,7 ± 1,7	7,7 ± 1,9	5,6 ± 0,6	<0,001
Fração de ejeção do VE	57%	54,9%	58,5%	0,52
IAM prévio	155 (28,7%)	63 (35,79%)	92 (25,34%)	0,014
AVC prévio	66 (12%)	29 (16,47%)	37 (11,9%)	0,042
TEP prévio	5 (0,9%)	0	5 (1,38%)	0,11
TVP prévio	2 (0,003%)	1 (0,6%)	1 (0,3%)	0,60
DVP prévia	30 (5,5%)	16 (8,98%)	14 (3,86%)	0,014
Fibrilação atrial prévia	67 (12%)	14 (7,95%)	53 (15,7%)	0,024
Estenose aórtica prévia	139 (25%)	42 (25%)	97 (29%)	0,41
Hipertensão Pulmonar	125 (26%)	37 (23,7%)	88 (27,8%)	0,36
DPOC	63 (11,6%)	18 (10,2%)	45 (12,4%)	0,44
EuroScore II	3,8 ± 5,7	4,1 ± 5,6	3,7 ± 5,9	0,43

Tabela 1. Caracterização da amostra avaliada (n=541).

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou em frequência absoluta (frequência relativa).

AVC= acidente vascular cerebral; DVP = doença vascular periférica; EA= estenose aórtica;

FA=fibrilação atrial; HAS = hipertensão arterial; HP=hipertensão pulmonar; FE= fração de ejeção; IAM= infarto agudo do miocárdio; IMC= índice de massa corporal; DPOC= doença pulmonar obstrutiva

crônica; TVP: trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; * Dosada em 124 pacientes.

Características Cirúrgicas

Em relação aos tipos de cirurgia, houve predomínio de cirurgias de revascularização do miocárdio, seguidas pelas cirurgias de reparo ou troca valvar. Quanto aos tempos de pinçamento aórtico e de circulação extracorpórea, observou-se uma média de 62 minutos e 82 minutos, respectivamente. Além disso, houve necessidade de transfusão de hemoderivados em 135 pacientes (25%). As características relacionadas à cirurgia estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Características cirúrgicas.

Tipo de cirurgia	Total 541 (100%)	Pacientes com diabetes 178 (%)	Pacientes sem diabetes 363 (%)	p valor
Cirurgia Revascularização do Miocárdio (CRM)	241 (44%)	111 (62%)	130 (35%)	
Reparo Aórtico	32 (5,9%)	4 (2,2%)	28 (7,7%)	
Cirurgias Valvares	161 (29%)	28 (15,7%)	133 (36%)	
Cirurgia Revascularização do Miocárdio + Troca Valvar	71 (13%)	24 (13,4%)	47 (12,9%)	<0,001
Reparo Aórtico + Troca Valvar	14 (2,5%)	3 (1,6%)	11 (3%)	
Reparo Aórtico + Cirurgia Revascularização do Miocárdio	2 (0,3%)	0	2 (0,5%)	
Outras	20 (3,6%)	3(1,6%)	17 (4,6%)	
Tempo de pinçamento aórtico, min*	62 ± 28	59,6 ± 28	64 ± 41	0,14
Tempo de circulação extracorpórea, min*	82 ± 39	80 ± 29,3	80,7 ± 38	0,79
Transfusão, n (%)**	135 (25%)	52 (29%)	83 (22%)	0,13

*Média ± desvio padrão.

** Número absoluto (porcentagem).

Teste qui-quadrado ou exato de Fisher para comparação de prevalências.

Teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney para comparação entre médias ou medianas.

Desfechos pós-operatórios

Observou-se que óbito por qualquer causa ocorreu em 7% dos pacientes analisados. Para o desfecho infarto agudo do miocárdio, observou-se uma incidência de 4,1%. Para o desfecho novo fibrilação atrial, observou-se uma incidência de 22,6%, totalizando 122 casos. A ocorrência de sangramento maior foi de 14,8% no período. A necessidade de terapia dialítica foi de 5,9% neste período. O desenvolvimento de infecção no período analisado foi de 15,3%.

Vários desfechos estudados foram mais frequentes em pacientes com diabetes e sem diabetes. Em relação ao desfecho óbito, observou-se que os pacientes com diabetes apresentaram incidência de óbito maior que pacientes sem diabetes (11% vs. 4,9%; HR 2,5, IC 95% 1,3-4,6 $p<0,001$). Quando analisado o desfecho combinado MACE (óbito, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral), observou-se que os pacientes com diabetes apresentaram maior incidência deste desfecho, sendo essa diferença significativa (22,4% vs. 11,8%; HR 1,97, IC 95% 1,3-2,9 $p<0,001$). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos desfechos isolados de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e parada cardiorrespiratória não fatal. Quanto ao desfecho nova fibrilação atrial, constatou-se que os pacientes com diabetes apresentaram maior incidência (28% vs. 19,8%; HR 1,4, IC95% 1,05-1,96, $p=0,023$). Em relação aos desfechos sangramento maior, necessidade de terapia dialítica e reoperação, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes com diabetes e não diabéticos. Infecção no pós-operatório e retorno para ambiente de terapia intensiva apresentaram maior incidência na população com diabetes. A incidência de desfechos no período hospitalar está descrita na Tabela 3.

Tabela 3. Incidência de desfechos em pacientes com diabetes e sem diabetes.

	Total (541)	Pacientes com DM (n=178)	Pacientes sem DM (n= 363)	p valor
Óbito	7% (38)	11% (21)	4,7% (17)	0,003
Infarto Agudo do Miocárdio	4,1% (23)	5,1% (9)	3,9% (14)	0,53
Acidente Vascular Cerebral	4,1% (22)	6,4%(11)	3,1% (11)	0,08
Parada Cardiorrespiratória não fatal	1,47% (8)	1,1% (2)	1,7% (6)	0,62
MACE*	15,3% (83)	22,4% (40)	11,8% (43)	<0,001
Fibrilação atrial	22,5% (122)	28% (50)	19,8% (72)	0,02
Sangramento maior	14,7% (80)	12,4% (22)	16% (58)	0,27
Diálise	5,91% (32)	7,3% (13)	5,2% (19)	0,34
Infecção	15,3% (83)	21,9% (39)	12,2% (44)	0,003
Readmissão UTI***	6,3% (34)	9,6% (17)	4,7% (17)	0,032
Reoperação	6% (33)	7,9% (14)	5,2% (19)	0,22

*Mace - Morte, Infarto Agudo do Miocárdio e Acidente Vascular Cerebral.

** UTI - Unidade de Terapia Intensiva.

Preditores de desfechos pós-cirúrgicos

Diversos parâmetros foram associados na análise univariada com mortalidade (Tabela 4). Quanto aos preditores independentes para óbito no período hospitalar, a análise multivariada evidenciou que diabetes (RR 2,43, IC 95% 1,26-4,66, p= 0,007), doença renal terminal (RR 3,3, IC 95% 1,3-8,0, p= 0,008) e circulação extracorpórea (CEC) (RR 1,0, IC 95% 1,003-1,014, p= 0,004) foram preditores (Tabela 5). A presença de hipertensão pulmonar demonstrou tendência à maior mortalidade, porém não estatisticamente significativa (RR 2,02, IC95% 0,9-4,0, p = 0,05). Em relação ao desfecho MACE, mostraram-se fatores independentes idade (RR 1,03, IC 95% 1,01-1,06, p=0,02), diabetes (RR 1,71, IC 95% 1,09-2,70, p= 0,019), transfusão intra-operatória (RR 1,60, IC 95% 1,03-2,67, p= 0,034) e circulação extracorpórea (RR 1,00, IC 95% 1,00-1,01, p=0,026) (Tabela 6, 7).

Neste estudo, também foram analisados desfechos relacionados à morbidade (tabelas no apêndice A). Para o desfecho fibrilação atrial, idade mostrou-se fator preditor independente (RR 1,02, IC 95% 1,01-1,04, $p < 0,001$), bem como circulação extracorpórea (RR 1, IC 95%, $p = 0,023$) foi preditor para desenvolvimento de fibrilação atrial. Para o desfecho sangramento maior, foram fatores independentes para este desfecho sexo masculino (RR 1,66, IC 95% 1,03-2,66, $P = 0,03$), transfusão intra-operatória (RR 2,68, IC95% 1,7-4,2, $p < 0,001$) e circulação extracorpórea (CEC) (RR 1,007, IC95% 1,003-1,01, $p < 0,001$). Para o desfecho infecção, foram fatores independentes para este desfecho doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (RR 2,07, IC 95% 1,2-3,3, $p = 0,002$), transfusão intra-operatória e tempo de circulação extracorpórea (RR 1,007, IC 95% 1,003-1,010, $p < 0,001$). Para o desfecho diálise no pós-operatório, foram fatores independentes para este desfecho hipertensão pulmonar (RR 3,22, IC 95% 1,4-7,0, $p = 0,003$), protocolo de insulina (RR 2,28, IC 95% 1,16-4,49, $p = 0,017$) e circulação extracorpórea (RR 1,01, IC95% 1,003-1,018, $p = 0,003$).

Em relação às variáveis de controle do diabetes, uso de protocolo de insulina e hemoglobina glicada, os dados não foram tão consistentes. A hemoglobina glicada pré-operatória foi dosada em apenas 124 pacientes. Neste estudo, o valor de hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% não foi preditor independente para morte, para evento combinado (morte, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio), para fibrilação atrial, para sangramento maior, para infecção e para diálise. Em relação ao protocolo de insulina intravenosa por hiperglicemia persistente na unidade de terapia intensiva, 179 (33%) pacientes foram submetidos ao mesmo no pós-operatório imediato.

O protocolo de insulina em unidade de terapia intensiva foi preditor independente apenas para necessidade de diálise no pós-operatório.

Tabela 4. Análise univariada - óbito

	Risco Relativo	IC 95%	p valor
Idade	1,03	1,00-1,07	0,05
Sexo masculino	0,58	0,31-1,07	0,08
Tabagismo	1,45	0,75-2,79	0,26
Hipertensão arterial	2,16	0,86-5,43	0,09
Diabetes mellitus	2,50	1,35-4,62	0,003
Hipertensão Pulmonar	2,63	1,38-4,99	0,003
Estenose Aórtica	1,01	0,50-2,06	0,96
Doença Vascular Periférica	1,99	0,75-5,25	0,16
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	2,07	0,99-4,33	0,052
Doença Renal Terminal	4,4	1,80-10,7	0,001
Hemoglobina glicada >6,5%	1,44	0,40-5,12	0,56
Protocolo insulina UTI	1,46	0,78-2,71	0,22
Fração de Ejeção <40%	2,20	1,08-4,46	0,02
Cirurgia de revascularização do miocárdio	1,19	0,63-2,26	0,57
Circulação extracorpórea	1,01	1,00-1,01	<0,001
Transfusão intraoperatória	4,52	2,43-8,40	<0,001
EuroScore II	1,07	1,05-1,09	0,001

Tabela 5. Análise multivariada - óbito

	Risco Relativo	IC 95%	p valor
Diabetes	2,43	1,26-4,66	0,007
Hipertensão Pulmonar	2,02	0,99-4,09	0,05
Doença Renal Terminal	3,33	1,37-8,09	0,008
Circulação extracorpórea	1,008	1,003-1,014	0,004

Tabela 6. Análise univariada - MACE

	Risco Relativo	IC 95%	p valor
Idade	1,04	1,01-1,06	0,001
Sexo	0,78	0,51-1,19	0,25
Tabagismo	1,06	0,66-1,72	0,79
Hipertensão	2,40	1,23-4,69	0,01
Diabetes	1,97	1,30-2,99	0,001
Hipertensão Pulmonar	1,56	0,93-2,46	0,06
Estenose Aórtica	1,08	0,66-1,75	0,74
Doença Vascular Periférica	2,02	1,07-3,81	0,02
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	1,31	0,73-2,35	0,36
Doença Renal Terminal	2,67	1,28-5,58	0,009
Hemoglobina Glicada >6,5 %	1,06	0,50-2,19	0,87
Protocolo insulina UTI	1,00	0,64-1,57	0,98
Fração de Ejeção <40%	1,56	0,90-2,70	0,10
Cirurgia de Revascularização do Miocárdio	1,38	0,88-2,17	0,15
Circulação extracorpórea	1,01	1,00-1,01	<0,001
Transfusão intra-operatória	2,58	1,71-3,88	<0,001
EuroScore II	1,06	1,04-1,07	<0,001

Tabela 7. Análise multivariada - MACE

	Risco Relativo	IC 95%	p valor
Idade	1,03	1,01-1,06	0,007
Diabetes	1,71	1,09-2,70	0,019
Transfusão intra-operatória	1,66	1,03-2,67	0,034
Circulação extracorpórea	1,006	1,00-1,01	0,026

Análise do EuroScore II

A capacidade preditiva do EuroScore II para os desfechos óbito e MACE respectivamente, estratificados para pacientes com diabetes e sem diabetes está apresentada no apêndice. Na Figura 1, observou-se que a área sob a curva (AUC) foi de 0,81 (IC 0,74-0,87) para toda amostra e somente para os pacientes com diabetes, a AUC foi de 0,79 (IC 0,68-0,91). Já para pacientes sem diabetes, a AUC foi de 0,82 (IC 0,74-0,90). A Figura 2, observou-se uma área sob a curva de 0,70 (IC 0,63-0,77). Quando estratificada para pacientes com diabetes, a AUC foi de 0,69 (IC 0,57-0,80) e para pacientes sem diabetes, uma AUC 0,70 (IC 0,60-0,79).

Discussão

Este estudo analisou 541 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre os anos de 2015 e 2018, com uma prevalência de 32% de indivíduos com diagnóstico prévio de diabetes, prevalência menor do que a reportada no último relatório da Sociedade de Cirurgiões Torácicos sobre Cirurgia Cardíaca de 2018, o qual evidenciou uma mudança no perfil dos pacientes, em que a prevalência de pacientes com diabetes era de 49% (9). Quanto às características da amostra, é importante observar que os pacientes com diabetes apresentavam mais comorbidades - eram mais velhos e apresentavam maior prevalência de hipertensão e de eventos cardiovascular e cerebrovascular prévios, achados consistentes com dados de estudos prévios (10).

Neste estudo, o desfecho mais comum foi fibrilação atrial (22%), assim como observado em estudos prévios (11,12), seguido por infecção. Já a incidência de sangramento maior neste estudo foi de 14,8%, resultando em necessidade de transfusão

de 25% dos pacientes (tabela 3). Além disso, a incidência de óbito neste estudo foi de 7%, semelhante ao que é relatado na literatura, em que se observam taxas de mortalidades que variam desde 1% para reparo de valva mitral até 9,5% para cirurgia combinada (troca valvar mitral associada à cirurgia de revascularização do miocárdio) (12). Analisando os pacientes com diabetes, observa-se que estes apresentaram maior incidência de óbito, de desfecho combinado, de fibrilação atrial, de infecção e de readmissão em ambiente de terapia intensiva.

Em relação ao tipo de cirurgia, observou-se que a cirurgia mais comum neste estudo foi cirurgia de revascularização do miocárdio (44%), seguida de cirurgia para reparo de válvulas e cirurgia combinada (reparo de válvula e cirurgia de revascularização do miocárdio).

Neste estudo, 179 (33%) pacientes foram submetidos ao protocolo de insulina intravenosa por hiperglicemia persistente na unidade de terapia intensiva, o qual objetiva manter a glicose <180 mg/dl no primeiro e segundo dias de pós-operatório imediato. Observou-se que protocolo de insulina em unidade de terapia intensiva foi preditor independente apenas para necessidade de diálise no pós-operatório. A hiperglicemia persistente no paciente grave é um marcador de pior prognóstico, mesmo em pacientes sem história de diabetes mellitus. As causas de hiperglicemia nestes pacientes envolvem mais de um mecanismo, tais como liberação de hormônios de estresse, uso de corticosteróides exógenos, necessidade de vasopressores e uso soluções parenterais com dextrose (13). Além disso, o doente crítico tem seu sistema imune afetado, com resposta inflamatória comumente exacerbada e inespecífica, levando a aumento do estresse oxidativo e da morte celular (13). O estudo NICE-SUGAR foi o maior ensaio clínico randomizado que comparou duas estratégias de controle glicêmico (glicemia alvo <180 mg/dL no grupo controle e glicemia entre 81 e 108 mg/dL no grupo intervenção) em uma amostra de 6.104 pacientes em unidade de terapia intensiva (14). Observou-se que, neste estudo, o controle estrito da glicemia se associou a maior mortalidade cardiovascular. Quando analisamos especificamente os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, os estudos demonstraram que o controle glicêmico reduz a incidência de fibrilação atrial e de infecções, mas sem evidência de benefício para outros desfechos (15).

A hemoglobina glicada pré-operatória foi dosada em apenas 124 pacientes. Neste estudo, o valor de hemoglobina glicosilada maior ou igual a 6,5% não foi preditor independente para morte, para evento combinado (morte, acidente vascular cerebral e

infarto agudo do miocárdio), para fibrilação atrial, para sangramento maior, para infecção e para diálise. É importante ressaltar que este exame não foi rotineiramente solicitado para todos os pacientes pelas equipes assistenciais, mesmo em pacientes com diabetes, fato que limita o resultado encontrado neste estudo. O impacto da hemoglobina glicada já foi avaliada em estudos prévios, sendo a maioria estudos retrospectivos, com resultados conflitantes. Estudo prospectivo realizado por Halkos et al com 3089 pacientes evidenciou que a hemoglobina glicada é um forte preditor de morbimortalidade intra-hospitalar em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (16). Análise retrospectiva subsequente com 3201 pacientes realizada pelo mesmo autor evidenciou diminuição da sobrevida a longo prazo a cada aumento em uma unidade no valor da hemoglobina glicada (17). Resultados semelhantes foram encontrados em estudo realizado por Hudson et al, o qual observou que pacientes com hemoglobina glicada maior ou igual a 6% apresentaram mortalidade aumentada em trinta dias, bem como aumento significativo de insuficiência renal, comparado a pacientes com hemoglobina glicada menor do que 6% (18). Além disso, estudo realizado por Alserius et al demonstrou que hemoglobina glicada maior ou igual a 6% foi associada a aumento no risco de infecção esternal e mediastinite (19). Resultados semelhantes foram encontrados posteriormente em estudos que avaliaram a associação entre aumento da hemoglobina glicada e risco de infecção de ferida operatória (20). Diferentemente dos achados anteriores, estudos prospectivos com menor número de pacientes não evidenciaram diferença em mortalidade e em infecções (21,22).

Outros aspectos a serem destacados neste estudo foram as altas taxas de fibrilação atrial e infecção, desfechos estes com maior incidência nos pacientes com diabetes. É importante ressaltar que desenvolvimento de fibrilação atrial está associado a desfechos adversos no período pós-operatório, como aumento da mortalidade, do tempo de internação e dos custos hospitalares (23). A incidência de sangramento maior neste estudo foi de 14,8% (tabela 2), bem como a necessidade de transfusão ocorreu em 25% dos pacientes (tabela 3). Existe uma preocupação atual em reduzir as taxas de sangramento, bem como reduzir a necessidade de transfusão de hemoderivados, já que existem estudos evidenciando que a necessidade de hemoderivados está associada a desfechos adversos (24). Neste estudo, a incidência de infecção foi de 15,3%. A literatura atual evidencia uma incidência de mediastinite ou infecção de ferida operatória que varia 2,3% para cirurgia de revascularização do miocárdio até 10,6% para cirurgia combinada (1).

O EuroScore II também foi avaliado neste estudo. O primeiro EuroScore foi publicado em 1999 e forneceu conhecimento sobre os perfis de risco dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, permitindo a construção de um modelo de estratificação de risco para a previsão de mortalidade hospitalar após cirurgia cardíaca em adultos. Em 2011, este escore sofreu algumas modificações, incorporando mais variáveis. Após este remodelamento, novos estudos passaram a avaliar sua validação externa (25, 26). Em uma metanálise recente de 22 estudos, com mais de 140 mil procedimentos analisados, observou-se uma área sob a curva de 0,79 (IC de 95%, 0,773-0,811) (27). Poucos estudos analisam a interação do Diabetes Meliitus com a capacidade preditiva do EuroScore II. Neste estudo, o EuroScore II apresentou uma boa capacidade preditiva para óbito (AUC de 0,81, IC 95% 0,74-0,87), sendo que tal capacidade permaneceu adequada nos pacientes com diabetes. No entanto, quando analisamos a capacidade preditiva do EuroScore II para desfecho combinado (morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral), observou-se uma perda desta capacidade preditiva, com AUC 0,70 (IC 0,63-0,77) (apêndices E e F).

Conclusão

Os pacientes com diabetes constituem uma parcela crescente de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Neste estudo, observou-se que os pacientes com diabetes apresentam inúmeras comorbidades e em número maior quando comparados aos pacientes sem diabetes. Além disso, os pacientes com diabetes apresentaram maior morbimortalidade no período pós-operatório, sendo preditor independente para MACE e óbito.

A hiperglicemia persistente com necessidade de protocolo de insulina em unidade de terapia intensiva foi preditor independente apenas para diálise no pós-operatório, já a hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% não foi preditor independente para os desfechos analisados. Mais estudos são necessários para avaliar a associação entre desfechos pós-operatórios e hemoglobina glicada.

Este estudo reforça que, apesar dos avanços no cuidado perioperatório de cirurgias cardíacas, pacientes com diabetes ainda apresentam um percentual elevado de complicações. Portanto, medidas extras com objetivo de atingir um controle glicêmico mais adequado devem ser buscadas.

Referências

1. World Health Organization. (2019). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*.
2. Cohen, Y., Raz, I., Merin, G. and Mozes, B. (1998). Comparison of Factors Associated With 30-Day Mortality After Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 81(1), pp.7-11.
3. Ledur, P., Almeida, L., Pellanda, L. and Schaan, B. (2019). *Perfil e evolução dos pacientes com diabetes mellitus submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica em serviço de referência no sul do Brasil*.
4. Morricone, L., Ranucci, M., Denti, S., Cazzaniga, A., Isgrò, G., Enrini, R. and Caviezel, F. (1999). Diabetes and complications after cardiac surgery: comparison with a non-diabetic population. *Acta Diabetologica*, 36(1-2), pp.77-84.
5. Calafiore, A., Di Mauro, M., Di Giammarco, G., Contini, M., Vitolla, G., Lorena Iacò, A., Canosa, C. and D'Alessandro, S. (2003). Effect of diabetes on early and late survival after isolated first coronary bypass surgery in multivessel disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 125(1), pp.144-154.
6. Kuhl, J., Sartipy, U., Eliasson, B., Nyström, T. and Holzmann, M. (2016). Relationship between preoperative hemoglobin A1c levels and long-term mortality after coronary artery bypass grafting in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology*, 202, pp.291-296.
7. Faritous, Z., Ardeshiri, M., Yazdanian, F., Jalali, A., Totonchi, Z. and Azarfarin, R. (2014). Hyperglycemia or High Hemoglobin A1C: Which One is More Associated with Morbidity and Mortality after Coronary Artery Bypass Graft Surgery?. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 20(3), pp.223-228.
8. Li JY, Sun S, Wu SJ. Continuous insulin infusion improves postoperative glucose control in patients with diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass surgery. *Tex Heart Inst J*. 2006;33(4):445-51.
9. D'Agostino, R., Jacobs, J., Badhwar, V., Fernandez, F., Paone, G., Wormuth, D. and Shahian, D. (2018). The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 Update on Outcomes and Quality. *The Annals of Thoracic Surgery*, 105(1), pp.15-23.

10. Schmeltz, L., DeSantis, A., Thiyagarajan, V., Schmidt, K., O'Shea-Mahler, E., Johnson, D., Henske, J., McCarthy, P., Gleason, T., McGee, E. and Molitch, M. (2007). Reduction of Surgical Mortality and Morbidity in Diabetic Patients Undergoing Cardiac Surgery With a Combined Intravenous and Subcutaneous Insulin Glucose Management Strategy. *Diabetes Care*, 30(4), pp.823-828.
11. LaPar, D., Speir, A., Crosby, I., Fonner, E., Brown, M., Rich, J., Quader, M., Kern, J., Kron, I. and Ailawadi, G. (2014). Postoperative Atrial Fibrillation Significantly Increases Mortality, Hospital Readmission, and Hospital Costs. *The Annals of Thoracic Surgery*, 98(2), pp.527-533.
12. Viana, M., Moraes, R., Fabbrin, A., Santos, M. and Gerchman, F. (2014). Assessment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 26(1), pp.71-76.
13. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. (2009). *New England Journal of Medicine*, 360(13), pp.1283-1297.
14. Leibowitz G, Raizman E, Brezis M, Glaser B, Raz I, Shapira O. Effects of moderate intensity glycemc control after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(6):1825-32.
15. Halkos M, Puskas J, Lattouf O, Kilgo P, Kerendi F, Song H, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:631–40
16. Halkos M, Lattouf O, Puskas J, Kilgo P, Cooper W, Morris C, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is associated with reduced long-term survival after artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1431–7.
17. Hudson C, Welsby I, Phillips-Bute B, Matthew J, Lutz A, Hughes C, et al. Glycosylated hemoglobin levels and outcome in non-diabetic cardiac surgery patients. *Can J Anesth*. 2010;57:565–72.
18. Alserius T, Anderson R, Hammar N, Nordqvist T, Ivert T. Elevated glycosylated haemoglobin (HbA1c) is a risk marker in coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42:392–8.
19. Narayan, P., Kshirsagar, S., Mandal, C., Ghorai, P., Rao, Y., Das, D., Saha, A., Chowdhury, S., Rupert, E. and Das, M. (2017). Preoperative Glycosylated Hemoglobin: A Risk Factor for Patients Undergoing Coronary Artery Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 104(2), pp.606-612.

20. Göksedef D, Ömeroğlu S, Yalvaç E, Bitargil M, İpek G. Is elevated HbA1c a risk factor for infection after coronary artery bypass grafting surgery. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;18:252–8.
21. Tsuruta R, Miyauchi K, Yamamoto T, Dohi S, Tambara K, Dohi T, et al. Effect of preoperative hemoglobin A1c levels on long-term outcomes for diabetic patients after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiol.* 2011;57:181–6.
22. Vivacqua, A., Koch, C., Yousuf, A., Nowicki, E., Houghtaling, P., Blackstone, E. and Sabik, J. (2011). Morbidity of Bleeding After Cardiac Surgery: Is It Blood Transfusion, Reoperation for Bleeding, or Both?. *The Annals of Thoracic Surgery*, 91(6), pp.1780-1790.
23. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44.
24. Biancari, F., Vasques, F., Mikkola, R., Martin, M., Lahtinen, J. and Heikkinen, J. (2012). Validation of EuroSCORE II in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 93(6), pp.1930-1935
25. Nashef, S., Roques, F., Sharples, L., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. and Lockowandt, U. (2012). EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(4), pp.734-745.
26. Ad, N., Holmes, S., Patel, J., Pritchard, G., Shuman, D. and Halpin, L. (2016). Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, 102(2), pp.573-579.
27. Guida, P., Mastro, F., Scrascia, G., Whitlock, R. and Paparella, D. (2014). Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: A meta-analysis of 22 studies involving 145,592 cardiac surgery procedures. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 148(6), pp.3049-3057.e1.

APÊNDICE A

Análise univariada - Sangramento maior

	Risco Relativo	IC 95%	p valor
Idade	0,99	0,98-1,01	0,68
Sexo	1,34	0,86-2,09	0,19
Tabagismo	0,60	0,34-1,05	0,07
Hipertensão	0,76	0,49-1,17	0,22
Diabetes	0,77	0,49-1,22	0,27
Hipertensão Pulmonar	1,77	1,14-2,74	0,01
Estenose Aórtica	0,80	0,48-1,34	0,41
Doença Vascular Periférica	1,13	0,49-2,58	0,77
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	1,19	0,67-2,14	0,53
Doença Renal Terminal	1,97	0,83-4,62	0,12
Hemoglobina Glicada >6,5%	0,63	0,27-1,48	0,29
Protocolo insulina UTI	0,92	0,59-1,42	0,71
Fração de Ejeção <40%	1,92	1,18-3,12	0,009
Cirurgia de Revascularização do Miocárdio	0,93	0,61-1,40	0,73
Circulação extracorpórea	1,01	1,007-1,014	<0,001
Transfusão intraoperatória	3,25	2,2-4,82	<0,001
EuroScore II	1,04	1,03-1,06	<0,001

Análise multivariada - Sangramento maior

	Risco Relativo	IC 95%	p valor
Sexo masculino	1,66	1,03-2,66	0,03
Transfusão intraoperatória	2,68	1,70-4,22	<0,001
Circulação extracorpórea	1,007	1,003-1,01	<0,001

Análise univariada - Infecção

	Risco Relativo	IC 95%	p valor
Idade	1,01	0,99-1,02	0,18
Sexo	1,20	0,78-1,83	0,39
Tabagismo	1,05	0,67-1,66	0,80
Hipertensão	1,28	0,78-2,10	0,32
Diabetes	1,8	1,21-2,66	0,003
Hipertensão Pulmonar	1,60	1,05-2,46	0,029
Estenose Aórtica	1,00	0,62-1,59	0,99
Doença Vascular Periférica	1,32	0,62-2,78	0,45
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	2,39	1,55-3,67	<0,001
Doença Renal Terminal	1,89	0,80-4,45	0,14
Hemoglobina Glicada >6,5%	1,27	0,58-2,77	0,54
Protocolo insulina UTI	1,96	1,33-2,91	0,001
Fração de Ejeção <40%	1,47	0,87-2,46	0,14
Cirurgia (CRM)	1,15	0,76-1,74	0,49
Circulação extracorpórea	1,01	1,00-1,01	<0,001
Transfusão intraoperatória	2,37	1,61-3,49	<0,001
EuroScore II	1,05	1,04-1,06	<0,001

Análise multivariada - Infecção

	Risco Relativo	IC 95%	p valor
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	2,07	1,29-3,31	0,002
Transfusão Intra-operatória	1,60	1,006-2,56	0,047
Circulação extracorpórea	1,009	1,005-1,013	<0,001

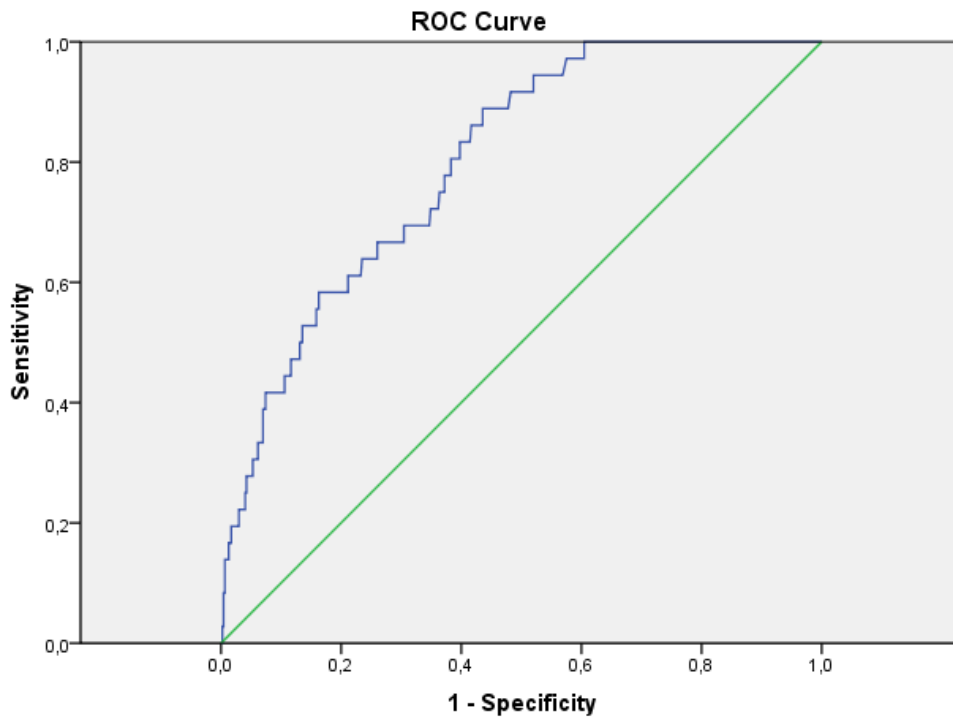
Análise univariada - Diálise no pós-operatório

	Risco Relativo	IC 95%	p valor
Idade	1,02	0,99-1,06	0,10
Sexo	1,10	0,54-2,25	0,77
Tabagismo	1,41	0,68-2,91	0,34
Hipertensão	1,18	0,52-2,67	0,68
Diabetes	1,38	0,70-2,74	0,34
Hipertensão Pulmonar	3,65	1,82-7,29	<0,001
Estenose Aórtica	0,76	0,33-1,74	0,52
Doença Vascular Periférica	1,75	0,56-5,43	0,32
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	2,50	1,17-5,34	0,017
Doença Renal Terminal	1,20	0,17-8,23	0,84
Hemoglobina Glicada >6,5%	1,44	0,40-5,13	0,56
Protocolo insulina UTI	2,27	1,16-4,45	0,016
Fração de Ejeção <40%	1,90	0,85-4,22	0,11
Cirurgia de Revascularização do Miocárdio	0,90	0,46-1,78	0,77
Circulação extracorpórea	1,01	1,007-1,018	<0,001
Transfusão intra-operatória	3,79	1,93-7,41	<0,001
EuroScore II	1,06	1,03-1,08	<0,001

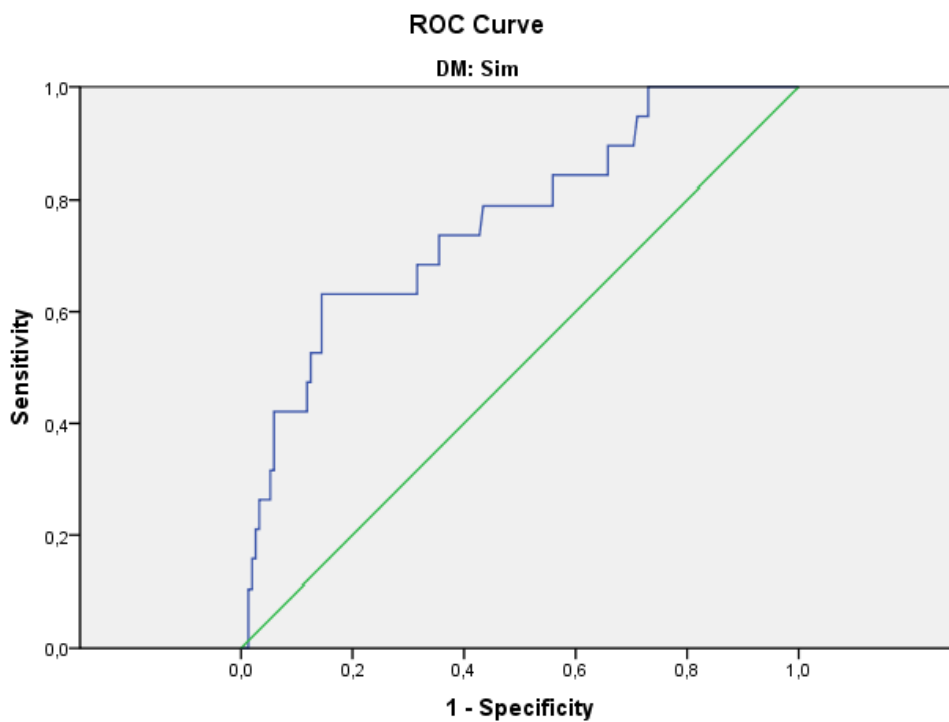
Análise multivariada - Diálise no pós-operatório

	Risco Relativo	IC 95%	p valor
Hipertensão Pulmonar	3,22	1,48-7,03	0,003
Protocolo insulina UTI	2,28	1,16-4,49	0,017
Circulação extracorpórea	1,01	1,003-1,018	0,003

Gráfico 1 - Curva ROC para capacidade do EuroScore II de predizer óbito



Diagonal segments are produced by ties.



Diagonal segments are produced by ties.

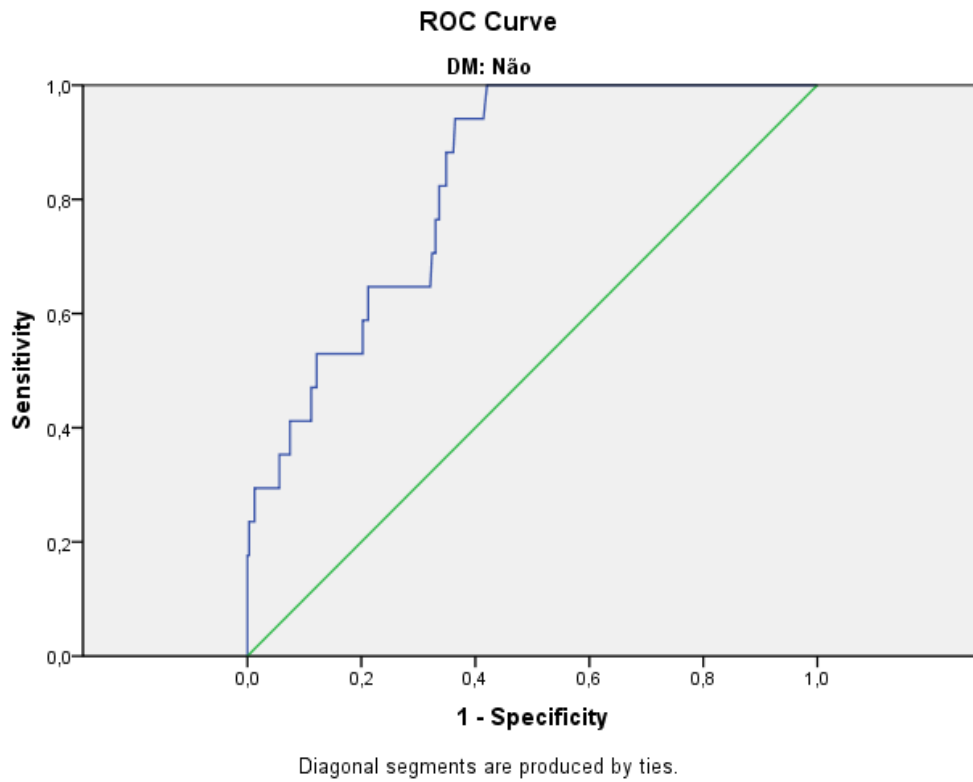
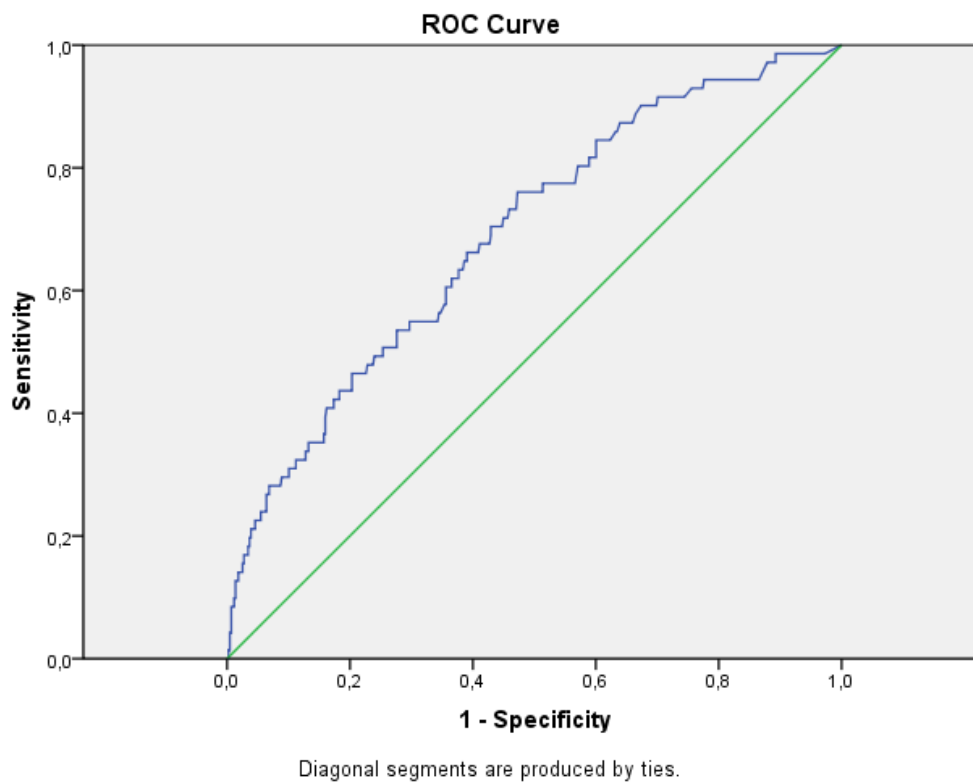
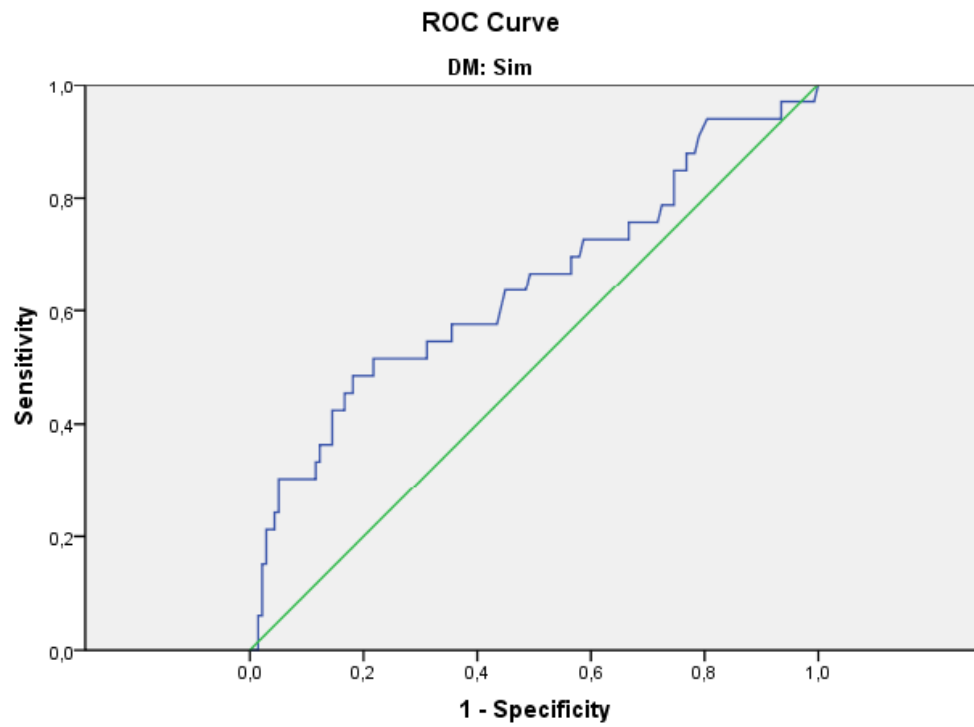
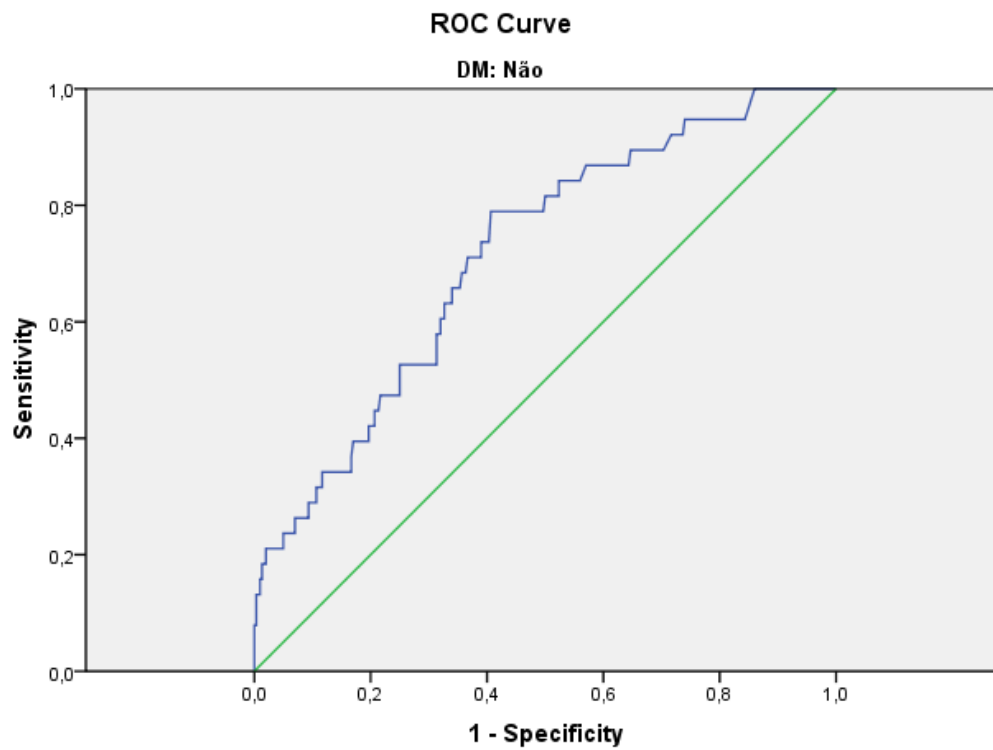


Gráfico 2 - Curva ROC para capacidade do EuroScore II de predizer MACE



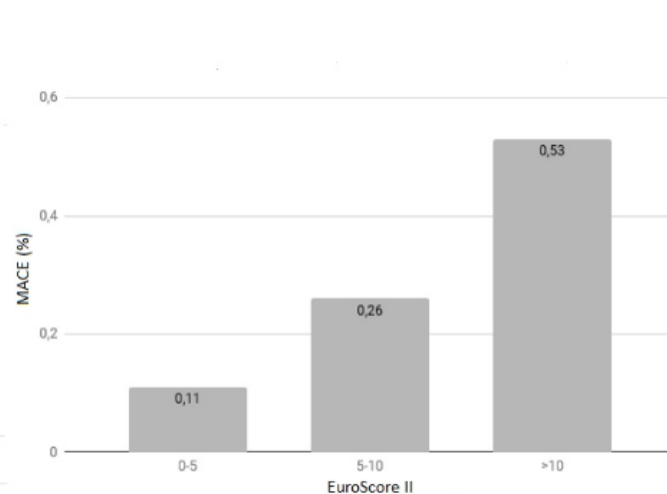
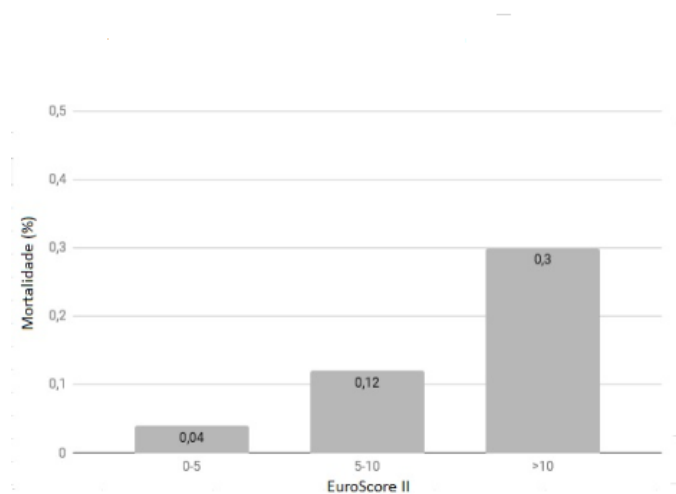


Diagonal segments are produced by ties.



Diagonal segments are produced by ties.

Porcentagens dos desfechos óbito e MACE estratificados pelo EuroScore II.



6. ARTIGO EM INGLÊS

Impact of blood glucose control in the postoperative period of cardiac surgery - observational data from Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is a known risk factor for cardiovascular diseases, which are the main cause of mortality in patients with diabetes. Patients with diabetes undergoing heart surgery constitute a growing group of patients. Previous studies have shown that the presence of diabetes mellitus is associated with higher morbidity and mortality in the postoperative period of cardiac surgery.

Objective: To evaluate the impact of diabetes in patients undergoing cardiac surgery, to evaluate whether the presence of diabetes is an independent predictor factor for death and MACE, and to evaluate whether insulin protocol in intensive care unit and preoperative glycated hemoglobin are independent predictors for the outcomes analyzed.

Methods: Prospective cohort of adult patients submitted to heart surgery between 2015 and 2018 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Data collection was performed before surgery, through the application of a questionnaire and search in electronic medical records; and during surgery until hospital discharge, through electronic medical records. In the statistical analysis, univariate Poisson regression was performed with robust variance adjustment, adopting $p < 0.2$ for inclusion in the multivariate model. Significant values of $p \leq 0,05$ were considered.

Results: The study included 541 patients. The prevalence of diabetic individuals was 32%. It was observed that patients with diabetes were older (mean age of patients with diabetes 65.8 ± 8.8 , mean age of patients without diabetes 60 ± 12.9 , $p < 0.001$), more hypertensive (91% vs 67%, $p < 0,001$), had more previous history of acute myocardial infarction (35% vs 25%, $p = 0.01$), stroke (16% vs 11%, $p = 0.04$) and peripheral vascular disease (8.9% vs 3.8%, $p = 0.01$). Regarding the death outcome, patients with diabetes presented higher mortality (11% patients with diabetes and 4.9% in non-diabetic patients, HR 2.5, 95% CI 1.3-4.6 $p < 0.003$), as well as MACE combined outcome (22.4% in patients with diabetes and 11.8% in non-diabetic patients, HR 1.97, 95% CI 1.3-2.9 $p < 0.001$). Insulin protocol in the ICU and glycated hemoglobin $> 6.5\%$ were not predictors for the outcomes analyzed.

Conclusion: Patients with diabetes were more comorbid and had higher postoperative morbidity and mortality. Persistent hyperglycemia requiring insulin protocol in the ICU and glycated hemoglobin greater than or equal to 6.5% were not independent predictors of death and MACE.

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a known risk factor for cardiovascular disease, which is the leading cause of mortality in patients with diabetes (1). In addition, patients with diabetes undergoing heart surgery constitute a growing group of patients (11).

Previous studies have shown that the presence of diabetes mellitus is associated with higher morbidity and mortality in the postoperative period of heart surgery (2, 3, 4). These studies show that patients with diabetes mellitus have lower short and long term survival after heart surgery, as well as other complications, such as atrial fibrillation, infections, renal failure, stroke and acute myocardial infarction (4, 5).

Previous glycemic control, represented by the levels of glycated hemoglobin, and the management of glycemic levels in the trans-operative period seem to have an impact on the incidence of postoperative complications (6, 7, 8). Thus, this study aims to evaluate the impact of diabetes in patients undergoing cardiac surgery. It is expected to determine the impact of hyperglycemia management through the insulin protocol in intensive care unit and whether preoperative glycated hemoglobin are independent predictors for primary outcomes such as death and MACE, as well as for secondary outcomes such as need for dialysis, new atrial fibrillation, infection and major bleeding.

Methods

Study Design

Unicentric, observational, cohort study with prospective data collection performed in two periods (May 2015 to February 2017 and October 2017 to December 2018).

Study population

This study included patients over 18 years old submitted to heart surgery at Hospital de Clínicas de Porto Alegre in two periods (May 2015 to February 2017 and October 2017 to December 2018) and who agreed to participate in the study. Patients who did not agree to participate in the study or who refused to sign the informed

consent form were excluded. The following surgical procedures were included: coronary artery bypass grafting surgery, aortic surgery, valve surgery, correction of communication defects between heart chambers (interatrial communication, interventricular communication, patent foramen ovale) and correction of congenital heart diseases in adults.

Methodology

Patients were invited to participate in the study one day before or on the same day as the proposed surgical procedure. Patients who agreed to participate in the study signed the informed consent form. Data collection was performed before surgery, through the application of a questionnaire and the search in electronic medical records, and during surgery until hospital discharge, through electronic medical records.

Follow-up and outcomes

The following outcomes were considered of interest: death by any cause, acute myocardial infarction, stroke, non-fatal cardiac arrest, composite outcome of death, acute myocardial infarction and stroke (MACE).

The secondary outcomes were major bleeding, need for postoperative dialysis, infection, new episode of atrial fibrillation, deep venous thrombosis and pulmonary embolism.

The variables were previously established in a dictionary of terms to standardize data collection, available in the annexes. All outcomes reported in the period from the index admission to hospital discharge were considered.

Regarding glycemic control, two points were considered: preoperative glycosylated hemoglobin up to three months before surgery and glucose control in the intensive care unit, in which the objective is to maintain glucose < 180mg/dL on the first and second day after cardiac surgery.

Ethical considerations

Both phases of the study were approved by the National Research Ethics Committee (CONEP) and the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Statistical analysis

Preoperative characteristics of the patients were reported, as well as the type of cardiac surgeries performed and the outcomes during hospital. The descriptive analysis was made by absolute and relative frequency for categorical variables and by mean (standard deviation) for continuous with normal distribution. Median (interquartile range) was used for continuous variables without normal distribution. The normality of the distribution of variables was assessed by the Shapiro-Wilk test.

The comparison of prevalence between groups was evaluated by the chi-square test or Fisher's exact test, when indicated. The comparison between means was made using the Student's t test, using the Mann-Whitney U test if the comparison is between medians. Univariate Poisson regression with robust variance adjustment was performed, adopting $P < 0.2$ for inclusion in the multivariate model. The results were then expressed from the RR risk relationships (relative risk), along with their 95% confidence intervals and p values. The ROC curve was also developed in order to evaluate the predictive capacity of EuroScore II for death and MACE outcomes, as well as analyzing the interaction when separated in diabetic and non-diabetic individuals. For such comparison between the ROC curves, the DeLong test was performed.

Significant values of $p \leq 0,05$ were considered in all final analyses. The analyses were performed using SPSS v 21.

Results

Baseline Characteristics

We included 541 patients who underwent heart surgery. It was observed that both in the population with diabetes and in the population without diabetes there was a predominance of male patients (69% in patients with diabetes and 60% in patients without diabetes). The mean age of patients with diabetes was 65 years while the mean age of patients without diabetes was 60 years, a significant difference ($p < 0.001$). Regarding the previous clinical characteristics, it was observed that patients with diabetes were more hypertensive (91% vs. 67%, $p < 0.001$), had more previous history of acute myocardial infarction (35% vs. 25%, $p = 0.01$) and stroke (16% vs. 11%, $p = 0.04$), as well as peripheral vascular disease (8.9% vs. 3.8%, $p = 0.01$). The characteristics of the patients are shown in Table 1.

Table 1. Baseline Characteristics

	Total (n=541)	Patients with DM (n=178)	Patients without DM (n= 363)	p value
Age, years	62.2 ± 12	65.8± 8.8	60±12.9	<0.001
Sex, males	343 (63%)	106 (69%)	237 (60%)	0.19
Weight, kg	74 ± 14	75.8±14	74.1±14	0.12
BMI, kg/m²	27 ± 4.5	28,1 ±4.5	28.7±4.5	0.82
Smoking	132 (24%)	41 (23,3%)	91 (25,07%)	0,60
Hypertension	406 (75%)	162 (91%)	244 (67%)	<0.001
Glycated hemoglobina, mean*	6.7 ± 1.7	7.7 ± 1.9	5.6 ± 0.6	<0.001
Ejection fraction LV	57%	54.9%	58.5%	0.52
Prior Acute myocardial infarction	155 (28.7%)	63 (35.79%)	92 (25.34%)	0.014
Stroke (previous)	66 (12%)	29 (16,47%)	37 (11,9%)	0.042
Thromboembolism (previous)	5 (0.9%)	0	5 (1.38%)	0.11
Deep vein thrombosis (previous)	2 (0.003%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0.60
Peripheral vascular disease (previous)	30 (5.5%)	16 (8.98%)	14 (3.86%)	0.014
Atrial fibrillation (previous)	67 (12%)	14 (7.95%)	53 (15.7%)	0.024
Aortic stenosis (previous)	139 (25%)	42 (25%)	97 (29%)	0,41
Pulmonary Hypertension	125 (26%)	37 (23.7%)	88 (27.8%)	0.36
CODP	63 (11.6%)	18 (10.2%)	45 (12.4%)	0.44
EuroScore II	3.8 ± 5.7	4.09 ± 5.6	3.7 ±5.9	0.43

Table 1 - Data presented as mean ± standard deviation or absolute frequency (relative frequency).

BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; * Dosed in 124 patients.

Surgical characteristics

Regarding the types of surgery, there was a predominance of coronary artery bypass grafting surgeries, followed by valve repair or replacement surgeries. Regarding the times of aortic clamping and cardiopulmonary bypass, an average of 62 minutes and 82 minutes were observed, respectively. In addition, there was a need for blood products transfusion in 135 patients (25%). The characteristics related to surgery are described in Table 2).

Table 2. Surgical characteristics

Type of surgery	Total (n=541)	Patients with DM (n=178)	Patients without DM (n= 363)	p value
CAGB*	241 (44%)	111 (62%)	130 (35%)	
Aorta	32 (5.9%)	4 (2.2%)	28 (7.7%)	
Valves	161 (29%)	28 (15.7%)	133 (36%)	
Valves + CABG	71 (13%)	24 (13.4%)	47 (12.9%)	<0.001
Aorta + valves	14 (2.5%)	3 (1.6%)	11 (3%)	
CABG + aorta	2 (0.3%)	0	2 (0.5%)	
Others	20 (3.6%)	3(1.6%)	17 (4.6%)	
Aortic clamping time, min**	62 ± 28	59.6 ± 28	64 ± 41	0.14
Cardiopulmonary bypass time, min**	82 ± 39	80 ± 29.3	80.7 ±38	0.79
Transfusion, n (%)***	135 (25%)	52 (29%)	83 (22%)	0.13

*CABG - coronary artery bypass grafting surgery.

** Median ± standard deviation.

*** Absolute value (percentage).

Clinical Outcomes

It was observed that death from any cause occurred in 7% of the patients analyzed. For the outcome of acute myocardial infarction, an incidence of 4.1% was observed. For the new endpoint atrial fibrillation, an incidence of 22.6% was observed,

totaling 122 cases. The occurrence of major bleeding was 14.8% in the period. The need for dialysis therapy was 5.9% in this period. The development of infection in the analyzed period was 15.3%.

Several outcomes were more frequent in patients with diabetes and without diabetes (Table 3). Regarding the death outcome, it was observed that patients with diabetes had a higher incidence of death than patients without diabetes (11% vs. 4.9%; HR 2.5, 95% CI 1.3-4.6 $p < 0.003$). When the combined MACE outcome (death, acute myocardial infarction and stroke) was analyzed, it was observed that patients with diabetes had a higher incidence of this outcome, with this significant difference (22.4% vs. 11.8%; HR 1.97, 95% CI 1.3-2.9 $p < 0.001$). However, there was no statistically significant difference in relation to isolated outcomes of acute myocardial infarction, stroke and non-fatal cardiorespiratory arrest. Regarding the new outcome of atrial fibrillation, it was found that patients with diabetes had a higher incidence (28% vs. 19.8%; HR 1.4, 95% CI 1.05-1.96, $p = 0.023$). Regarding the outcomes of major bleeding, need for dialysis therapy and reoperation, there was no statistically significant difference between the groups of patients with diabetes and non-diabetic patients. Postoperative infection and return to the unit therapy environment was higher incidence of this outcome in the population with diabetes (Table 3). The incidence of outcomes in the hospital period is described in Table 3.

Table 3: Incidence of outcomes in patients with and without diabetes.

	Total (541)	Patients with DM (n=178)	Patients without DM (n= 363)	p value
Death	7% (38)	11% (21)	4.7% (17)	0.003
Acute Myocardial Infarction	4.1% (23)	5.1% (9)	3.9% (14)	0.53
Stroke	4.1% (22)	6.4%(11)	3.1% (11)	0.08
Non-fatal cardiorespiratory arrest	1.47% (8)	1.1% (2)	1.7% (6)	0.62
MACE*	15.3% (83)	22.4% (40)	11.8% (43)	<0.001
Atrial fibrillation	22.5% (122)	28% (50)	19.8% (72)	0.02
Major bleeding	14.7% (80)	12.4% (22)	16% (58)	0.27
Dialysis	5.91% (32)	7.3% (13)	5.2% (19)	0.34
Infection	15.3% (83)	21.9% (39)	12.2% (44)	0.003
ICU Readmission	6.3% (34)	9,6% (17)	4.7% (17)	0.032
Reoperation	6% (33)	7.9% (14)	5.2% (19)	0.22

*Mace - Death, Acute Myocardial Infarction and Cerebral Vascular Accident.

** ICU - Intensive Care Unit.

Predictors of postoperative outcomes

Several parameters were associated in the univariate analysis with mortality (Table 4). Regarding the independent predictors for death in the hospital period, the multivariate analysis showed that diabetes (RR 2.43, 95% CI 1.26-4.66, p= 0.007), terminal renal disease (RR 3.3, 95% CI 1.3-8.0, p= 0.008) and cardiopulmonary bypass (CPB) (RR 1.0, 95% CI 1.003-1.014, p= 0.004) were predictors (Table 5). The presence of pulmonary hypertension showed a tendency to higher mortality, but not statistically significant (RR 2.02, 95%CI 0.9-4.0, p = 0.05). Regarding the MACE outcome, independent factors were age (RR 1.03, 95% CI 1.01-1.06, p=0.02), diabetes (RR 1.71, 95% CI 1.09-2.70, p=0.019), intraoperative transfusion (RR 1.60, 95% CI 1.03-2.67, p=0.034) and cardiopulmonary bypass (RR 1.00, 95% CI 1.00-1.01, p=0.026) (Table 6, 7).

In this study, outcomes related to morbidity were also analyzed. For the atrial fibrillation outcome, age was an independent predictor factor (RR 1.02, 95% CI 1.01-1.04, $p < 0.001$), as well as cardiopulmonary bypass (RR 1, 95% CI, $p = 0.023$) was a predictor for atrial fibrillation development (more detailed data are in Appendix B). For the major bleeding outcome, there were independent factors for this male outcome (RR 1.66, 95% CI 1.03-2.66, $P = 0.03$), intraoperative transfusion (RR 2.68, 95% CI 1.7-4.2, $p < 0.001$) and cardiopulmonary bypass (CPB) (RR 1.007, 95% CI 1.003-1.01, $p < 0.001$) (Appendix B). For the infection outcome, independent factors for this outcome were chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (RR 2.07, 95% CI 1.2-3.3, $p = 0.002$), intraoperative transfusion and cardiopulmonary bypass time (RR 1.007, 95% CI 1.003-1.010, $p < 0.001$) (Appendix C). For the postoperative outcome of dialysis, independent factors for this outcome were pulmonary hypertension (RR 3.22, 95% CI 1.4-7.0, $p = 0.003$), insulin protocol (RR 2.28, 95% CI 1.16-4.49, $p = 0.017$) and cardiopulmonary bypass (RR 1.01, 95% CI 1.003-1.018, $p = 0.003$) (Appendix D).

Regarding diabetes control variables, use of insulin protocol and glycated hemoglobin, the data were not so consistent. Preoperative glycated hemoglobin was dosed in only 124 patients. In this study, the value of glycosylated hemoglobin greater than or equal to 6.5% was not an independent predictor for death, combined event (death, stroke and acute myocardial infarction), atrial fibrillation, major bleeding, infection and dialysis. Regarding the intravenous insulin protocol for persistent hyperglycemia in the intensive care unit, 179 (33%) patients were submitted to it in the immediate postoperative period. The protocol of insulin in the intensive care unit was an independent predictor only for the necessity of postoperative dialysis.

Table 4. Univariate analysis - Mortality

	Relative Risk	CI 95%	p value
Age, years	1,03	1,00-1,07	0,05
Sex, male	0,58	0,31-1,07	0,08
Smoking	1,45	0,75-2,79	0,26
Hypertension	2,16	0,86-5,43	0,09
Diabetes mellitus	2,50	1,35-4,62	0,003
Pulmonary Hypertension	2,63	1,38-4,99	0,003
Aortic Stenosis	1,01	0,50-2,06	0,96
Peripheral Vascular Disease	1,99	0,75-5,25	0,16
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2,07	0,99-4,33	0,052
End Stage Renal Disease	4,4	1,80-10,7	0,001
A1c >6.5%	1,44	0,40-5,12	0,56
Insulin protocol ICU	1,46	0,78-2,71	0,22
Ejection Fraction <40%	2,20	1,08-4,46	0,02
Myocardial revascularization surgery	1,19	0,63-2,26	0,57
Cardiopulmonary bypass	1,01	1,00-1,01	<0,001
Intraoperative transfusion	4,52	2,43-8,40	<0,001
EuroScore II	1,07	1,05-1,09	0,001

Table 5. Multivariate analysis - Mortality

	Relative Risk	CI 95%	p value
Diabetes	2,43	1,26-4,66	0,007
Pulmonary Hypertension	2,02	0,99-4,09	0,05
End Stage Renal Disease	3,33	1,37-8,09	0,008
Cardiopulmonary by- pass	1,008	1,003-1,014	0,004

Table 6. Univariate analysis - MACE

	Relative Risk	CI 95%	p value
Age	1,04	1,01-1,06	0,001
Sex	0,78	0,51-1,19	0,25
Smoking	1,06	0,66-1,72	0,79
Hypertension	2,40	1,23-4,69	0,01
Diabetes	1,97	1,30-2,99	0,001
Pulmonary Hypertension	1,56	0,93-2,46	0,06
Aortic Stenosis	1,08	0,66-1,75	0,74
Peripheral Vascular Disease	2,02	1,07-3,81	0,02
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	1,31	0,73-2,35	0,36
End Stage Renal Disease	2,67	1,28-5,58	0,009
Glycated Hemoglobin >6,5 %.	1,06	0,50-2,19	0,87
Insulin protocol ICU	1,00	0,64-1,57	0,98
Ejection Fraction <40%	1,56	0,90-2,70	0,10
Myocardial Revascularization Surgery	1,38	0,88-2,17	0,15
Cardiopulmonary bypass	1,01	1,00-1,01	<0,001
Intraoperative transfusion	2,58	1,71-3,88	<0,001
EuroScore II	1,06	1,04-1,07	<0,001

Table 7: Multivariate analysis - MACE

	Relative Risk	CI 95%	p value
Age	1,03	1,01-1,06	0,007
Diabetes	1,71	1,09-2,70	0,019
Intraoperative transfusion	1,66	1,03-2,67	0,034
Cardiopulmonary bypass	1,006	1,00-1,01	0,026

EuroScore II discriminatory capacity

The predictive capacity of EuroScore II for death and MACE outcomes, respectively, stratified for patients with diabetes and without diabetes is presented in Appendix E and F. In Figure 1, it was observed that the area under the curve (CUA) was 0.81 (CI 0.74-0.87) for the entire sample and only for patients with diabetes, the CUA was 0.79 (CI 0.68-0.91). For patients without diabetes, the CUR was 0.82 (CI 0.74-0.90). Figure 2 shows an area under the curve of 0.70 (CI 0.63-0.77). When stratified for patients with diabetes, the CUR was 0.69 (CI 0.57-0.80) and for patients without diabetes, a CUR 0.70 (CI 0.60-0.79).

Discussion

This study analyzed 541 patients undergoing cardiac surgery at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, between 2015 and 2018. The prevalence of previous diabetes was 32%, a prevalence lower than that reported in the last report of the Society of Thoracic Surgeons on Cardiac Surgery of 2018, which showed a change in the profile of patients, in which the prevalence of patients with diabetes was 49% (9). Regarding the characteristics of the sample, it is important to note that patients with diabetes presented more comorbidities - they were older and had a higher prevalence of hypertension and previous cardiovascular and cerebrovascular events, findings consistent with data from previous studies (10).

In this study, the most common outcome was atrial fibrillation (22%), as observed in previous studies (11,12), followed by infection. On the other hand, the

incidence of greater bleeding in this study was 14.8%, resulting in the need for transfusion of 25% of patients (table 3). In addition, the incidence of death in this study was 7%, similar to what is reported in the literature, in which mortality rates ranging from 1% for mitral valve repair to 9.5% for combined surgery (mitral valve replacement associated with coronary artery bypass grafting surgery) are observed (12). Analyzing patients with diabetes, it can be observed that they presented a higher incidence of death, combined outcome, atrial fibrillation, infection and readmission in intensive care environment.

Regarding the type of surgery, it was observed that the most common surgery in this study was coronary artery bypass grafting surgery (44%), followed by valve repair and combined surgery (valve repair and coronary artery bypass grafting surgery).

In this study, 179 (33%) patients were submitted to the intravenous insulin protocol for persistent hyperglycemia in the intensive care unit, which aims to maintain glucose < 180 mg/dL in the first and second days of immediate postoperative. It was observed that the protocol of insulin in the intensive care unit was an independent predictor only for the need of postoperative dialysis. Persistent hyperglycemia in critically ill patients is a marker of worse prognosis, even in patients with no history of diabetes mellitus. The causes of hyperglycemia in these patients involve more than one mechanism, such as release of stress hormones, use of exogenous corticosteroids, need for vasopressors and use of parenteral solutions with dextrose (13). In addition, the critically ill patient's immune system is affected, with a commonly exacerbated and unspecific inflammatory response, leading to increased oxidative stress and cell death (13). The NICE-SUGAR study was the largest randomized clinical trial comparing two glucose control strategies (target glucose < 180 mg/dL in the control group and glucose between 81 and 108 mg/dL in the intervention group) in a sample of 6,104 intensive care unit patients (14). It was observed that, in this study, strict blood glucose control was associated with higher cardiovascular mortality. When specifically analyzing patients undergoing cardiac surgery, the studies demonstrated that glycemic control reduces the incidence of atrial fibrillation and infections, but without evidence of benefit for other outcomes (15).

Preoperative glycated hemoglobin was dosed in only 124 patients. In this study, the value of glycosylated hemoglobin greater than or equal to 6.5% was not an independent predictor for death, combined event (death, stroke and acute myocardial infarction), atrial fibrillation, major bleeding, infection and dialysis. It is important to

emphasize that this test was not routinely requested for all patients by the care teams, even in patients with diabetes, which limits the results found in this study. The impact of glycated hemoglobin has already been evaluated in previous studies, most of which were retrospective studies with conflicting results. A prospective study conducted by Halkos et al with 3089 patients showed that glycated hemoglobin is a strong predictor of in-hospital morbidity and mortality in patients undergoing cardiac surgery (16). Subsequent retrospective analysis with 3201 patients performed by the same author showed a decrease in long-term survival at each increase in one unit in the value of glycated hemoglobin (17). Similar results were found in a study carried out by Hudson et al, who observed that patients with glycated hemoglobin greater than or equal to 6% presented increased mortality over thirty days, as well as significant increase in renal failure, compared to patients with glycated hemoglobin less than 6% (18). In addition, a study by Alserius et al demonstrated that glycated hemoglobin greater than or equal to 6% was associated with increased risk of sternal infection and mediastinitis (19). Similar results were later found in studies that evaluated the association between increased glycated hemoglobin and risk of surgical wound infection (20). Unlike the previous findings, prospective studies with fewer patients did not show differences in mortality and infections (21,22).

Other aspects to be highlighted in this study were the high rates of atrial fibrillation and infection, with higher incidence in patients with diabetes. It is important to emphasize that the development of atrial fibrillation is associated with adverse outcomes in the postoperative period, such as increased mortality, length of stay and hospital costs (23). The incidence of greater bleeding in this study was 14.8% (table 2), and the need for transfusion occurred in 25% of patients (table 3). There is a current concern to reduce bleeding rates, as well as reduce the need for blood products transfusion, since there are studies showing that the need for blood products is associated with adverse outcomes (24). In this study, the incidence of infection was 15.3%. The current literature shows an incidence of mediastinitis or surgical wound infection ranging from 2.3% for coronary artery bypass grafting to 10.6% for combined surgery (1).

EuroScore II was also evaluated in this study. The first EuroScore was published in 1999 and provided knowledge about the risk profiles of patients undergoing heart surgery, allowing the construction of a risk stratification model for predicting hospital mortality after heart surgery in adults. In 2011, this score underwent some

modifications, incorporating more variables. After this remodeling, new studies started to evaluate its external validation (25, 26). In a recent meta-analysis of 22 studies, with more than 140 thousand procedures analyzed, an area under the curve of 0.79 (CI 95%, 0.773-0.811) was observed (27). Few studies analyze the interaction of Diabetes Mellitus with the predictive capacity of EuroScore II. In this study, the EuroScore II presented a good predictive capacity for death (CUR 0.81, CI 95% 0.74-0.87), and this capacity remained adequate in patients with diabetes. However, when we analyzed the predictive capacity of EuroScore II for combined outcome (death, acute myocardial infarction and stroke), we observed a loss of this predictive capacity, with CUR 0.70 (CI 0.63-0.77) (Appendices E and F).

Conclusion

Patients with DM constitute a growing portion of patients undergoing cardiac surgery. In this study, it was observed that patients with diabetes present numerous comorbidities and in greater number when compared to patients without diabetes. In addition, patients with diabetes presented higher morbidity and mortality in the postoperative period, being an independent predictor for MACE and death.

Persistent hyperglycemia requiring insulin protocol in the intensive care unit was an independent predictor only for postoperative dialysis, whereas glycated hemoglobin greater than or equal to 6.5% was not an independent predictor for the outcomes analyzed. Further studies are needed to evaluate the association between postoperative outcomes and glycated hemoglobin.

This study reinforces that, despite advances in perioperative care of cardiac surgeries, patients with diabetes still have a high percentage of complications. Therefore, extra measures aimed at achieving a more adequate glycemic control should be sought.

References

1. World Health Organization. (2019). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*.
2. Cohen, Y., Raz, I., Merin, G. and Mozes, B. (1998). Comparison of Factors Associated With 30-Day Mortality After Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 81(1), pp.7-11.
3. Ledur, P., Almeida, L., Pellanda, L. and Schaan, B. (2019). *Perfil e evolução dos pacientes com diabetes mellitus submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica em serviço de referência no sul do Brasil*.
4. Morricone, L., Ranucci, M., Denti, S., Cazzaniga, A., Isgrò, G., Enrini, R. and Caviezel, F. (1999). Diabetes and complications after cardiac surgery: comparison with a non-diabetic population. *Acta Diabetologica*, 36(1-2), pp.77-84.
5. Calafiore, A., Di Mauro, M., Di Giammarco, G., Contini, M., Vitolla, G., Lorena Iacò, A., Canosa, C. and D'Alessandro, S. (2003). Effect of diabetes on early and late survival after isolated first coronary bypass surgery in multivessel disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 125(1), pp.144-154.
6. Kuhl, J., Sartipy, U., Eliasson, B., Nyström, T. and Holzmann, M. (2016). Relationship between preoperative hemoglobin A1c levels and long-term mortality after coronary artery bypass grafting in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology*, 202, pp.291-296.
7. Faritous, Z., Ardeshiri, M., Yazdanian, F., Jalali, A., Totonchi, Z. and Azarfarin, R. (2014). Hyperglycemia or High Hemoglobin A1C: Which One is More Associated with Morbidity and Mortality after Coronary Artery Bypass Graft Surgery?. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 20(3), pp.223-228.
8. Li JY, Sun S, Wu SJ. Continuous insulin infusion improves postoperative glucose control in patients with diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass surgery. *Tex Heart Inst J*. 2006;33(4):445-51.
9. D'Agostino, R., Jacobs, J., Badhwar, V., Fernandez, F., Paone, G., Wormuth, D. and Shahian, D. (2018). The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 Update on Outcomes and Quality. *The Annals of Thoracic Surgery*, 105(1), pp.15-23.

10. Schmeltz, L., DeSantis, A., Thiyagarajan, V., Schmidt, K., O'Shea-Mahler, E., Johnson, D., Henske, J., McCarthy, P., Gleason, T., McGee, E. and Molitch, M. (2007). Reduction of Surgical Mortality and Morbidity in Diabetic Patients Undergoing Cardiac Surgery With a Combined Intravenous and Subcutaneous Insulin Glucose Management Strategy. *Diabetes Care*, 30(4), pp.823-828.
11. LaPar, D., Speir, A., Crosby, I., Fonner, E., Brown, M., Rich, J., Quader, M., Kern, J., Kron, I. and Ailawadi, G. (2014). Postoperative Atrial Fibrillation Significantly Increases Mortality, Hospital Readmission, and Hospital Costs. *The Annals of Thoracic Surgery*, 98(2), pp.527-533.
12. Viana, M., Moraes, R., Fabbrin, A., Santos, M. and Gerchman, F. (2014). Assessment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 26(1), pp.71-76.
13. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. (2009). *New England Journal of Medicine*, 360(13), pp.1283-1297.
14. Leibowitz G, Raizman E, Brezis M, Glaser B, Raz I, Shapira O. Effects of moderate intensity glycemc control after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(6):1825-32.
15. Halkos M, Puskas J, Lattouf O, Kilgo P, Kerendi F, Song H, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:631–40
16. Halkos M, Lattouf O, Puskas J, Kilgo P, Cooper W, Morris C, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is associated with reduced long-term survival after artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1431–7.
17. Hudson C, Welsby I, Phillips-Bute B, Matthew J, Lutz A, Hughes C, et al. Glycosylated hemoglobin levels and outcome in non-diabetic cardiac surgery patients. *Can J Anesth*. 2010;57:565–72.
18. Alserius T, Anderson R, Hammar N, Nordqvist T, Ivert T. Elevated glycosylated haemoglobin (HbA1c) is a risk marker in coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42:392–8.
19. Narayan, P., Kshirsagar, S., Mandal, C., Ghorai, P., Rao, Y., Das, D., Saha, A., Chowdhury, S., Rupert, E. and Das, M. (2017). Preoperative Glycosylated Hemoglobin: A Risk Factor for Patients Undergoing Coronary Artery Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 104(2), pp.606-612.

20. Göksedef D, Ömeroğlu S, Yalvaç E, Bitargil M, İpek G. Is elevated HbA1c a risk factor for infection after coronary artery bypass grafting surgery. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;18:252–8.
21. Tsuruta R, Miyauchi K, Yamamoto T, Dohi S, Tambara K, Dohi T, et al. Effect of preoperative hemoglobin A1c levels on long-term outcomes for diabetic patients after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiol.* 2011;57:181–6.
22. Vivacqua, A., Koch, C., Yousuf, A., Nowicki, E., Houghtaling, P., Blackstone, E. and Sabik, J. (2011). Morbidity of Bleeding After Cardiac Surgery: Is It Blood Transfusion, Reoperation for Bleeding, or Both? *The Annals of Thoracic Surgery*, 91(6), pp.1780-1790.
23. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44.
24. Biancari, F., Vasques, F., Mikkola, R., Martin, M., Lahtinen, J. and Heikkinen, J. (2012). Validation of EuroSCORE II in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 93(6), pp.1930-1935
25. Nashef, S., Roques, F., Sharples, L., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. and Lockowandt, U. (2012). EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(4), pp.734-745.
26. Ad, N., Holmes, S., Patel, J., Pritchard, G., Shuman, D. and Halpin, L. (2016). Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, 102(2), pp.573-579.
27. Guida, P., Mastro, F., Scrascia, G., Whitlock, R. and Paparella, D. (2014). Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: A meta-analysis of 22 studies involving 145,592 cardiac surgery procedures. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 148(6), pp.3049-3057.e1.

APÊNDICE B

Univariate analysis - Major bleeding

	Relative Risk	CI 95%	p value
Age	0.99	0.98-1.01	0.68
Sex	1.34	0.86-2.09	0.19
Smoking	0.60	0.34-1.05	0.07
Hypertension	0.76	0.49-1.17	0.22
Diabetes	0.77	0.49-1.22	0.27
Pulmonary Hypertension	1.77	1.14-2.74	0.01
Aortic Stenosis	0.80	0.48-1.34	0.41
Peripheral Vascular Disease	1.13	0.49-2.58	0.77
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	1.19	0.67-2.14	0.53
End Stage Renal Disease	1.97	0.83-4.62	0.12
Glycated Hemoglobin >6,5 %.	0.63	0.27-1.48	0.29
Insulin protocol ICU	0.92	0.59-1.42	0.71
Ejection Fraction <40%	1.92	1.18-3.12	0.009
Myocardial Revascularization Surgery	0.93	0.61-1.40	0.73
Cardiopulmonary bypass	1.01	1.007-1.014	<0.001
Intraoperative transfusion	3.25	2.2-4.82	<0.001
EuroScore II	1.04	1.03-1.06	<0.001

Multivariate analysis - Major bleeding

	Relative Risk	CI 95%	p value
Sex, male	1.66	1.03-2.66	0.03
Intraoperative transfusion	2.68	1.70-4.22	<0.001
Extracorporeal circulation	1.007	1.003-1.01	<0.001

Univariate analysis - Infection

	Relative Risk	CI 95%	p value
Age	1.01	0.99-1.02	0.18
Sex, male	1.20	0.78-1.83	0.39
Smoking	1.05	0.67-1.66	0.80
Hypertension	1.28	0.78-2.10	0.32
Diabetes	1.8	1.21-2.66	0.003
Pulmonary Hypertension	1.60	1.05-2.46	0.029
Aortic Stenosis	1.00	0.62-1.59	0.99
Peripheral Vascular Disease	1.32	0.62-2.78	0.45
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2.39	1.55-3.67	<0.001
End Stage Renal Disease	1.89	0.80-4.45	0.14
Glycated Hemoglobin >6,5 %.	1.27	0.58-2.77	0.54
Insulin protocol ICU	1.96	1.33-2.91	0.001
Ejection Fraction <40%	1.47	0.87-2.46	0.14
Myocardial Revascularization Surgery	1.15	0.76-1.74	0.49
Cardiopulmonary bypass	1.01	1.00-1.01	<0.001
Intraoperative transfusion	2.37	1.61-3.49	<0.001
EuroScore II	1.05	1.04-1.06	<0.001

Multivariate Analysis - Infection

	Relative Risk	CI 95%	p value
Chronic obstructive pulmonary disease	2.07	1.29-3.31	0.002
Intraoperative transfusion	1.60	1.006-2.56	0.047
Extracorporeal circulation	1.009	1.005-1.013	<0.001

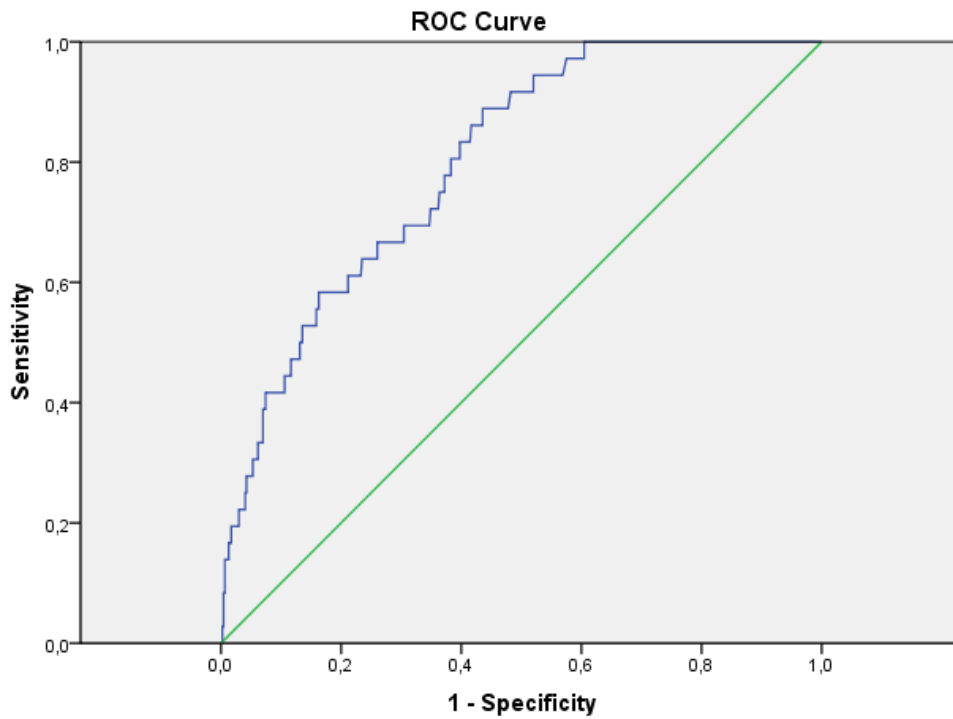
Univariate analysis - Post-operative dialysis

	Relative Risk	CI 95%	p value
Age	1.02	0.99-1.06	0.10
Sex, male	1.10	0.54-2.25	0.77
Smoking	1.41	0.68-2.91	0.34
Hypertension	1.18	0.52-2.67	0.68
Diabetes	1.38	0.70-2.74	0.34
Pulmonary Hypertension	3.65	1.82-7.29	<0.001
Aortic Stenosis	0.76	0.33-1.74	0.52
Peripheral Vascular Disease	1.75	0.56-5.43	0.32
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2.50	1.17-5.34	0.017
End Stage Renal Disease	1.20	0.17-8.23	0.84
Glycated Hemoglobin >6,5 %.	1.44	0.40-5.13	0.56
Insulin protocol ICU	2.27	1.16-4.45	0.016
Ejection Fraction <40%	1.90	0.85-4.22	0.11
Myocardial Revascularization Surgery	0.90	0.46-0.78	0.77
Cardiopulmonary bypass	1.01	1.007-1.018	<0.001
Intraoperative transfusion	3.79	1.93-7.41	<0.001
EuroScore II	1.06	1.03-1.08	<0.001

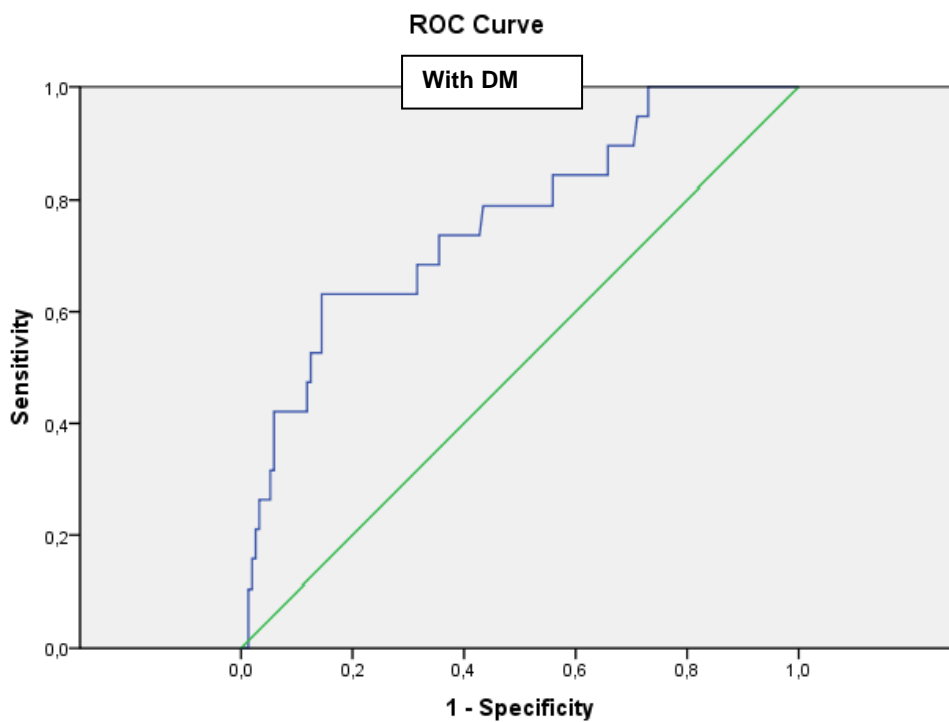
Multivariate analysis - Post-operative dialysis

	Relative Risk	CI 95%	p value
Pulmonary hypertension	3.22	1.48-7.03	0.003
Protocol insulin ICU	2.28	1.16-4.49	0.017
Extracorporeal circulation	1.01	1.003-1.018	0.003

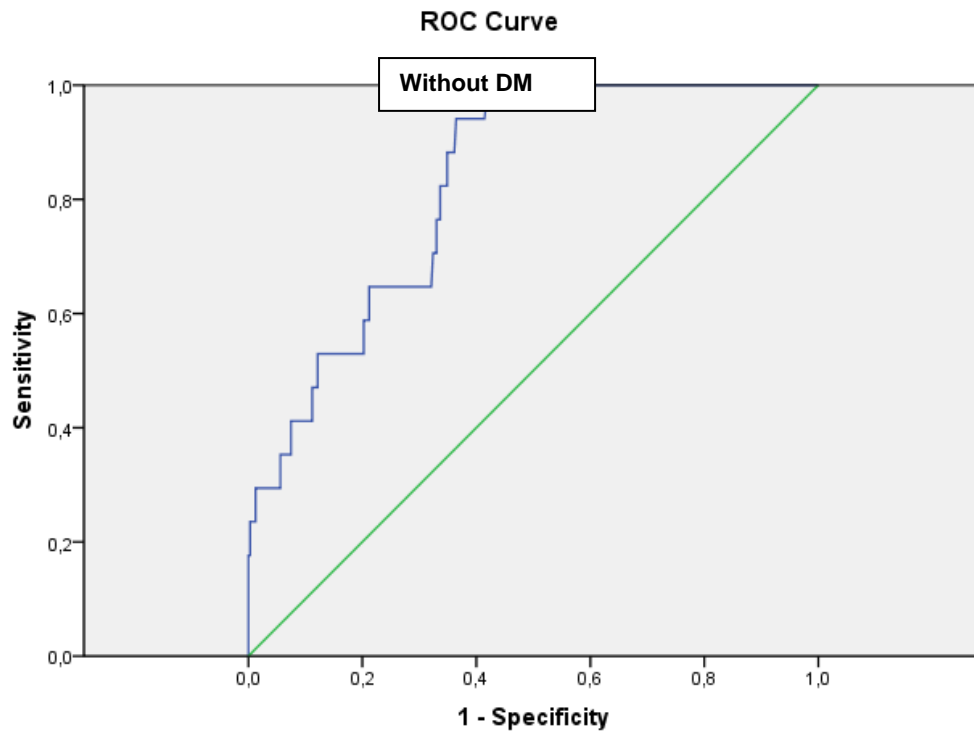
Graph 1 - ROC curve for EuroScore II ability to predict death



Diagonal segments are produced by ties.

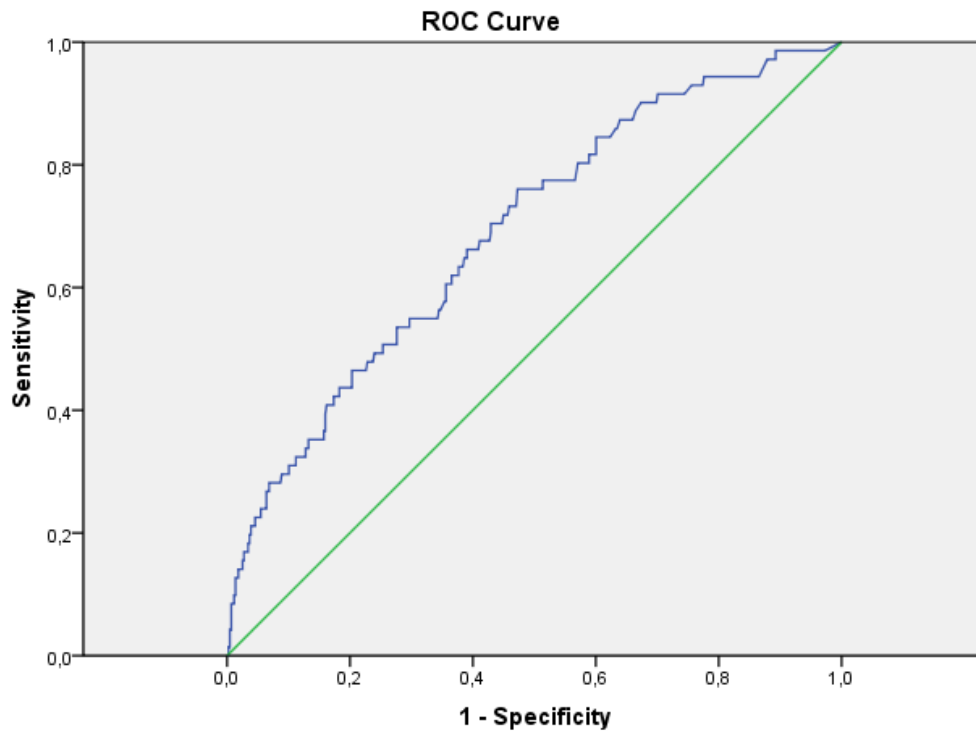


Diagonal segments are produced by ties.

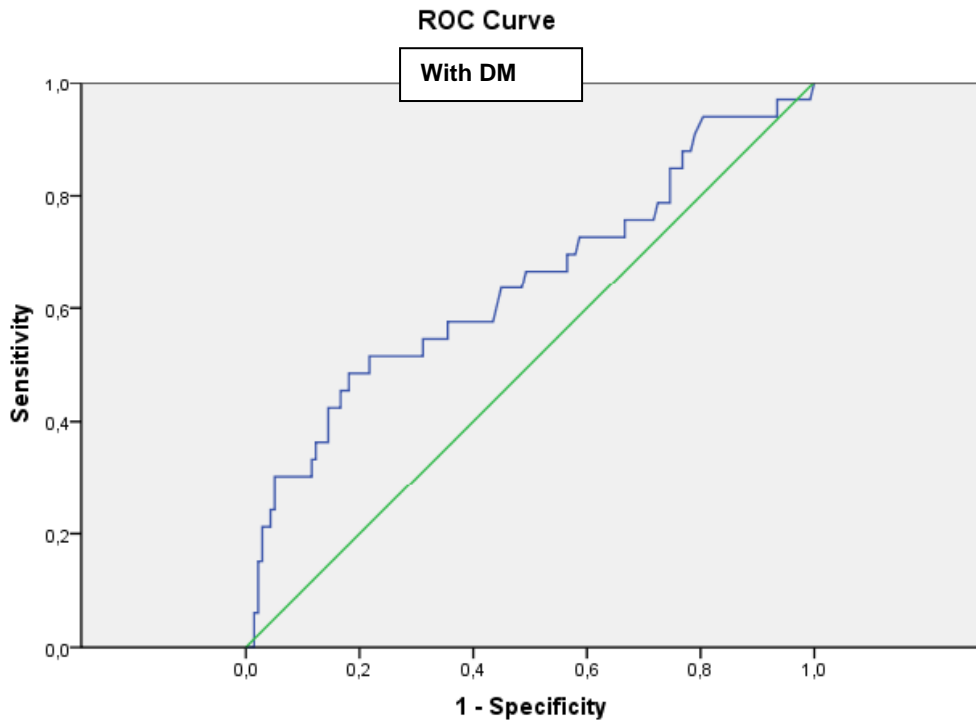


Diagonal segments are produced by ties.

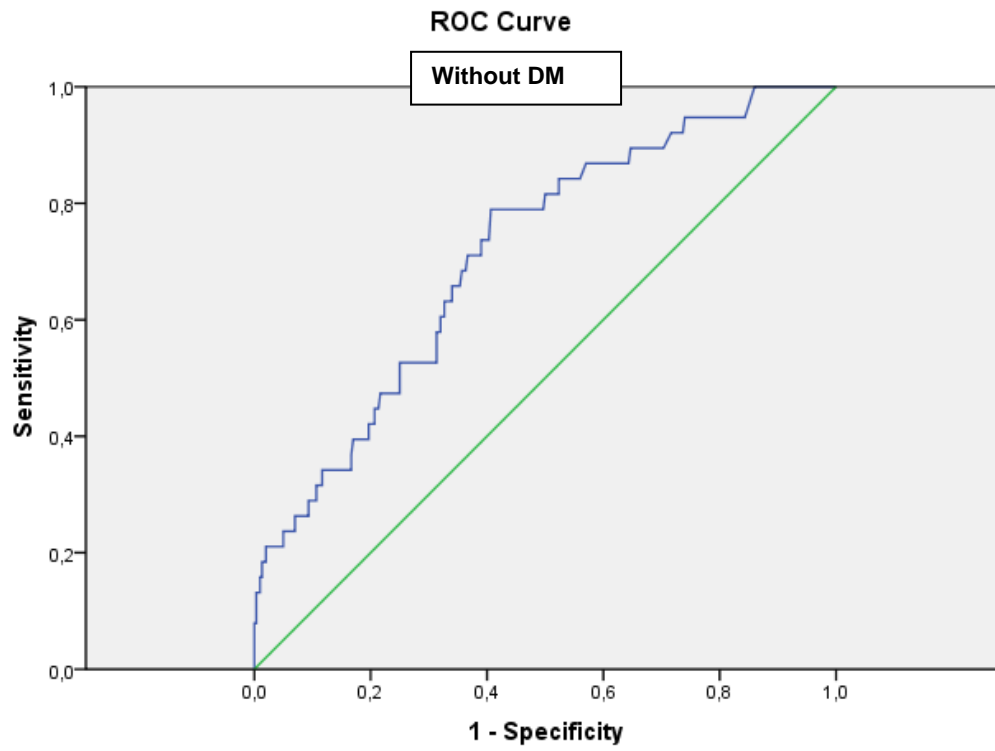
Graph 2 - ROC curve for EuroScore II's ability to predict MACE



Diagonal segments are produced by ties.

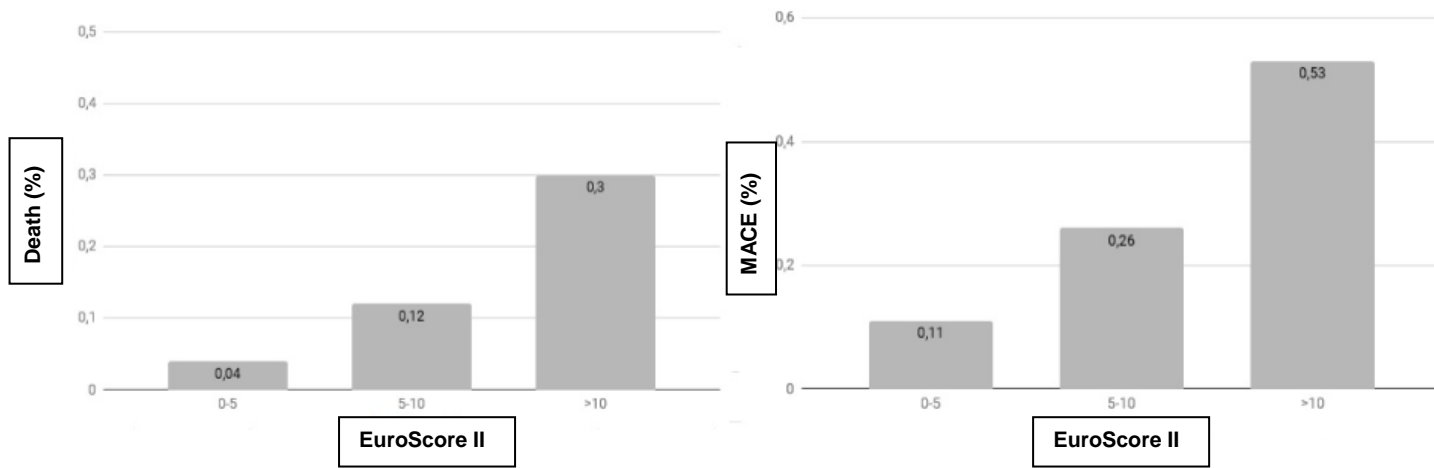


Diagonal segments are produced by ties.



Diagonal segments are produced by ties.

Percentages of death and MACE outcomes stratified by EuroScore II.



7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados apresentados, é possível concluir que pacientes com diabetes apresentam maior morbimortalidade no período pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Também foi observado que a necessidade de insulina intravenosa para manter normoglicemia na unidade de terapia intensiva foi preditor apenas para necessidade de diálise no período pós-operatório.

A hemoglobina glicada pré-operatória não foi preditor independente para os desfechos analisados. No entanto, esta dosagem não foi rotineiramente solicitada para todos os pacientes, limitando os resultados encontrados.

Esforços para otimização dos níveis glicêmicos pré-operatórios nos pacientes com diabetes necessitam ser implementados, pois este estudo evidencia que tais pacientes apresentam pior prognóstico a curto prazo após cirurgia cardíaca.

ANEXO A

DEFINIÇÃO DE TERMOS

Características pré-operatórias:

- **Idade** - Idade em anos.
- **Doença arterial coronariana** - um diagnóstico feito por um médico de uma história atual ou progressiva de: angina Classe I ou II da Canadian Cardiovascular Society Class (CCSC), angina classe III ou IV da CCSC >6 meses antes de cirurgia não-cardíaca, infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda >6 meses antes de cirurgia não-cardíaca, uma anormalidade segmentar do movimento da parede cardíaca ao ecocardiograma ou um defeito fixo segmentar usando a técnica de imagem por radionuclídeo, um teste de esforço ao exercício positivo para isquemia cardíaca, um teste de esforço farmacológico ou ecocardiograma ao exercício ou teste de esforço ao exercício com radionuclídeo positivo para isquemia cardíaca, evidência angiográfica de estenose aterosclerótica da artéria coronária >50% do diâmetro do vaso, ECG com ondas Q patológicas em duas derivações contíguas.
- **Angina classe I da CCSC** – angina que ocorre sob esforço prolongado vigoroso ou rápido no trabalho ou recreação.
- **Angina classe II da CCSC** – angina que ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, subir ladeiras, caminhar ou subir escadas após as refeições, ao frio, vento ou sob estresse emocional ou apenas durante algumas horas após o despertar. Angina que ocorre ao caminhar mais de 2 quarteirões sobre superfície plana ou subir mais de 1 lance de escadas a um ritmo normal e sob condições normais.
- **Angina classe III da CCSC** - angina que ocorre ao caminhar 1-2 quarteirões sobre superfície plana ou subir < 1 lance de escadas em ritmo normal.
- **Angina IV da CCSC** - incapacidade de realizar qualquer atividade física sem o desenvolvimento de angina
- **Doença arterial coronariana recente de alto risco** - Um diagnóstico médico <6 meses antes de uma cirurgia não-cardíaca de: infarto do 75 miocárdio, síndrome coronariana aguda, angina classe III da CCSC, ou angina classe IV da CCSC.
- **Revascularização recente do miocárdio** – ICP ou cirurgia RM<2 meses antes de cirurgia não-cardíaca.

- **Doença cerebrovascular** - Um diagnóstico médico de acidente vascular cerebral, evidência à TC ou RNM de acidente vascular cerebral prévio ou diagnóstico médico de ataque isquêmico transitório (AIT) prévio.
- **Doença vascular periférica** - Um diagnóstico médico de história atual ou progressiva de: claudicação intermitente, cirurgia vascular para doença aterosclerótica, relação de pressão arterial sistólica tornozelo/braço <0,90 em qualquer das pernas em repouso ou estudo angiográfico ou doppler demonstrando >70% de estenose em uma artéria não-cardíaca.
- **Insuficiência cardíaca congestiva** - Um diagnóstico médico de episódio atual ou prévio de insuficiência cardíaca congestiva ou evidência radiográfica prévia de redistribuição vascular, edema pulmonar intersticial ou edema pulmonar alveolar manifesto.
- **Estenose crítica da válvula aórtica** – uma área da válvula aórtica < 0,75 cm².
- **Fibrilação atrial** – Evidência ao ECG de que um paciente está em fibrilação atrial.
- **Diabetes tratado com insulina ou com hipoglicemiante oral** – pacientes que receberam insulina ou hipoglicemiante oral para o controle do diabetes na semana anterior à cirurgia.
- **Hemoglobina Glicada** - dosagem de hemoglobina glicada até 3 meses antes da cirurgia.
- **Hipertensão** – um diagnóstico médico de hipertensão.
- **História de tabagismo** – um paciente com história de tabagismo nos últimos 10 anos.
- **Insuficiência renal leve** – paciente com um nível de creatinina pré-operatória de 133 a 265 µmol/L (1,5 a 3,0 mg/dl).
- **Insuficiência renal moderada a grave** – paciente sob hemodiálise crônica ou diálise peritoneal ou paciente com um nível pré-operatório de creatinina >265 µmol/L (>3,0 mg/dl).
- **Protocolo de Insulina UTI** - protocolo de insulina intravenosa iniciada na Unidade de Terapia Intensiva por hiperglicemia persistente (≥ 180mg/dL em duas aferições).

Definição de Desfechos:

- **Evento Cardiovascular Maior**
 1. Parada cardíaca não fatal

2. Acidente Vascular Cerebral (AVC)

3. Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)

- **Morte** - morte de causa vascular inclui as mortes ocorridas após um infarto do miocárdio, parada cardíaca, acidente vascular cerebral, procedimento de revascularização do miocárdio (ou seja, intervenção coronariana percutânea [ICP] ou cirurgia de revascularização do miocárdio [RM]), embolia pulmonar, hemorragia ou mortes devidas a causa desconhecida. A morte de causa não-vascular é definida como qualquer morte devida a uma causa não-vascular claramente documentada (p.ex. trauma, infecção, malignidade).

- **Infarto do Miocárdio** - o diagnóstico de infarto do miocárdio requer o preenchimento de qualquer dos seguintes critérios:

1. Uma elevação típica da troponina ou uma queda típica de um nível elevado de troponina detectada em seu nível máximo após a cirurgia em um paciente sem uma explicação alternativa documentada para o nível elevado de troponina (p.ex., embolia pulmonar). Esse critério também requer a presença de 1 dos seguintes eventos: a) sinais ou sintomas isquêmicos (ou seja, desconforto torácico, do braço ou da mandíbula; dispneia, edema pulmonar) b) desenvolvimento de ondas Q patológicas presentes em quaisquer duas derivações contíguas de > 30 milissegundos c) alterações ao ECG indicativas de isquemia (ou seja, supradesnivelamento do segmento ST [>2 mm nas derivações V1, V2 ou V3 OU >1 mm nas outras derivações], depressão do segmento ST [>1 mm], ou inversão simétrica das ondas T >1 mm) em pelo menos duas derivações contíguas d) intervenção na artéria coronária (ou seja, ICP ou cirurgia RM) e) anormalidade nova, ou supostamente nova, de movimento da parede cardíaca ao ecocardiograma ou novo, ou supostamente novo, defeito fixo usando imagem com radionuclídeo

2. Achados patológicos de infarto do miocárdio agudo ou cicatrizado.

3. Desenvolvimento de novas ondas Q patológicas ao ECG se não tiverem sido obtidos os níveis de troponina ou se foram obtidos em períodos de tempo que podem ter deixado de detectar o evento clínico

- **Parada Cardíaca Não-fatal** - é definida como a ressuscitação bem-sucedida de fibrilação ventricular documentada ou presumida, taquicardia ventricular mantida, assistolia ou atividade elétrica sem pulso requerendo ressuscitação cardiopulmonar ou desfibrilação cardíaca.

- **Acidente Vascular Cerebral Isquêmico** - definido como um novo déficit neurológico focal que se acredita ser de origem vascular com sinais e sintomas perdurando por mais de 24 horas.
- **Insuficiência Cardíaca Congestiva** - a definição de insuficiência cardíaca congestiva requer pelo menos um dos seguintes sinais clínicos (ou seja, qualquer dos seguintes sinais: pressão venosa jugular elevada, estertores/crepitações respiratórias, crepitações ou presença de S3) e pelo menos um dos seguintes achados radiográficos (ou seja, redistribuição vascular, edema pulmonar intersticial ou edema pulmonar alveolar manifesto).
- **Sangramento** - resulta na queda de hemoglobina de 3g/dL (ou 30g/gL), ou necessidade de transfusão sanguínea, re-intervenção cirúrgica ou causa direta de morte.
- **Infecção / Sepsis** - infecção é processo patológico causado por invasão do tecido ou líquido estéril no corpo ou cavidade por organismo potencialmente patogênico. Sepsis é uma síndrome clínica definida pela presença de infecção e resposta inflamatória sistêmica. Resposta inflamatória sistêmica requer 2 ou mais dos seguintes fatores: temperatura corporal $> 38^{\circ} \text{C}$ ou $< 36^{\circ} \text{C}$; frequência cardíaca $> 90 \text{ bpm}$; frequência respiratória $> 20 \text{ mrm}$, contagem leucócitos $> 12 \times 10^9/\text{L}$ or $< 4 \times 10^9/\text{L}$. O diagnóstico de pneumonia requer uma ausculta pulmonar com creptantes escarro purulento ou mudança no padrão do escarro; microorganismo isolado em hemocultura; microorganismo isolado na cultura da secreção da via aérea, com raio tórax mostrando novo infiltrado, consolidação ou derrame pleural e uma das sentenças: escarro purulento ou mudança no padrão do escarro; microorganismo isolado em hemocultura; microorganismo isolado na cultura da secreção da via aérea; isolamento de vírus na via aérea ou PCR para vírus; evidencia de pneumonia histopatológica.
- **Nova Fibrilação Atrial** - é definida como um novo episódio de fibrilação atrial que resulte em angina, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão sintomática ou que requeira tratamento com uma droga controladora de frequência, antiarrítmico ou cardioversão elétrica.
- **Trombose Venosa Profunda** - o diagnóstico requer qualquer uma das seguintes condições:
 1. Um defeito persistente de enchimento intraluminal à venografia com contraste

2. Não-compressibilidade de um ou mais segmentos venosos à ultrassonografia de compressão modo B
 3. Um defeito de enchimento intraluminal claramente definido à tomografia computadorizada intensificada por contraste.
- **Embolia Pulmonar** - O diagnóstico de embolia pulmonar requer uma das seguintes condições:
1. Uma cintilografia ventilação/perfusão de alta probabilidade do pulmão
 2. Um defeito de enchimento intraluminal de artéria segmentar ou artéria maior à tomografia helicoidal
 3. Um defeito de enchimento intraluminal à angiografia pulmonar
 4. Um teste diagnóstico positivo para trombose venosa profunda (ou seja, ultrassom de compressão ou venograma positivos) e uma das seguintes condições: a) Cintilografia ventilação/perfusão pulmonar não-diagnóstica (ou seja, probabilidade intermediária) b) Tomografia helicoidal não-diagnóstica (ou seja, defeitos subsegmentares).