

CRISTINA SALVADORI BITTAR

A angiotomografia de artérias coronárias na estratificação do risco cardiovascular em pacientes com câncer submetidos à cirurgia de alto risco

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof^a Dr^a Ludhmila Abrahão Hajjar

**São Paulo
2022**

CRISTINA SALVADORI BITTAR

A angiotomografia de artérias coronárias na estratificação do risco cardiovascular em pacientes com câncer submetidos à cirurgia de alto risco

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof^a Dr^a Ludhmila Abrahão Hajjar

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Bittar, Cristina Salvadori

A angiotomografia de artérias coronárias na
estratificação do risco cardiovascular em pacientes
com câncer submetidos à cirurgia de alto risco /
Cristina Salvadori Bittar. -- São Paulo, 2022.

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

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Assistência perioperatória
2.Oncologia cirúrgica 3.Neoplasias 4.Tomografia
computadorizada 5.Troponina 6.Doença da artéria
coronariana

USP/FM/DBD-239/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho

A Deus por me dar saúde e guiar os meus passos.

Aos meus pais, que foram sempre a minha base em todos os momentos e me deram as oportunidades para que eu chegasse até aqui.

Aos meus avós (In memoriam), Anastácia, Olívio, Anita e José, pelo legado de esforço, esperança e amor.

Às minhas irmãs, Mirian, Lilian, Maristela e Nancy pelo convívio e apoio diários.

Aos meus sobrinhos, Juliana, Pedro, Caio e Anita.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do ICESP-HC-FMUSP, por cederem seu tempo precioso em um momento difícil de suas vidas.

À minha orientadora, Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, por sua disposição e dedicação extraordinárias, pela confiança depositada em mim e por todos os anos de convivência.

À Júlia Fukushima, pela excelência de seu trabalho estatístico e por sua dedicação a este estudo.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão, pela oportunidade em participar do projeto temático Câncer e Coração, sob sua coordenação.

Às amigas Isabela Bispo e Marília Higuchi, pelo incentivo, pela ajuda em todas as fases deste trabalho e pela alegria de conviver com vocês.

Às amigas do ICESP, Silvia Moulin, Fernanda Andrade, Stephanie Rizk, Thalita Barbosa e as amigas do ecocardiograma, Cecília Cruz, Juliana Sobral, Bruna Leal e Verônica Quiroga pelo apoio e convivência destes anos.

Ao serviço de radiologia do ICESP, especialmente ao Erick e ao Leandro que possibilitaram a realização de todos os exames.

À Thamara Moraes pelo trabalho ímpar em laudar todos os exames.

Aos professores da minha banca de qualificação, Prof. Dr. Luiz Antonio Machado César, Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte e Prof. Dr. Antonio de Padua Mansur pelas sugestões valiosas.

À Comissão de Pós-graduação, Neusa, Luana e Valdecira.

À equipe do InCor, Márcia Cavalcante, Mariella, Beatriz, Sabrina e Dalila, pelo apoio e ajuda diários

Agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, ao ICESP e ao InCor, por me fornecer o conhecimento e a oportunidade de realizar esse estudo.

E finalmente, agradeço a todas as pessoas que trabalharam e torceram para que esse estudo fosse concluído.

*A verdadeira viagem de descobrimento
não consiste em procurar novas
paisagens, e sim em ter novos olhos*

Marcel Proust

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

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia do paciente oncológico cirúrgico	2
1.2 Avaliação pré-operatória do paciente oncológico	4
1.3 Avaliação cardiovascular pré-operatória do paciente oncológico	5
1.4 Estratificação coronária	9
1.5 Angiotomografia de artérias coronárias, escore de cálcio e cálculo de reserva de fluxo fracionado na avaliação pré-operatória	12
1.6 Injúria miocárdica e eventos cardiovasculares pós-operatórios	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo Primário	20
2.2 Objetivos Secundários	20
3 MÉTODOS	22
3.1 Desenho do estudo	23
3.2 Avaliação Clínica Inicial	25
3.3 Seguimento	27
3.4 Procedimentos do estudo	28
3.4.1 Eletrocardiograma 12 Derivações	28
3.4.2 Ecocardiograma transtorácico com <i>Doppler</i> colorido	28
3.4.3 Angiotomografia de coronárias	28
3.4.4 Reserva de fluxo fracionada derivada da tomografia computadorizada (RFFTC)	31
3.4.5 Interpretação da angiotomografia	32
3.4.6 Dados de Intraoperatório	33
3.4.7 Dosagem de troponina T	33
3.4.8 Dosagem de NT-proBNP	34
3.4.9 Avaliação clínica	34
3.5 Desfechos	35
3.6 Análise estatística	37
4 RESULTADOS	39
4.1 Avaliação clínica e demográfica	41
4.2 Desfechos do estudo	50
4.3 Análise do desfecho primário - Injúria miocárdica (MINS)	51

4.4	Avaliação da probabilidade de injúria miocárdica (MINS) estimada pela localização do tumor, tempo de anestesia e classificação do escore de cálcio	59
4.5	Curva ROC para o modelo estimado de injúria miocárdica (MINS)	61
4.6	Análise dos eventos combinados comparando quanto a ocorrência de injúria miocárdica	63
4.7	Análise de eventos combinados	65
5	DISCUSSÃO	74
6	CONCLUSÕES	79
7	ANEXOS	82
8	REFERÊNCIAS	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	- Ácido acetilsalicílico
ACC/AHA	- <i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>
AIT	- Ataque isquêmico transitório
AKIN	- <i>Acute Kidney Injury Network</i>
ASA	- <i>American Society of Anesthesiology</i>
AVC	- Acidente vascular cerebral
BNP	- Peptídeo atrial natriurético
bpm	- Batimentos por minuto
BRA	- Bloqueador do receptor da angiotensina II
CAC	- <i>Coronary calcium score</i>
CCTA	- <i>Coronary computed tomographic angiography</i>
CEP	- Comitê de ética em pesquisa
CKMB	- Creatine Kinase MB
CPK	- Creatino fosfoquinase
DAC	- Doença arterial coronária
DAPT	- Dupla antiagregação plaquetária
DES	- <i>Drug-eluting stent</i>
dL	- Decilitros
DP	- Desvio padrão
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
DVA	- Droga vasoativa
ECG	- Eletrocardiograma
ECOG	- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HDL	- <i>High density lipoprotein</i>
HR	- Hazard ratio
HU	- Unidade de Hounsfield
IAM	- Infarto do miocárdio
IC	- Insuficiência cardíaca

IC95%	- Intervalo de confiança de 95%
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
ICP	- Intervenção coronária percutânea
IECA	- Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IIQ	- Intervalo interquartilico
InCor	- Instituto do Coração
IRA	- Insuficiência renal aguda
LDL	- <i>Low density lipoprotein</i>
METS	- <i>Metabolic equivalent of task</i>
METS	- Unidades de equivalente metabólico do inglês, <i>Metabolic Equivalent of Task Score</i>
MINS	- <i>Myocardial injury after noncardiac surgery</i>
NSQIP	- <i>National Surgical Quality Improvement Program</i>
NSQIP	- <i>National Surgical Quality Improvement Program</i>
NT-proBNP	- N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
OR	- <i>Odds Ratio</i>
P	- Probabilidade de significância
PCR	- Proteína C reativa
RCRI	- <i>Revised cardiac risk index</i>
RFF	- Reserva de fluxo fracionado
RFRTC	- Reserva de fluxo fracionada derivada da tomografia computadorizada
ROC	- <i>Receiver operating curve</i>
SPSS	- <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TEP	- Tromboembolismo pulmonar
TNM	- <i>Tumor, Lymph node, metastasis</i>
TVP	- Trombose venosa profunda
URL	- <i>Upper Reference Limit</i>
UTI	- Unidade de terapia intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama do estudo.....	27
Figura 2 - Ilustração de um exame de angiotomografia de artérias coronárias sem redução luminal nas artérias descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita	30
Figura 3 - Imagens de angiotomografia de artérias coronárias evidenciando calcificação coronária (setas) importante no território da artéria descendente anterior	30
Figura 4 - Etapas para cálculo da RFFTC utilizando o software cFFR	32
Figura 5 - Fluxograma do estudo	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes.....	42
Tabela 2 - Características da neoplasia, tratamento e avaliação funcional	44
Tabela 3 - Variáveis laboratoriais pré-operatórias	45
Tabela 4 - Dados do tipo de cirurgia e do intraoperatório	47
Tabela 5 - Avaliação cardiovascular pré-operatória por meio de exames de imagem e <i>status</i> funcional.....	49
Tabela 6 - Desfechos do estudo	50
Tabela 7 - Características basais e demográficas de acordo com a presença de injúria miocárdica	52
Tabela 8 - Características da neoplasia, tratamento e avaliação de <i>status</i> de acordo com a presença de injuria miocárdica	53
Tabela 9 - Variáveis laboratoriais de acordo com a presença de injúria miocárdica	54
Tabela 10 - Variáveis intraoperatórias de acordo com a presença de injúria miocárdica	55
Tabela 11 - Avaliação cardiovascular pré-operatória por meio de exames de imagem de acordo com a presença de injúria miocárdica	57
Tabela 12 - Modelo de regressão logística multivariado para injúria miocárdica	58
Tabela 13 - Eventos combinados dos pacientes de acordo com a ocorrência de injúria miocárdica	64
Tabela 14 - Características basais e demográficas de acordo com a ocorrência de eventos combinados	65
Tabela 15 - Características da neoplasia, tratamento e avaliação funcional de acordo com a ocorrência de eventos combinados.....	67
Tabela 16 - Variáveis laboratoriais pré-operatórias de acordo com a ocorrência de eventos combinados	68

Tabela 17 - Avaliação cardiovascular pré-operatória por meio de exames de imagem de acordo com a ocorrência de eventos combinados	70
Tabela 18 - Variáveis intraoperatórias de acordo com a ocorrência de eventos combinados	71
Tabela 19 - Modelo de riscos proporcionais de Cox para eventos combinados.....	71

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Probabilidade de injúria miocárdica estimada pelo tempo de anestesia e pelo escore de cálcio em pacientes com tumor primário na bexiga	60
Gráfico 2 - Probabilidade de injúria miocárdica estimada pelo tempo de anestesia e pelo escore de cálcio em pacientes com tumor primário no esôfago	60
Gráfico 3 - Probabilidade de injúria miocárdica estimada pelo tempo de anestesia e pelo escore de cálcio em pacientes com outros tipos de tumor	61
Gráfico 4 - Curva ROC para o modelo de regressão logística multivariada para injúria miocárdica	62
Gráfico 5 - Sobrevida livre de eventos de acordo com o número de lesões na angiotomografia de coronárias	72
Gráfico 6 - Sobrevida livre de eventos de acordo com o percentual de hipotensão no intraoperatório	73
Gráfico 7 - Sobrevida livre de eventos de acordo com o valor da creatinina basal.....	73

RESUMO

Bittar CS. *A angiotomografia de artérias coronárias na estratificação do risco cardiovascular em pacientes com câncer submetidos à cirurgia de alto risco* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: a cirurgia permanece como uma das bases do tratamento oncológico. As complicações cardiovasculares após cirurgias não cardíacas representam uma causa importante de morbidade e mortalidade pós-operatória. Exames adicionais como angiotomografia computadorizada de coronárias (CCTA) na estratificação de risco antes de cirurgias não cardíacas tem tido seu papel estudado **Objetivos:** avaliar a habilidade da angiotomografia de coronárias em prever a ocorrência de injúria miocárdica (MINS) no pós-operatório de cirurgias oncológicas de grande porte. **Métodos:** no período de agosto de 2017 a julho de 2021, foram incluídos 184 pacientes portadores de neoplasia, em programação de tratamento com cirurgia de grande porte, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular e com pelo menos dois fatores de risco cardiovascular. Os pacientes foram submetidos a CCTA no pré-operatório e a dosagem de troponina no pós-operatório imediato e até o terceiro dia. O desfecho primário foi a ocorrência de injúria miocárdica nas primeiras 72 horas de pós-operatório. A injúria miocárdica foi definida como valores de troponina T $\geq 0,014$ ng/mL. Os desfechos secundários foram: taxa de eventos combinados em 30 dias ou até a alta hospitalar definidos por insuficiência renal, choque séptico, arritmia cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, eventos tromboembólicos, morte cardiovascular e morte por todas as causas; taxa de reinternação hospitalar em 30 dias; tempo de internação na UTI e tempo de internação hospitalar; fatores de risco para injúria miocárdica e para eventos combinados. **Resultados:** a mediana e o intervalo interquartilício de idade foi de 66 (60-73) anos, com 44,6% de pacientes com

neoplasias do retossigmoide. Injúria miocárdica ocorreu em 87 pacientes (48%), e eventos combinados ocorreram em 70 pacientes (37,6%). A taxa de reinternação foi de 14,7%, e a mediana do tempo de internação hospitalar e de terapia intensiva foi de 8 dias (6-12 dias) e 2 dias (1-4 dias), respectivamente. A análise logística multivariada para injúria miocárdica identificou como preditores os seguintes: tumor de bexiga (OR 10,40 [IC 95% 2,51-43,20]; P = 0,001), tumor de esôfago (OR 7,39 [IC 95% 2,27-24,08], P = 0,001), maior tempo de anestesia (OR 1,24 [IC 95% 1,09-1,43]; P = 0,002), escore de cálcio de 401 -1000 (OR 5,92 [IC 95% 1,29-27,08; P = 0,022]) e escore de cálcio > 1000 (4,62 [IC 95%1,18-18,04; P = 0,028]). A análise logística para eventos combinados identificou como preditores os seguintes: lesão coronariana na angiotomografia, sendo que os pacientes com lesões em três ou mais artérias apresentaram HR de 2,10 [IC 95%1,11-3,96]; P = 0,022), maior porcentagem do tempo de hipotensão na cirurgia (HR 1,02 [IC 95% 1,00-1,04]; P = 0,019) e creatinina elevada pré-operatória (HR 4,71 [IC95%1,60-13,88]; P = 0,005). **Conclusões:** o escore de cálcio e o número de vasos acometidos detectados pela CCTA foram preditores de injúria miocárdica e eventos combinados em pacientes com câncer submetidos a cirurgia de alto risco. A CCTA deve ser considerada na estratificação de risco cardiovascular nessa população, permitindo a melhor alocação de recursos e aplicação de estratégias adequadas para prevenir complicações.

Descritores: Assistência perioperatória; Oncologia cirúrgica; Neoplasias; Tomografia computadorizada; Troponina; Doença da artéria coronariana.

ABSTRACT

Bittar CS. *Coronary computed tomography angiography in cardiovascular risk stratification in cancer patients undergoing high-risk surgery* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: surgery remains one of the bases of cancer treatment. Cardiovascular complications after non-cardiac surgeries represent an important cause of postoperative morbidity and mortality. Additional tests such as coronary computed tomography angiography (CTA) in risk stratification before non-cardiac surgeries have had their role studied. **Objectives:** To evaluate the ability of coronary computed tomography angiography to predict the occurrence of myocardial injury (MINS) in the postoperative period of major oncological surgeries. **Methods:** from August 2017 to July 2021, 184 patients with cancer were included, undergoing treatment with major surgery, asymptomatic from a cardiovascular point of view and with at least two cardiovascular risk factors. Patients underwent CCTA preoperatively and troponin dosage in the immediate postoperative period and until the third day. The primary outcome was the occurrence of myocardial injury in the first 72 hours after surgery. Myocardial injury was defined as troponin T values ≥ 0.014 ng/mL. Secondary endpoints were: rate of combined events at 30 days or until hospital discharge defined by renal failure, septic shock, cardiac arrhythmia, acute myocardial infarction, stroke, thromboembolic events, cardiovascular death, and all-cause death; 30-day hospital readmission rate; length of stay in the ICU and length of hospital stay; risk factors for myocardial injury and for combined events. **Results:** the median and interquartile age range was 66 (60-73) years, with 44.6% of patients with rectosigmoid neoplasms. Myocardial injury occurred in 87 patients (48%), and combined events occurred in 70 patients (37.6%). The readmission rate was 14.7%, and the median length of hospital stay and

intensive care was 8 days (6-12 days) and 2 days (1-4 days), respectively. Multivariate logistic analysis for myocardial injury identified the following predictors: bladder tumor (OR 10.40 [CI 95% 2.51-43.20]; P = 0.001), esophageal tumor (OR 7.39 [CI 95 % 2.27-24.08], P = 0.001), longer anesthesia time (OR 1.24 [95% CI 1.09 - 1.43]; P = 0.002), calcium score of 401 -1000 (OR 5.92 [95% CI 1.29-27.08; P = 0.022]) and calcium score >1000 (4.62 [95% CI 1.18-18.04; P = 0.028]). Logistic analysis for combined events identified the following as predictors: coronary lesion on CT angiography, with patients with lesions in three or more arteries having a HR of 2.10 [95% CI 1.11-3.96]; P = 0.022), higher percentage of hypotension time in surgery (HR 1.02 [95% CI 1.00-1.04]; P = 0.019) and preoperative elevated creatinine (HR 4.71 [CI95%1] .60-13.88]; P = 0.005). **Conclusions:** the calcium score and the number of affected vessels detected by CCTA were predictors of myocardial injury and combined events in cancer patients undergoing high-risk surgery. CCTA should be considered in the stratification of cardiovascular risk in this population, allowing for a better allocation of resources and application of adequate strategies to prevent complications.

Descriptors: Perioperative care; Surgical oncology; Neoplasms; Computed tomography; Troponin; coronary artery disease.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do paciente oncológico cirúrgico

A cirurgia do câncer remonta a milhares de anos, com descrições de procedimentos cirúrgicos para remoção de tumores de mama realizados no antigo Egito (papiro de Edwin Smith; 1600 a.C.). Até aproximadamente 150 anos, as taxas de cura eram baixas e a morbidade e mortalidade altas¹.

Desde o advento da anestesia e da antissepsia, a cirurgia evoluiu consideravelmente, e permanece atualmente como uma das bases do tratamento oncológico, sendo um método fundamental para tratamento curativo ou paliativo da maioria dos tumores sólidos^{2,3}. Há um número crescente da incidência de neoplasias resultantes do crescimento e do envelhecimento da população, assim como um aumento crescente de sobreviventes de neoplasias principalmente devido a avanços no diagnóstico precoce e no tratamento oncológico⁴. Em 2015, dentre os 15 milhões de novos casos de câncer no mundo, aproximadamente 80% foram submetidos à cirurgia, sendo que alguns pacientes necessitaram de mais de um procedimento⁵.

O manejo perioperatório do paciente com câncer tem se tornado cada vez mais complexo devido a fatores como o avanço da idade, a associação de comorbidades e ao aumento da complexidade dos procedimentos. Estudos recentes têm confirmado maior risco de complicações pós-

operatórias nos pacientes com câncer, configurando os mesmos como pacientes de alto risco cirúrgico^{6,7}. As complicações cardiovasculares chamam atenção pela prevalência e gravidade nessa população, destacando-se a alta prevalência dessas doenças nos pacientes com câncer por fatores de risco em comum, pela toxicidade do tratamento oncológico e pelos próprios mecanismos fisiopatológicos do câncer e das cardiopatias⁸.

O estudo EuSOS (*European Surgical Outcomes Study*) foi uma coorte prospectiva que avaliou 46.539 cirurgias não cardíacas em 28 países da Europa e um dos fatores de risco associado a complicações era a presença de câncer metastático. Outro fato constatado foi o de que admissões não planejadas para cuidados intensivos foram associadas a taxas de mortalidade mais altas do que as admissões planejadas. A maioria dos pacientes que morreu (73%) não foi internada em cuidados intensivos em nenhum momento após a cirurgia⁶.

A avaliação pré-operatória requer uma interação entre diferentes especialidades que estão envolvidas no cuidado ao paciente oncológico, como anesthesiologistas, cirurgiões, oncologistas, cardiologistas e intensivistas. A cirurgia oncológica não se enquadra na definição clássica de cirurgia eletiva e pode ser considerada “tempo sensível”, obtendo melhores resultados se realizada entre uma e seis semanas após a indicação⁹.

Por estas razões, o tempo disponível antes da cirurgia e os objetivos da cirurgia oncológica (curativa *versus* paliativa) podem influenciar a avaliação pré-operatória. Uma avaliação pré-operatória cuidadosa que identifica e previne complicações e um cuidado intraoperatório e pós-

operatório baseado em metas, suporte hemodinâmico adequado e a realização de reabilitação cardiopulmonar precoce são medidas capazes de reduzir complicações cirúrgicas e devem ser prioridade no paciente oncológico¹⁰.

1.2 Avaliação pré-operatória do paciente oncológico

Complicações cardiovasculares após cirurgias não-cardíacas representam uma causa relevante de morbidade e mortalidade pós-operatória. No caso dos pacientes oncológicos, essas complicações podem também postergar ou até mesmo impedir a realização de tratamentos do câncer como, por exemplo, a quimioterapia e a imunoterapia^{11,12}.

O paciente com câncer, além dos fatores de risco usuais, apresenta particularidades que devem ser levadas em consideração no momento da avaliação pré-operatória. Tumores podem causar efeitos anatômicos locais e sistêmicos e o benefício da cirurgia muitas vezes extrapola os riscos e não há estudos para sustentar essa decisão. Além disso, a terapia antineoplásica pode acarretar efeitos cardiovasculares como hipertensão, arritmias, isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca^{13,14}.

Soma-se ainda o fato de que o câncer pode alterar a hemostasia pela liberação de inúmeros mediadores inflamatórios e o aumento do risco de eventos tromboembólicos e de sangramento¹⁵.

1.3 Avaliação cardiovascular pré-operatória do paciente oncológico

Eventos cardiovasculares maiores que incluem infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) são uma das principais causas de morbidade e mortalidade pós-operatória¹⁶. Em todo o mundo, a cirurgia não-cardíaca está associada a uma taxa média geral de complicações de 7-11% e uma taxa de mortalidade de 0,8-1,5%¹⁷. Até 42% destas complicações são de causa cardiovascular¹⁸.

Por esta razão, permanece a busca por métodos que possam identificar o paciente cirúrgico de alto risco para um melhor planejamento do procedimento cirúrgico, diagnóstico e tratamento precoce de complicações clínicas. As diretrizes de prática clínica recomendam a avaliação do risco pré-operatório utilizando os índices de risco clínico. Vários índices de estratificação de risco pré-operatório foram desenvolvidos nos últimos 40 anos^{9,19}.

A primeira publicação foi realizada em 1977, quando Goldman *et al.*²⁰ publicaram o primeiro índice de risco para predição de eventos cardíacos pós-operatórios. Nesta publicação foram estudados 1001 pacientes acima de 40 anos de idade. Por uma análise discriminante multivariada, foram identificadas nove variáveis independentes com relação com complicações cardíacas, que foram: terceira bulha cardíaca ou distensão venosa jugular; infarto do miocárdio nos últimos 6 meses; mais de cinco extrassístoles ventriculares por minuto; ritmo diferente do sinusal ou presença de extrassístoles atriais no eletrocardiograma pré-operatório; idade superior a 70 anos; operação intraperitoneal, intratorácica ou aórtica; operação de emergência; estenose aórtica valvar importante e mau estado geral de saúde.

Em 1999, Lee *et al.*²¹ publicaram o *Revised Cardiac Risk Index* [índice cardíaco revisado (RCRI)], uma versão modificada da versão original do índice de Goldman. O estudo foi realizado em pacientes submetidos a cirurgias torácicas, ortopédicas e vasculares e teve como objetivo analisar o risco de infarto agudo do miocárdio, edema pulmonar, fibrilação ventricular ou parada cardíaca e bloqueio atrioventricular total. O índice é composto por seis fatores preditivos: cirurgia de alto risco, história de doença isquêmica, história de insuficiência cardíaca, história de doença cerebrovascular, diabetes *mellitus* com uso de insulina e creatinina sérica > 2mg/dL. O RCRI é dividido em classes de risco I, II, III e IV com os riscos estimados de eventos sendo respectivamente de 0,4%; 0,9%; 7% e 11%^{16,22}, conforme descrito abaixo.

Quadro 1 - Índice cardíaco revisado

<p><i>Preditores de risco:</i></p> <ul style="list-style-type: none">Operação intraperitoneal, intratorácica ou vascular suprainguinalDoença arterial coronária (ondas Q, sintomas de isquemia, teste positivo de isquemia, uso de nitrato)Insuficiência cardíaca congestiva (sintomas, radiografia de tórax com congestão)Doença cerebrovascularDiabetes com insulino-terapiaCreatinina pré-operatória > 2,0 mg/dL
<p><i>Classes de risco:</i></p> <ul style="list-style-type: none">I - Nenhuma variável: risco de 0,4%II - Uma variável: risco de 0,9%III - Duas variáveis: risco de 7%IV - Três ou mais variáveis: risco de 11%

Este índice ainda é o principal utilizado na atualidade, porém, desde o período em que foi realizado até os dias de hoje, houve grandes melhorias nas técnicas cirúrgicas e de anestesia, evolução da monitorização hemodinâmica e de cuidados intensivos perioperatórios. Além disso, mudanças significantes nas características dos pacientes ocorreram, registrando-se hoje idade mais avançada e o maior número de comorbidades. Também a avaliação perioperatória foi modificada pela introdução dos biomarcadores cardíacos, métodos sensíveis para a detecção de injúria miocárdica²³.

Outros escores de risco surgiram após o RCRI, como o criado pelo *American College of Surgeons* em 2011, o *NSQIP Surgical Risk Calculator (National Surgical Quality Improvement Program)*. Este escore avalia 21 variáveis do paciente e calcula o risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares graves, morte e outras complicações e é realizado por uma calculadora *online*. Foi construído com base em um estudo com 250 centros e 468.795 pacientes e utiliza informações como idade do paciente, escore da *American Society of Anesthesiology (ASA)*, creatinina pré-operatória, capacidade funcional e tipo de cirurgia²⁴.

Em 2014, o *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* publicou o *Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery*⁹ que recomenda estratificar o paciente de acordo com uma combinação de fatores de risco cirúrgicos e clínicos e enfatiza a importância da determinação da classe funcional em METS (unidades de equivalente metabólico) como fundamental na avaliação de risco pré-operatório.

Recentemente, foi publicado um novo escore de risco com poder discriminatório comparável ao RCRI e NSQIP por meio de uma coorte com 3.284 pacientes. Este novo índice é baseado em 6 elementos para predizer o risco de eventos cardiovasculares em 30 dias: idade maior que 65 anos, história de doença cerebrovascular, sintomas de angina ou dispneia, hemoglobina <12 mg/dL, cirurgia vascular ou de emergência²⁵.

Atualmente, na prática clínica, na avaliação do risco cardiovascular do paciente oncológico, são utilizados os algoritmos acima de maneira geral, porém são levadas em consideração as particularidades do câncer, o benefício da cirurgia mais precoce comparado ao risco de postergar o procedimento, como também se analisa, de maneira personalizada, a fragilidade do paciente oncológico e seu *status performance*. Deve-se ressaltar que esses escores foram feitos na população em geral, não incluindo as especificidades do câncer. São fatores essenciais para melhor análise de risco pré-operatório o risco que o paciente oncológico corre em adiar o procedimento cirúrgico e os efeitos adversos possíveis que poderão ocorrer em virtude de intervenções cardiológicas, e que poderão resultar em interrupção do tratamento do câncer.

De maneira geral, o paciente com câncer já apresenta risco maior de complicações pós-operatórias quando comparado ao paciente sem o diagnóstico de câncer⁶. De acordo com estudos mais recentes, já está indicado um protocolo de terapia hemodinâmica perioperatória nesses pacientes, visando adequação da volemia e do débito cardíaco no intraoperatório e nas primeiras 4 a 12 horas de pós-operatório para reduzir complicações, incluindo as cardiovasculares²⁶. Entretanto, tal prática ainda não está difundida universalmente, e no Brasil, é preciso conhecer os dados dos pacientes

cirúrgicos, especialmente da população oncológica, visando obter melhores resultados pós-operatórios e reduzir complicações. Evitar uma complicação cardiovascular tem um impacto considerável a curto, médio e longo prazo na história natural de um paciente com câncer. A estratificação mais eficiente do risco cardiovascular do paciente com câncer poderá auxiliar instituições e profissionais a alocarem recursos de maneira mais apropriada no subgrupo de maior risco, por exemplo, indicando a monitorização apropriada como o pós-operatório em unidades de terapia intensiva e a dosagem de biomarcadores. A combinação de variáveis clínicas e de métodos de imagem e de biomarcadores pode melhorar a precisão dos escores de risco já utilizados²⁷.

1.4 Estratificação coronária

Estima-se que a doença arterial coronariana (DAC) afete 6,2% da população adulta norte americana²⁸. No Brasil, em 2019, foram internados 132.173 pacientes por infarto agudo do miocárdio (IAM) dos quais 52% foram a óbito. Em 2020, foram registradas 118.372 internações e 21,5% de óbitos por IAM²⁹.

O IAM no período perioperatório ocorre em 0,3 a 3% dos pacientes de baixo risco cardiovascular e pode ocorrer em até 33% dos pacientes com risco cardiovascular alto^{22,30}. O IAM apresenta altos índices de mortalidade na população cirúrgica, devido à dificuldade no diagnóstico e no tratamento além do alto risco de sangramento relacionado ao tratamento. Em uma coorte americana com 9.566.277 hospitalizações para cirurgias de grande porte a mortalidade intra-hospitalar foi consideravelmente maior em pacientes com IAM perioperatório *versus* pacientes sem IAM (18,0% *versus* 1,5%)³¹.

Na prática clínica, em pacientes oncológicos submetidos a cirurgias eletivas, há dúvida sobre quais pacientes seriam beneficiados pela realização de testes de pesquisa de isquemia miocárdica antes da cirurgia. Esses exames podem atrasar consideravelmente a cirurgia, com comprometimento no tratamento além de não trazer benefícios comprovados. Embora as diretrizes atuais recomendem o teste de estresse de isquemia miocárdica em indivíduos de risco cardiovascular alto e intermediário, mais de um terço dos eventos cardiovasculares maiores ocorrem em pacientes com estudo de isquemia miocárdica negativo³².

A maioria dos pacientes com câncer têm capacidade funcional abaixo de 4 METS ou não avaliável e as cirurgias propostas são em grande parte cirurgias de grande porte, que são definidas como cirurgias com grande probabilidade de perda de fluido e sangue (maior que 1000 mL) e com longo tempo de duração, acima de 4 horas³³. Há como exemplos cistectomia total, cirurgia duodeno-pancreática, ressecção hepática, colectomias, gastrectomias, esofagectomia e exenterações pélvicas. Testes adicionais para a avaliação da doença coronariana devem ser usados apenas se houver uma proposta de mudança de conduta e tempo hábil para tratamento com pressuposto benefício³⁴.

O ensaio CARP (*Coronary Artery Revascularization Prophylaxis*) não demonstrou diferença na mortalidade no pós-operatório de pacientes com DAC estável submetidos a cirurgia vascular eletiva, independentemente de receberem intervenção coronária percutânea (ICP) pré-operatória, cirurgia de revascularização do miocárdio ou serem mantidos em tratamento clínico sem revascularização³⁵.

Um aspecto relevante é o planejamento da cirurgia após a angioplastia. Quando a angioplastia coronária é realizada antes da cirurgia não cardíaca, a cirurgia deve ser atrasada tanto após implante *stent bare-metal*, como após o implante de *stent* farmacológico [*drug eluted stent* (DES)]. Dados recentes sugerem que com o DES de geração mais recente, uma duração de 6 meses de terapia de dupla antiagregação plaquetária (DAPT) é razoável quando a necessidade de cirurgia não cardíaca é imediata⁹. No contexto de DAC crônica, a recomendação atual é a realização de DAPT durante tempo mínimo de 4 a 6 semanas para *stents* não farmacológicos, e geralmente de 3 a 12 meses para os *stents* farmacológicos, com abreviação excepcionalmente em 30 dias, a depender do risco de sangramento e geração do *stent* implantado^{36,37}.

Neste cenário é importante avaliar o risco de sangramento e o risco de trombose de *stent* com a suspensão precoce da dupla antiagregação. Estudos que avaliaram o risco de eventos perioperatórios após o implante de *stent* mostram que há um risco marcadamente elevado de eventos cardíacos maiores e de sangramento no primeiro ano após o implante, com um aumento de risco de 2,59 para eventos cardíacos maiores e de 2,23 para sangramento³⁸.

É válido ressaltar que os estudos de angioplastia coronariana pré-operatória não incluem pacientes com câncer, e, portanto, não há ainda evidências científicas para auxiliar o clínico na tomada de decisão.

1.5 Angiotomografia de artérias coronárias, escore de cálcio e cálculo de reserva de fluxo fracionado na avaliação pré-operatória

Testes adicionais como a angiotomografia de coronária [*Coronary computed tomography angiography* (CCTA)], método não-invasivo de avaliação anatômica cardiovascular, podem ser úteis como adicionais na estratificação de risco antes da cirurgia não-cardíaca. A CCTA pode avaliar a gravidade e a extensão da DAC, assim como recentemente pode analisar o fluxo de reserva coronariano³.

A angiotomografia de coronárias é um exame não invasivo que avalia a presença, extensão e gravidade da doença arterial coronariana, com um alto valor preditivo negativo e uma alta sensibilidade para a detecção de estenoses significativas³⁹. O estudo CORE 64 (*Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography*) foi desenhado para determinar a acurácia CCTA de 64 detectores comparada à angiografia coronariana convencional em pacientes com suspeita de doença arterial coronária. Dos 291 pacientes incluídos na análise, 56% apresentaram doença coronária obstrutiva. A acurácia diagnóstica da angiografia por tomografia para detectar lesões acima de 50% quando comparada à angiografia convencional obteve uma área sob curva *receiver operating characteristic* (ROC) de 0,93 [intervalo de confiança (IC) 95%, 0,90 a 0,96]. A sensibilidade do método foi de 85% e especificidade de 90%, apresentando boa acurácia para identificar a presença e gravidade de DAC obstrutiva⁴⁰.

O estudo ACCURACY (*Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography*) avaliou prospectivamente 245 pacientes com dor torácica que foram encaminhados para angiografia coronária invasiva em 16 hospitais dos Estados Unidos e foram submetidos a uma CCTA prévia ao seu cateterismo. A sensibilidade da CCTA coronariana foi de 94% a 95%, e a especificidade foi de 82%⁴¹.

Outro dado fornecido pela angiotomografia de coronárias é a calcificação coronariana (CAC) avaliada pelo escore de cálcio de Agatston, que representa um marcador da presença de placas ateroscleróticas. A associação de CAC com doença cardiovascular (DCV) é devida a uma forte correlação entre o cálcio coronariano subintimal detectável e a carga total de aterosclerose coronariana. De fato, vários estudos sugeriram uma relação direta entre a quantidade de cálcio e a quantidade total de placa aterosclerótica^{42,43}. O escore de Agatston de uma lesão coronariana é calculado em lesões coronarianas hiperatenuantes acima do limiar de 130 unidades *Hounsfield* (HU) em uma área de dois ou mais *pixels* adjacentes, observada no trajeto coronariano. O produto da área total de cálcio por um fator derivado da atenuação máxima (*maximal computer tomographic number*) é o escore de cálcio, publicado por Agatston *et al.*⁴⁴, em 1990.

Além do grau de obstrução coronariana obtido na angiotomografia de coronárias, atualmente é possível avaliar o significado hemodinâmico das estenoses por meio do cálculo da reserva de fluxo fracionado (RFF). A reserva de fluxo fracionada derivada da tomografia computadorizada

(RFFTC) surgiu como uma alternativa promissora, fornecendo significado funcional de DAC derivada de uma angiotomografia coronária padrão⁴⁵.

Essa técnica tem sido usada para calcular de forma não invasiva o RFF, que é a razão entre o fluxo sanguíneo coronariano máximo através de uma artéria estenótica e o fluxo sanguíneo no caso hipotético em que a artéria estaria normal, usando imagens de CCTA. Aplicadas ao CCTA, essas tecnologias permitem o cálculo do RFF sem imagens ou medicamentos adicionais, pelo cálculo da dinâmica de fluidos computacional que obtém o fluxo coronário e campos de pressão a partir da imagem anatômica da lesão⁴⁶.

Diferentemente dos exames de cintilografia miocárdica e de ecocardiografia com estresse que detectam áreas de miocárdio isquêmico, a angiotomografia de coronárias identifica a presença, distribuição e a gravidade de placas coronarianas e estenoses, características de alto risco da placa (baixa atenuação, remodelamento positivo) e escore de cálcio^{47,48}. Em um estudo de coorte de 70 pacientes em preparação para cirurgia valvar, a CCTA foi 100% sensível e 92% específica para detectar estenoses maiores que 50% nas artérias coronárias quando em comparação com a angiografia coronária invasiva⁴⁹.

Em uma tentativa de melhorar a capacidade de prever o risco de eventos cardiovasculares no perioperatório, alguns pacientes são encaminhados para a realização de exames de pesquisa de isquemia miocárdica não-invasivos (ecocardiografia com estresse ou cintilografia miocárdica) antes da cirurgia não cardíaca. Uma metanálise recente avaliou

estes dois métodos e demonstrou que eles possuem uma razão de verossimilhança negativa moderada (ecocardiografia com estresse de 0,23 e cintilografia de 0,44) e que mais de um terço dos pacientes que apresentaram eventos cardiovasculares maiores possuíam exames pré-operatórios negativos⁵⁰.

No estudo CTA VISION (*Coronary Computed Tomographic Angiography and Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study*), publicado em 2015, foram avaliados 955 pacientes no pré-operatório de cirurgias não-cardíacas, com o objetivo de avaliar se a angiotomografia de coronárias melhora a capacidade de prever eventos no pós-operatório³. A anatomia coronariana pré-operatória mostrou doença obstrutiva extensa em 31%, doença obstrutiva em 41%, doença não obstrutiva em 24% e achados normais em 4% dos pacientes que tiveram IAM pós-operatório. A CCTA foi capaz de melhorar a estimativa de risco cardiovascular no pré-operatório de cirurgias eletivas, com relação aos eventos de morte e infarto agudo do miocárdio no pós-operatório, comparado ao uso do RCRI sozinho, com uma boa capacidade de identificar pacientes de alto risco³.

Recentemente, foi publicada uma metanálise que avaliou a capacidade da CCTA e do escore de cálcio na estratificação de risco em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca. Foram avaliados 11 estudos com um total de 3480 pacientes. A doença coronariana obstrutiva, particularmente a multiarterial confere um risco perioperatório aumentado de eventos cardíacos maiores de 8,9 vezes e a CCTA apresentou um valor

preditivo negativo de 96%, com uma capacidade de excluir doença coronariana comparável aos outros métodos de imagem não invasivos⁵¹. É importante ressaltar que os pacientes com câncer não estão incluídos na maioria desses estudos que avaliaram o papel da CCTA na mensuração do risco de eventos pós-operatórios.

1.6 Injúria miocárdica e eventos cardiovasculares pós-operatórios

Estima-se que a injúria miocárdica perioperatória detectável pela elevação da troponina cardíaca ocorra em 5% a 25% dos mais de 200 milhões de pacientes que se submetem a cirurgias não cardíacas anualmente⁵².

Com o objetivo de identificar esses pacientes com risco aumentado de morte, o rastreamento sistemático de *myocardial injury after non-cardiac surgery* (MINS) por meio da dosagem de troponina cardíaca pós-operatória é recomendado em pacientes com alto risco cardiovascular^{22,53}.

Conforme a “Quarta definição universal de infarto do miocárdio” publicada em 2018, a injúria miocárdica pode ser definida como a detecção de um valor de troponina elevada acima do percentil 99 do limite de referência [*upper reference limit* (URL)]. Já o infarto agudo do miocárdio perioperatório é definido como aumento de troponina associada a evidência clínica de isquemia miocárdica clínica com um ou mais dos seguintes: alterações isquêmicas no eletrocardiograma, sintomas de isquemia como dor torácica, alterações de contração segmentar ao ecocardiograma ou evidência de trombose coronariana⁵⁴.

A ocorrência de MINS é uma complicação importante e comum, porém frequentemente não identificada, estando fortemente associada ao aumento de mortalidade em 30 dias, conferindo um aumento do risco de óbito em duas a quatro vezes nos pacientes cirúrgicos^{55,56}. As causas de mortalidade relatadas após a ocorrência de MINS foram relacionadas a causas vasculares em 45% dos pacientes (infarto do miocárdio, parada cardíaca, acidente vascular cerebral, revascularização cardíaca, embolia pulmonar, hemorragia ou mortes devido a uma causa desconhecida) e causas não vasculares em 55% dos casos (qualquer morte devido a uma causa não vascular claramente documentada, como trauma, infecção ou malignidade)¹⁸.

Os mecanismos envolvidos na ocorrência da injúria miocárdica e do infarto agudo do miocárdio no perioperatório são habitualmente o desbalanço na relação oferta-demanda do fluxo sanguíneo, em resposta à demanda metabólica devido a uma estenose da artéria coronária que pode se tornar limitante do fluxo por flutuações hemodinâmicas perioperatórias e a ruptura de uma placa aterosclerótica vulnerável induzida por estresse em combinação com inflamação vascular e vasomotricidade alterada¹⁹.

A hipotensão pode ser um dos fatores responsáveis pelo desbalanço entre oferta e demanda de oxigênio e está associada a injúria miocárdica e infarto no pós-operatório^{19,57}. O ensaio clínico INPRESS (*Intraoperative Norepinephrine to Control Arterial Pressure*) foi um estudo randomizado realizado em hospitais na França, com 298 pacientes separados em dois grupos: tratamento padrão no intraoperatório e outro grupo com manutenção

da pressão sistólica dentro de 10% do valor basal do paciente, com uso de noradrenalina quando necessário. O estudo constatou uma redução do risco relativo de complicações em 27% no grupo mantido com pressão mais elevada⁵⁸. Outro estudo de coorte retrospectiva realizado por *Salmasi et al.*⁵⁷, avaliou 57.315 pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas entre 2005 e 2015, e evidenciou que uma pressão arterial média < 65 mmHg por 13 min ou mais resulta em maior ocorrência de insuficiência renal e de injúria miocárdica.

Há um estudo em andamento, o estudo POISE-3 (*PeriOperative Ischemic Evaluation-3*), que tem como objetivo avaliar o efeito de uma estratégia de prevenção de hipotensão *versus* uma estratégia de prevenção de hipertensão no risco de eventos cardiovasculares maiores, em cirurgias não cardíacas⁵⁹.

As complicações cardiovasculares pós-operatórias nos pacientes com câncer podem ser mais frequentes e ter consequências ainda mais graves quando comparadas aos pacientes sem câncer. A estratificação de risco no pré-operatório é essencial para se obter melhores desfechos nessa população. Este estudo tem o objetivo avaliar o papel da angiotomografia de coronárias como método adicional na estratificação de risco cardiovascular nos pacientes com câncer submetidos a cirurgia de alto risco.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a habilidade da angiotomografia de coronárias em prever a ocorrência de injúria miocárdica pós-operatória em pacientes com câncer submetidos à cirurgia de alto risco.

2.2 Objetivos Secundários

a) Avaliar a associação entre os achados da angiotomografia de artérias coronárias (escore de cálcio de Agatston, grau de obstrução e RFF) e a ocorrência de injúria miocárdica pós-operatória.

b) Avaliar a ocorrência de eventos combinados em 30 dias ou até a alta hospitalar em caso de internação mais prolongada: insuficiência renal, choque séptico, arritmia cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, eventos tromboembólicos [trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar], morte cardiovascular e morte por todas as causas.

c) Analisar a taxa de reinternação hospitalar em 30 dias.

d) Analisar o tempo de internação na unidade de terapia intensiva e no hospital.

e) Identificar os fatores preditores de injúria miocárdica no pós-operatório em pacientes com câncer submetidos à cirurgia de alto risco.

f) Identificar os fatores preditores de complicações no pós-operatório em pacientes com câncer submetidos à cirurgia de alto risco.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo observacional, realizado no ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) no período de agosto de 2017 a julho de 2021. O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos ao Núcleo de Pesquisa do ICESP sob o registro NP 574/2015 e pelo Comitê de ética em pesquisa (CEP) da Fundação Faculdade de Medicina (CAAE 65089817.0.0000.0065) em sessão de 22/02/2017, parecer 2.022.453 (Anexos A e B). Foram obtidas as anuências no TCLE de todos os pacientes participantes ou seus familiares mais próximos presentes na consulta ambulatorial da cardiologia.

O financiamento foi fornecido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sendo parte do Projeto Temático Câncer e Coração: novos paradigmas de diagnóstico e tratamentos (número do processo: 2015/22814-5).

Foram considerados para o estudo pacientes que preenchem os seguintes critérios:

- Portadores de neoplasia, com indicação de cirurgia de grande porte (cirurgias torácicas e cirurgias abdominais).
- Maiores de 45 anos de ambos os sexos.

- Ausência de sintomas cardiovasculares atuais.
- Presença de pelo menos dois dos seguintes.
 - História de doença vascular periférica.
 - História de acidente vascular cerebral ou AIT (ataque isquêmico transitório).
 - Diabetes.
 - Idade > 70 anos.
 - Tabagista/ex-tabagista.
 - Dislipidemia.
 - Hipertensão arterial.

Foram considerados critérios de exclusão:

- Alergia a contraste iodado.
- Insuficiência renal com creatinina ≥ 2 mg/dL.
- Cardiopatia prévia, definida com insuficiência cardíaca prévia, infarto prévio, cirurgia de revascularização prévia ou intervenção coronária percutânea prévia.
- Presença de sintomas compatíveis com isquemia miocárdica (sintomas anginosos) ou de insuficiência cardíaca (dispneia, edema, sinais de congestão).
- Indicação clínica de teste funcional para isquemia miocárdica ou coronariografia invasiva (cateterismo).
- Recusa em participar do estudo e assinar o TCLE.

No ano de 2020, houve menor inclusão de novos pacientes devido a pandemia pela COVID-19 e consequente redução das cirurgias e atendimentos realizados no ICESP, com retorno gradual das inclusões em 2021⁶⁰.

Os pacientes com indicação de cirurgia de grande porte foram avaliados em relação aos critérios de elegibilidade do estudo, pela lista de espera cirúrgica consultada semanalmente. Pacientes potencialmente elegíveis foram encaminhados para consulta ambulatorial, momento em que foi explicado detalhadamente o protocolo e aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes que concordaram com os procedimentos e com o termo de consentimento foram incluídos no estudo após assinatura do TCLE e encaminhados para realização de angiotomografia de coronárias e coleta de exames laboratoriais com perfil lipídico completo e dosagem de fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP).

3.2 Avaliação Clínica Inicial

Avaliação Cardiológica: o paciente foi submetido à avaliação clínica inicial com cardiologista, para anamnese e exame físico. Foram coletadas informações referentes a fatores de risco para doença cardiovascular, uso de medicações, capacidade funcional em METS, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), escala de Karnofsky, diagnóstico oncológico, estadiamento tumoral, tratamentos oncológicos já realizados (quimioterapia e radioterapia) e a cirurgia proposta. O RCRI score também foi calculado na avaliação inicial.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) é uma escala que foi elaborada por *Oken et al.*⁶¹ e avalia como a doença afeta as habilidades de vida diária do paciente, com score que varia de zero a cinco pontos. A escala de Karnofsky também fornece uma avaliação objetiva da performance do paciente, variando de 100, que implica plena capacidade

funcional para realizar atividades diárias normais sem evidência clínica de doença, a zero, o que implica em óbito⁶².

No diagnóstico oncológico foi avaliado o tipo de neoplasia, presença de metástase e o estadiamento tumoral pelo sistema TNM. A Classificação TNM de Tumores Malignos (TNM) é um padrão globalmente reconhecido para classificar a extensão da disseminação do câncer. A categoria T descreve o local e o tamanho do tumor primário, a categoria N descreve o envolvimento dos linfonodos regionais, a categoria M descreve a presença ou não de disseminação metastática distante⁶³.

A avaliação cardiológica foi repetida caso o participante apresentasse algum sintoma cardiovascular novo ou caso a tomografia identificasse doença arterial coronariana de alto risco (estenose $\geq 50\%$ de tronco de coronária esquerda, $\geq 50\%$ em três coronárias, ou $\geq 50\%$ em duas artérias, sendo uma delas a descendente anterior).

3.3 Seguimento

Os pacientes foram seguidos no período pós-operatório imediato da cirurgia oncológica realizada no ICESP, na unidade de terapia intensiva ou enfermaria, com coleta de marcadores de necrose miocárdica seriados (CKMB e troponina), eletrocardiograma (ECG) e avaliação de ocorrência de eventos cardiovasculares até 72 horas de pós-operatório e acompanhamento de eventos em até 30 dias ou até a alta hospitalar em caso de internações mais prolongadas. No período de pós-operatório tardio o seguimento foi feito por contato telefônico ou por checagem de prontuário na consulta de retorno de pós-operatório quando o contato telefônico não fosse possível. Foram questionados eventos após a alta hospitalar. Abaixo o diagrama do estudo (Figura 1).

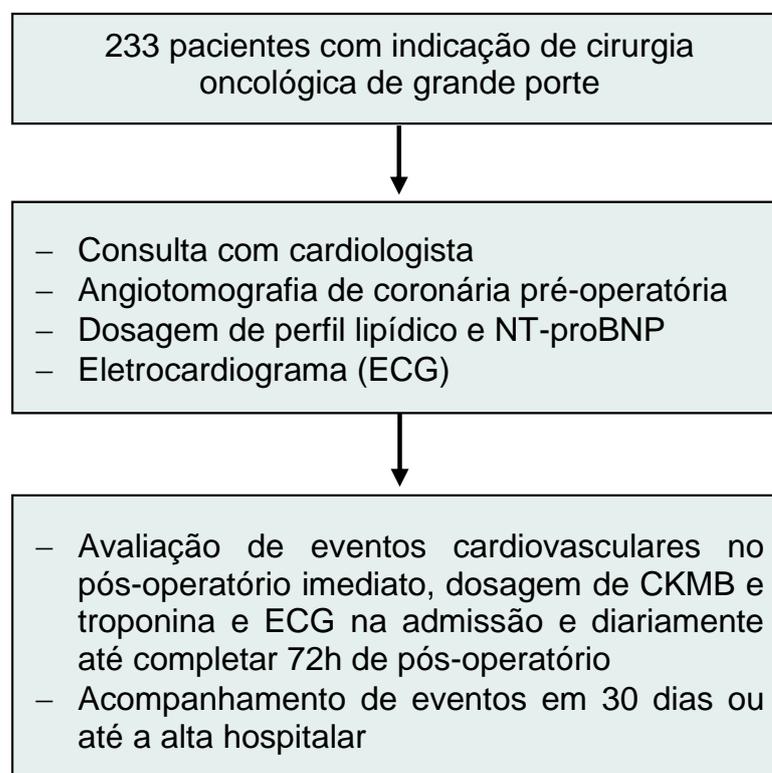


Figura 1 - Diagrama do estudo

3.4 Procedimentos do estudo

3.4.1 Eletrocardiograma 12 Derivações

O eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado no pré-operatório e diariamente até o terceiro dia de pós-operatório com equipamento padrão da instituição e foi laudado pela equipe da cardiologia participante do estudo, conforme diretriz vigente.

3.4.2 Ecocardiograma transtorácico com *Doppler* colorido

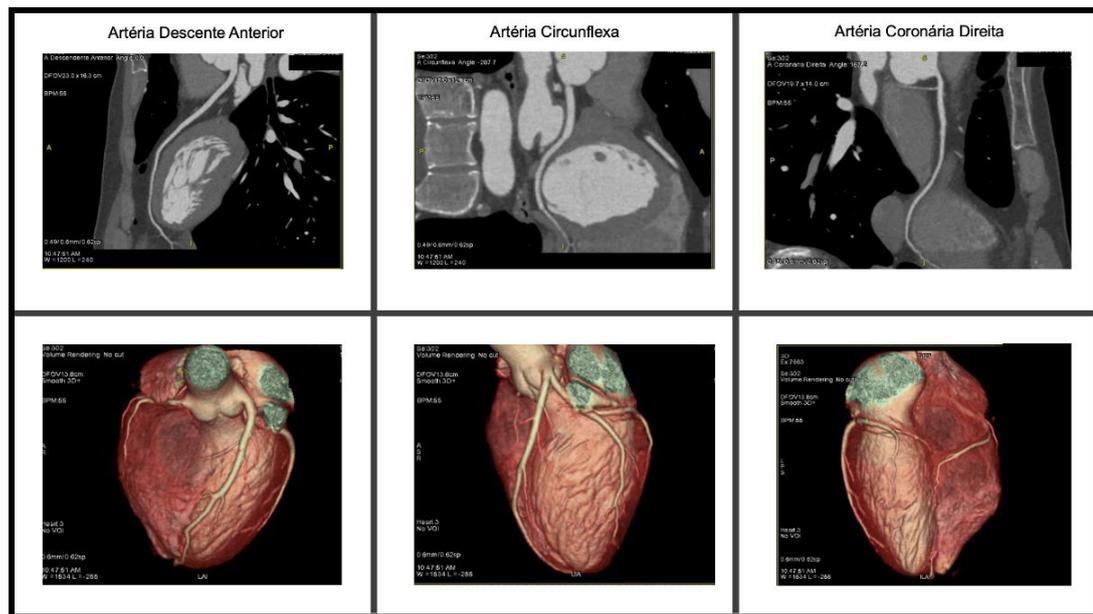
Foi realizado em equipamento da *General Electric* (GE) - Vivid E9 2D no pré-operatório e de acordo com indicação clínica no pós-operatório. Os diâmetros do ventrículo esquerdo (VE) foram medidos pelo modo bidimensional obtido pela incidência paraesternal eixo longo. Os volumes ventriculares e a fração de ejeção foram calculados pelo método de Simpson, conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e Diretriz Brasileira de Ecocardiografia^{64,65}.

3.4.3 Angiotomografia de coronárias

A angiotomografia de coronárias foi realizada no período pré-operatório nos pacientes. Todos os pacientes com frequência cardíaca acima de 60 foram pré-medicados com 50 mg de atenolol por via oral 1 hora antes do procedimento. Se necessário, doses suplementares de metoprolol endovenoso foram utilizadas para controle de frequência cardíaca visando qualidade ótima de imagem no exame. Os pacientes também foram pré-

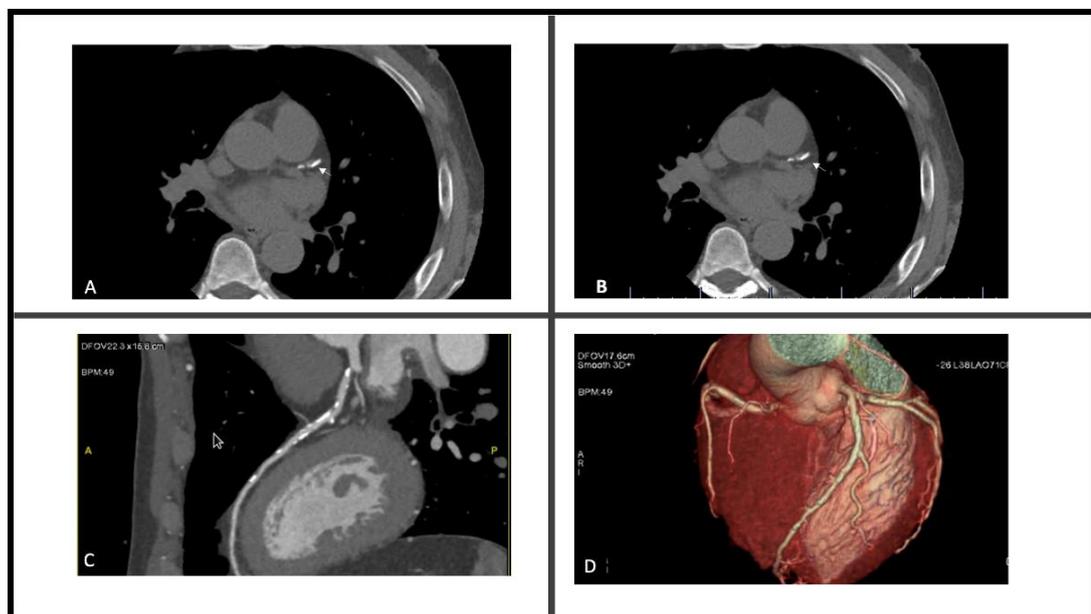
medicados com dinitrato de isossorbida 5 mg, sublingual para dilatação coronariana. Os exames foram realizados em tomógrafo computadorizado de 256 canais de detecção *Philips Brilliance iCT* [*Philips Healthcare, Andover, Estados Unidos da América (EUA)*], usando preferencialmente aquisição prospectiva, ou retrospectiva com modulação de dose nos casos em que a frequência cardíaca se mantenha acima de 60 bpm mesmo após o uso de betabloqueadores, com tubo de voltagem de 100 kV ou 120 kV e corrente em miliamperes (mA) ajustadas para o biotipo do paciente.

O procedimento de imagem foi obtido por cortes axiais do coração com espessura de 0,67 mm, incremento de 0,3 mm, com filtro cardíaco padrão, velocidade de rotação do tubo de 0,22 s, campo de visão ajustado para a área cardíaca, em percentil 75 do ciclo cardíaco (diástole) e deflagrados por eletrocardiograma, num intervalo de 100 ms, durante a pausa inspiratória conforme a área cardíaca (eixo z). Após realização da imagem sem contraste para aquisição do escore de cálcio, foram injetados 50 mL a 80 mL de contraste iodado na velocidade de 5 mL/s a 6 mL/s, na dependência das características do paciente, para aquisição das imagens de angiografia coronária. Posteriormente, as imagens foram processadas e analisadas conforme padronização reconhecida na literatura⁶⁶. Abaixo são apresentados exemplos de imagens de angiotomografia normal (Figura 2) e alterada (Figura 3).



Fonte: imagem adquirida no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, ICESP

Figura 2 - Ilustração de um exame de angiotomografia de artérias coronárias sem redução luminal nas artérias descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita. Na linha superior, observam-se as reconstruções multiplanares e na linha inferior, encontram-se as reconstruções tridimensionais



Fonte: imagem adquirida no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, ICESP

Figura 3 - Imagens de angiotomografia de artérias coronárias evidenciando calcificação coronária (setas) importante no território da artéria descendente anterior. A e B, imagens de escore de cálcio; C, reconstrução multiplanar; D, reconstrução tridimensional

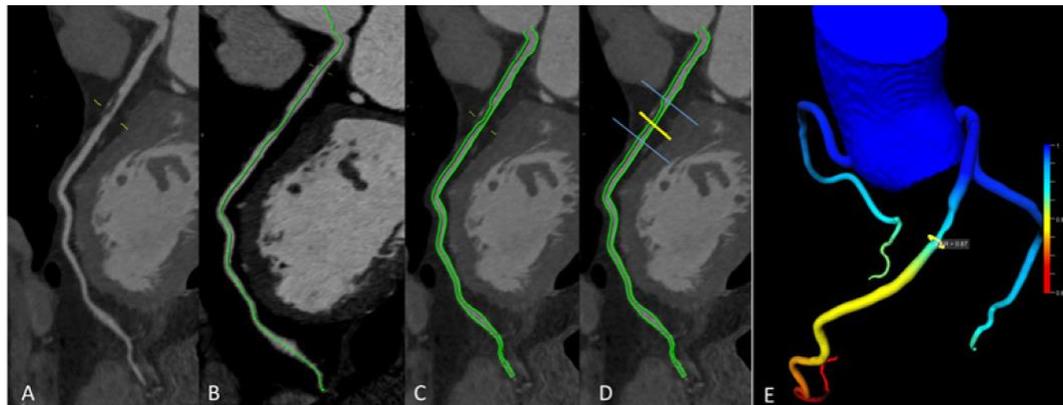
3.4.4 Reserva de fluxo fracionada derivada da tomografia computadorizada (RFFTC)

A análise das imagens da CCTA foi realizada por meio do *software Syngo.via* (*Siemens Healthineers, Forchheim, Germany*). Após a escolha de imagens de melhor qualidade técnica, foram feitas avaliações da árvore coronariana em reformatação tridimensional, multiplanar e curva (*vessel probe*), com quantificação do grau de estenose e composição predominante da placa, quando presente (não calcificada, calcificada e mista).

O pós-processamento da RFFTC foi feito na mesma série em que foi realizada a análise visual anatômica (descrita anteriormente), utilizando a plataforma *Frontier* e o protótipo não comercial do *software cFFR*, versão 3.0 (*Siemens Healthineers, Forchheim, Alemanha*) por um médico experiente em imagem cardiovascular (> 4 anos).

No cálculo da RFFTC, inicialmente, foi realizada a detecção automática da linha central e dos contornos do lúmen das artérias coronárias, que foram revisados e corrigidos pelo médico especialista, quando necessário.

Esse *software* foi desenvolvido com novas ferramentas de inteligência artificial, utilizando-se técnicas de aprendizado de máquina (*deep learning*). Todos eles foram instalados em computador padrão para laudos de radiologia. O tempo total de pós-processamento de todas as etapas foi em torno de 10 minutos⁶⁷. A Figura 4 mostra a imagem de um exame de RFFTC.



Fonte: Morais *et al.*⁶⁷.

Figura 4 - Etapas para cálculo da RFFTC utilizando o software cFFR. A) Detecção visual da lesão coronariana. B) Definição do centerline e contornos luminiais C) pelo software cFFR D) definição dos limites da lesão e do ponto de maior redução luminal pelo operador. E) Resultado do RFF no ponto de maior redução luminal demonstrado na árvore coronariana (após determinar centerline e contornos luminiais nas três principais artérias coronárias: descendente anterior [DA], circunflexa [Cx] e coronária direita [CD])

3.4.5 Interpretação da angiotomografia

O exame foi laudado por médico cardiologista com experiência em angiotomografia de coronárias, com descrição do escore de cálcio de cada artéria, a presença de placas, sua extensão e grau de calcificação.

A quantificação da redução luminal foi realizada conforme recomendação da Sociedade de Tomografia Computadorizada Cardiovascular como: ausente, mínima (< 25%), discreta (25% a 49%), moderada (50% a 69%), grave (70% a 99%) e oclusão (100%). As estenoses foram também classificadas como obstrutivas ($\geq 50\%$) e não obstrutivas (< 50%)^{66,68}.

Caso a tomografia identificasse doença arterial coronariana de alto risco (estenose $\geq 50\%$ de tronco de coronária esquerda, $\geq 50\%$ em três coronárias, ou $\geq 50\%$ em duas artérias, sendo uma delas a descendente

anterior) o paciente foi reavaliado pela equipe de cardiologia do ICESP. Se indicado cateterismo ou prova isquêmica funcional, o paciente foi encaminhado para realização do exame no InCor, conforme fluxo institucional já existente para os pacientes do ICESP.

3.4.6 Dados de Intraoperatório

Foram obtidos dados da ficha de anestesia quanto ao tempo de cirurgia e de anestesia, tipo de anestesia, uso de hemoderivados e intercorrências.

Foram obtidos também os registros automáticos da pressão arterial (invasiva, através de cateter intra-arterial ou não invasiva por meio de esfigmomanômetro) a cada 5 min, pelo monitor multiparamétrico de sinais vitais da sala cirúrgica (Monitor DIXTAL[®]), além de frequência cardíaca e de saturação de oxigênio. Foi considerada hipotensão a pressão arterial média abaixo de 65 mmHg.

3.4.7 Dosagem de troponina T

Os níveis de troponina T alta sensibilidade [*high-sensitive cardiac troponin T* (hs-cTnT)] foram obtidos por meio de imunoensaio com eletroquiluminescência no analisador *Elecsys 2010 immunoassay analyzer, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany, Cobas 411*, com limite percentil 99th (URL) de 0,014 ng/mL. Foram dosadas no pós-operatório imediato e diariamente até o 3^o dia de pós-operatório⁶⁹.

3.4.8 Dosagem de NT-proBNP

O NT-proBNP foi analisado como marcador de disfunção cardíaca no pré-operatório. Os níveis plasmáticos de NT-proBNP foram medidos pelo ensaio de cobas h232 (Roche™), com uma faixa de normalidade inferior a 125 pg/mL⁷⁰.

3.4.9 Avaliação clínica

Foram coletados marcadores de necrose miocárdica (CKMB e troponina T) e eletrocardiograma à admissão na UTI ou enfermaria (pós-operatório imediato) e diariamente até 72 horas de pós-operatório. Além disso, foram coletados dados de hemograma, hematócrito, função renal, eletrólitos, proteína C reativa (PCR), *creatine phosphokinase* (CPK), glicemia, albumina, coagulograma e lactato.

Foram coletados dados do intraoperatório como tipo de anestesia, tempo de cirurgia e tempo de anestesia, uso de drogas vasoativas, necessidade de transfusão de hemoderivados, medidas de pressão arterial média (registradas automaticamente a cada 5 min), frequência cardíaca e intercorrências durante o ato anestésico-cirúrgico.

Foram coletadas informações em prontuário médico durante a internação na UTI ou enfermaria até a alta hospitalar para a definição de ocorrência de qualquer um dos desfechos clínicos e cardiovasculares. Os desfechos foram avaliados em 30 dias ou até alta hospitalar naqueles com internações maiores que 30 dias.

3.5 Desfechos

Desfecho primário:

- Injúria miocárdica: aumento de troponina T acima do valor $\geq 0,014$ ng/mL nas primeiras 72h do pós-operatório.

Desfechos secundários:

- Eventos combinados em 30 dias de pós-operatório ou até a alta hospitalar em casos de internação prolongada: insuficiência renal, choque séptico, arritmia cardíaca, acidente vascular cerebral, eventos tromboembólicos (trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar), infarto agudo do miocárdio, morte cardiovascular e morte por todas as causas.
- Taxa de reinternação hospitalar em 30 dias.
- Tempo de internação na unidade de terapia intensiva.
- Tempo de internação hospitalar.
- Preditores de injúria miocárdica em 72 horas de pós-operatório;
- Preditores de eventos combinados em 30 dias ou até a alta hospitalar.

Definição de desfechos:

- **Insuficiência renal aguda:** classificação de AKIN, que define a lesão renal aguda como uma redução abrupta (em 48 horas) na função renal caracterizada por elevação absoluta da creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL ($\geq 26,4$ $\mu\text{mol/L}$), um aumento percentual da creatinina maior ou igual a 50% (1,5 vezes a creatinina basal), ou uma redução do débito urinário para menor que 0,5 mL/kg/h por seis horas ou mais. A necessidade de diálise foi baseada em indicação clínica e avaliação laboratorial diária^{71,72}.

- **Choque séptico:** quadro de sepse com efeitos circulatórios, celular e metabólicos, associados a alto risco de mortalidade⁷³.
- **Arritmias:** caracterizada por alterações na atividade elétrica do coração, podendo levar a distúrbios de ritmo ou de frequência dos batimentos que pode ser muito lento (< 60 batimentos/min) ou muito rápido (> 100 batimentos/min)⁷⁴.
- **Acidente vascular cerebral:** infarto do sistema nervoso central no cérebro, medula espinal, ou células retinianas atribuíveis a isquemia, baseado em a) evidências patológicas, imagens ou outras evidências objetivas de lesão isquêmica em um território definido de distribuição vascular ou b) evidência clínica de lesão isquêmica cerebral, medular ou retinianas baseados em sintomas persistentes por mais de 24 horas ou até a morte sendo outras etiologias excluídas⁷⁵.
- **Eventos tromboembólicos:** trombose venosa profunda - formação de um coágulo de sangue dentro de uma veia profunda. Pode ocorrer nas veias profundas do membro superior, veias viscerais e na veia cava⁷⁶. Tromboembolismo pulmonar: é descrita como uma obstrução na artéria pulmonar devido a um coágulo⁷⁷.
- **Infarto agudo do miocárdio:** aumento de troponina associado a um dos seguintes: sintomas de isquemia, alterações isquêmicas novas ou presumidamente novas no eletrocardiograma (alterações no segmento ST ou bloqueio de ramo esquerdo, surgimento de ondas Q patológicas) ou imagem nova ao ecocardiograma que evidencie alterações de contratilidade segmentares sugestiva de infarto⁵⁴.

- **Morte de origem cardíaca:** morte secundária a infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca ou arritmias fatais.
- **Morte não cardiovascular:** mortes atribuíveis claramente as causas não cardíacas e não vasculares como insuficiência respiratória, infecções, sepse e sangramentos.

Na avaliação de 30 dias, além das informações coletadas por contato telefônico foi realizada a revisão de prontuário para coleta de dados que permitiram a definição dos eventos. Os desfechos foram avaliados em 30 dias ou até alta hospitalar naqueles com internações maiores que 30 dias.

3.6 Análise estatística

Para o cálculo do tamanho amostral, foram consideradas três possíveis variáveis preditoras para MINS. O tamanho da amostra foi composto por dez eventos para cada variável preditora, portanto 30 eventos. A incidência de MINS descritos em Puelacher *et al.*⁷⁸ é de 17,5%, portanto foram necessários 184 pacientes, considerando perda de seguimento estimada em 10%.

As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. Foram analisadas com o teste *t-Student* ou teste *U de Mann-Whitney* e as variáveis categóricas com teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhança.

As variáveis que apresentaram valor de $P < 0,10$ foram utilizados para o ajuste do modelo de regressão logística múltipla de MINS. Utilizou-se a curva ROC e respectivos valores de corte, selecionados pelos maiores

valores de sensibilidade e especificidade, para o modelo estimado de regressão logística.

A ocorrência do primeiro evento foi avaliada com o ajuste do modelo uni e multivariado de riscos proporcionais de Cox. As variáveis que apresentaram valor de $P < 0,10$ foram selecionados para o ajuste do modelo multivariado.

Os valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes e o programa *IBM SPSS Statistics for Windows*, versão 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) foi utilizado para os cálculos.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 1238 pacientes quanto aos critérios de elegibilidade, obtidos pela lista de pacientes em fila de cirurgia no ICESP, sendo excluídos um total de 1005. Foram incluídos 233 pacientes, sendo que 49 foram excluídos da análise (36 pacientes não foram operados por recusa, óbito ou por progressão de doença oncológica, 11 não coletaram exames no pós-operatório e dois pacientes por angiotomografia de artérias coronárias não interpretável). No presente estudo, foram analisados um total de 184 pacientes (Figura 5).

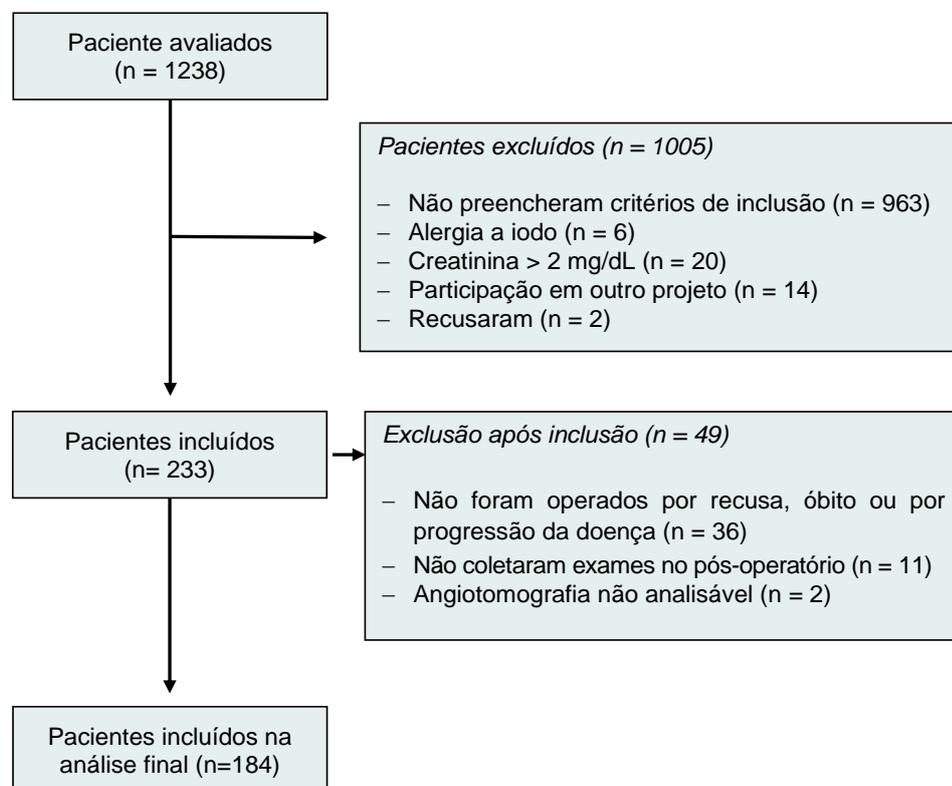


Figura 5 - Fluxograma do estudo

4.1 Avaliação clínica e demográfica

Dos 184 pacientes incluídos no estudo, a mediana e o intervalo interquartilico de idade foi de 66 (60-73) anos, sendo a maioria do sexo masculino 104 (56,5%) e 119 (64,7%) brancos. A prevalência de tabagismo foi elevada, sendo que 106 (57,9%) eram ex-tabagistas e 21 (11,5%) tabagistas ativos. Nota-se uma elevada prevalência de fatores de riscos cardiovasculares nesta amostra, sendo que 151 (82,1%) dos pacientes eram hipertensos, 79 (44,4%) eram dislipidêmicos e 68 (37,6%) eram diabéticos. Em relação ao uso de medicação de uso habitual, 101 (55,2%) faziam uso de IECA ou BRA, 49 (27,1%) tomavam hipoglicemiantes, 48 (26,2%) usavam estatina e 29 (15,8%) estavam em uso de betabloqueador. A Tabela 1 demonstra as características clínicas e demográficas dos pacientes.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes

Variável	N 184
Idade (anos)	66 (60 - 73)
Sexo (masculino)	104 (56,5%)
Raça	
Branco	119 (64,7%)
Negro	15 (8,2%)
Pardo	38 (20,7%)
Outras	12 (6,5%)
IMC (kg/m ²)	26 (23 - 30)
Tabagismo	
Nunca	56 (30,6%)
Ex-tabagista	106 (57,9%)
Tabagista atual	21 (11,5%)
Antecedentes	
Hipertensão	151 (82,1%)
Dislipidemia	79 (44,4%)
Diabetes	68 (37,6%)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	13 (8,6%)
Acidente vascular cerebral	9 (4,9%)
Medicamentos	
IECA/BRA	101 (55,2%)
Hipoglicemiante	49 (27,1%)
Estatina	48 (26,2%)
Diurético	48 (26,2%)
Bloqueador do canal de cálcio	29 (16,0%)
Betabloqueador	29 (15,8%)
AAS	21 (11,5%)
Insulina	14 (7,7%)

Estatísticas descritivas: mediana e intervalo interquartilico ou frequências absolutas e relativas.

IMC: índice de massa corporal; IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico.

Com relação aos dados relativos à neoplasia, 82 (44,6%) pacientes tinham como localização primária o tumor de retossigmoide, seguido de neoplasia de esôfago em 25 (13,6%) pacientes, pâncreas em 20 (10,9%) pacientes e bexiga em 15 (8,2%) pacientes. O estadiamento mais comum foi o T3, em 70 (40,2%) pacientes, seguido de T4, em 32 (18,4%) pacientes. A maioria dos pacientes não apresentava metástases: estadiamento N0 em 77 pacientes (44,3%) e M0 em 126 pacientes (86,9%).

A maioria dos pacientes foi exposta previamente a tratamento quimioterápico e radioterápico em 115 (62,5%) e 71 (39,0%), respectivamente. Os pacientes encontravam-se em bom *status* funcional na avaliação clínica pré-operatória, sendo que 105 (57,1%) foram classificados como ECOG 1 e 97 (52,7%) classificados como Karnofsky 90. A Tabela 2 descreve as características da neoplasia, o tratamento e a avaliação funcional dos pacientes.

Tabela 2 - Características da neoplasia, tratamento e avaliação funcional

Variável	N 184
Localização primária do tumor	
Retossigmoide	82 (44,6%)
Esôfago	25 (13,6%)
Pâncreas	20 (10,9%)
Bexiga	15 (8,2%)
Cólon	13 (7,1%)
Pulmão	7 (3,8%)
Estômago	4 (2,2%)
Ovário	1 (0,5%)
Estadiamento T	
TX	35 (20,1%)
T0	2 (1,1%)
T1	9 (5,2%)
T2	26 (14,9%)
T3	70 (40,2%)
T4	32 (18,4%)
Estadiamento N	
NX	41 (23,6%)
N0	77 (44,3%)
N1	34 (19,5%)
N2	20 (11,5%)
N3	2 (1,1%)
Estadiamento M	
M0	126 (86,9%)
M1	19 (13,1%)
Uso prévio de quimioterápicos	115 (62,5%)
Radioterapia prévia	71 (39,0%)
ECOG	
0	59 (32,1%)
1	105 (57,1%)
2	19 (10,3%)
3	1 (0,5%)
Karnofsky	
100	49 (26,6%)
90	97 (52,7%)
80	34 (18,5%)
70	3 (1,6%)
60	1 (0,5%)

Estatísticas descritivas: frequências absolutas e relativas.

ACC/AHA: *American College of Cardiology/American Heart Association*. ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*. TNM (Sistema de estadiamento da neoplasia): T: tamanho do tumor primário N: acometimento linfonodal M: presença de metástases.

Na Tabela 3, apresentam-se os dados do perfil laboratorial dos pacientes coletados no pré-operatório. Os níveis de hemoglobina eram normais (13 [12-14]) g/dL. Os valores de creatinina (0,84 [0,73-1,02] mg/dL) e de ureia (33 [27-39] mg/dL) também estavam dentro da normalidade. Foi realizada a análise do perfil lipídico dos pacientes e observou-se os seguintes valores: colesterol total de 171 (148-205) mg/dL, LDL colesterol de 100 (79-127) mg/dL e HDL colesterol de 48 (39-59) mg/dL. Os valores de NT-proBNP estavam normais 101 (40-258) pg/mL, assim como os níveis de albumina (4,1 [3,9-4,4]) g/dL e de proteína C reativa 3 (1-15) mg/dL.

Tabela 3 - Variáveis laboratoriais pré-operatórias

Variável	
Hemoglobina (g/dL)	13 (12-14)
Hematócrito (%)	39 (35-42)
Leucócitos (mm ³)	6240 (4765-7865)
Plaquetas (µL)	216000 (172000-260500)
INR	1,04 (0,99-1,11)
Creatinina (mg/dL)	0,84 (0,73-1,02)
Ureia (mg/dL)	33 (27-39)
Na (mmol/L)	140 (139-142)
K (mmol/L)	4 (4-5)
Colesterol Total (mg/dL)	171 (148-205)
LDL (mg/dL)	100 (79-127)
HDL (mg/dL)	48 (39-59)
Triglicérides (mg/dL)	115 (88-180)
NT-proBNP (pg/mL)	101 (40-258)
Albumina (g/dL)	4,1 (3,9-4,4)
PCR (mg/dL)	3 (1-15)

Estatísticas descritivas: mediana e intervalo interquartilico.

INR: *international normalized ratio*; Na: sódio; K: potássio; LDL: *low density lipoprotein*; HDL: *high density lipoprotein*; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; PCR: proteína C reativa.

A cirurgia mais frequentemente realizada foi a retossigmoidectomia, em 46 (25%) dos pacientes, seguida de amputação abdomino-perineal em 25 (13,6%) pacientes e esofagectomia em 24 (13%) pacientes. A categoria “outras cirurgias” também apresentou um número elevado de pacientes com 56 (30,4%) e engloba cirurgias variadas como exenteração pélvica, colectomia, hepatectomia, cirurgias de citorredução de massas abdominais, dentre outras. Os dados obtidos do intraoperatório mostraram tempo de cirurgia de (300 [240-420]) minutos) e tempo de anestesia de (450 [360-563]) minutos).

Os dados obtidos da ficha anestésica eletrônica, por meio de registros do monitor multiparamétrico de sinais vitais, evidenciaram uma mediana de tempo de hipotensão (PAM < 65 mmHg) de 60 (25-105) minutos, o que corresponde a um período de 13% (6-23) do total do tempo de anestesia. A análise por estratos mostrou que a maior parte dos pacientes 142 (80,2%) teve hipotensão arterial durante um período de 1 a 30% do total do tempo anestésico. Foi necessário uso de vasopressor em 59 (33,3%) dos pacientes e de transfusão sanguínea em 25 (13,7%) dos pacientes. Sangramento ocorreu em 20 (10,9%) dos pacientes no intraoperatório. A Tabela 4 descreve os principais achados do intraoperatório e de tipo de cirurgia.

Tabela 4 - Dados do tipo de cirurgia e do intraoperatório

Variável	N 184
Tipo de cirurgia	
Retossigmoidectomia	46 (25,0%)
Amputação abdomino-perineal	25 (13,6%)
Esofagectomia	24 (13,0%)
Duodenopancreatectomia	20 (10,9%)
Cistectomia com <i>Bricker</i>	13 (7,1%)
Outras	56 (30,4%)
Tempo cirurgia (min)	300 (240-420)
Tempo anestesia (min)	450 (360-563)
FC média (bpm)	70 (64-79)
PAM mínima (mmHg)	52 (44-58)
PAM média (mmHg)	79 (74-83)
Tempo de hipotensão intraoperatória (min)	60 (25-105)
Percentual do tempo de hipotensão (%)	13 (6-23)
Classificação do percentual do tempo de hipotensão	
0	13 (7,3%)
1-30%	142 (80,2%)
>30%	22 (12,4%)
Uso de vasopressor	59 (33,3%)
Uso de albumina	33 (17,9%)
Volume de cristaloides (mL)	3000 (2100-4000)
Transfusão	25 (13,7%)
Sangramento	20 (10,9%)
Sangramento (mL)	500 (425-1000)

Estatísticas descritivas: mediana e intervalo interquartilico ou frequências absolutas e relativas.

FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média.

A avaliação cardiovascular foi realizada nesses doentes por meio da realização de ecocardiograma transtorácico, angiotomografia de artérias coronárias e aplicação de escore de riscos perioperatórios (Tabela 5). Os parâmetros ecocardiográficos estavam normais, caracterizados por uma mediana da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 64% (61-68), diâmetro diastólicos do ventrículo esquerdo de 47mm (43-50) e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo de 30 mm (27-32).

Por meio da angiotomografia, analisa-se o escore de cálcio (Agatston), as obstruções coronarianas e a RFFTC. A mediana do escore total de Agatston foi de 47 (0-187). Quando analisado por estratos, pode-se observar que 51 (27,7%) tinham escore de cálcio de 0, 64 (34,8%) apresentaram escore de cálcio entre zero e 100, 42 (22,8%) tinham entre 101 e 400 e 27 (14,7%) apresentavam valores de escore de cálcio maior que 400. A análise de lesões coronarianas mostrou que 54 (29,3%) pacientes não apresentam lesões, 32 (17,4%) pacientes tinham lesão uniarterial, 40 (21,7%) tinham lesões biarteriais e 58 (31,5%) pacientes apresentavam lesões em três ou mais artérias. Quarenta pacientes (21,7%) apresentaram lesões obstrutivas ($\geq 50\%$), e 14 (7,6%) destes pacientes apresentaram lesões com RFF menor ou igual a 0,75, sendo consideradas estenoses hemodinamicamente significativas.

A avaliação funcional por METS mostrou que a maioria dos pacientes apresentava boa capacidade funcional >7 METS em 79 (43,2%) e entre 4-7 METS em 82 (44,8%) pacientes. O RCRI (escore de Lee) mostrou que 155 (84,2%) pacientes apresentavam apenas 1 variável e pela classificação do ACC/AHA a maioria dos pacientes 159 (88,3%) estava na classe IIa.

Tabela 5 - Avaliação cardiovascular pré-operatória por meio de exames de imagem e *status* funcional

Variável	
Variáveis ecocardiográficas	
Átrio esquerdo (mm)	38 (34-41)
Septo (mm)	10 (9-11)
PP (mm)	9 (9-10)
Diâmetro diastólico VE (mm)	47 (43-50)
Diâmetro sistólico VE (mm)	30 (27-32)
FEVE (%)	64 (61-68)
Variáveis obtidas da angiotomografia de coronárias	
Escore Total de Agatston	47 (0-187)
Escore Total de Agatston (classificação)	
0	51 (27,7%)
1-100	64 (34,8%)
101-400	42 (22,8%)
401-1000	13 (7,1%)
>1000	14 (7,6%)
Número de regiões com lesão	
Sem lesão	54 (29,3%)
Uniarterial	32 (17,4%)
Biarterial	40 (21,7%)
Três artérias ou mais	58 (31,5%)
Lesões ≥ 50%*	40 (21,7%)
RFFTC ≤ 0,75	14 (7,6%)
Escore de risco	
METS	
>7	79 (43,2%)
4-6	82 (44,8%)
<4	22 (12,0%)
Classificação de risco Detsky	
0-15 pontos	181 (99,5%)
20-30 pontos	1 (0,5%)
RCRI	
nenhuma variável	2 (1,1%)
1 variável	155 (84,2%)
2 variáveis	27 (14,7%)
Classificação ACC/AHA	
Classe I	2 (1,1%)
Classe IIa	159 (88,3%)
Classe IIb	19 (10,6%)

Estatísticas descritivas: mediana e intervalo interquartil; frequências absolutas e relativas.

*Pelo menos uma artéria com lesão obstrutiva ≥ 50%. PP: parede posterior; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; METS: *metabolic equivalent score*; RFFTC: reserva de fluxo fracionada da tomografia computadorizada; RCRI: *Revised Cardiac Index*; ACC/AHA: *American College of Cardiology/American Heart Association*.

4.2 Desfechos do estudo

A injúria miocárdica, definida pelo aumento dos níveis de troponina T acima do valor $\geq 0,014\text{ng/mL}$, ocorreu em 87 (48,0%) pacientes em até 3 dias após a cirurgia. Os eventos combinados ocorreram em 70 (37,6%) pacientes. As complicações mais frequentes foram a insuficiência renal (55 [29,9%]) e choque séptico (20 [10,9%]). Foi observada arritmia cardíaca em 5 (2,7%) pacientes, eventos tromboembólicos em 3 (1,6%), AVC em 1 (0,5%) e IAM em 1 (0,5%). Morte cardiovascular ocorreu em 1 (0,5%) paciente e morte por todas as causas em 15 (8,2%).

A taxa de reinternação hospitalar em 30 dias foi de 14,7% (27 pacientes). A mediana do tempo de internação em UTI foi de 2 dias (1 a 4) e do tempo de internação hospitalar foi de 8 dias (6 a 12) (Tabela 6).

Tabela 6 - Desfechos do estudo

Variável	
Desfecho primário	
Injúria miocárdica	87 (48,0%)
Desfechos secundários (12 meses)	
Eventos combinados	70 (37,6%)
Insuficiência renal (AKIN \geq 1)	55 (29,9%)
Classificação AKIN	
0	129 (70,1%)
1	39 (21,2%)
2	14 (7,6%)
3	2 (1,1%)
Choque séptico	20 (10,9%)
Arritmia cardíaca	5 (2,7%)
Acidente Vascular Cerebral	1 (0,5%)
Eventos Tromboembólicos (TVP/TEP)	3 (1,6%)
Infarto agudo do miocárdio	1 (0,5%)
Morte cardiovascular	1 (0,5%)
Morte por todas as causas	15 (8,2%)
Reinternação hospitalar em 30 dias	27 (14,7%)
Tempo de internação na UTI (dias)	2 (1-4)
Tempo internação hospitalar (dias)	8 (6-12)

Estatísticas descritivas: mediana e intervalo interquartil; frequências absolutas e relativas.

AKIN: *Acute Kidney Injury Network*; TVP/TEP: trombose venosa profunda/tromboembolismo pulmonar; UTI: unidade de terapia intensiva.

4.3 Análise do desfecho primário - Injúria miocárdica (MINS)

Foram feitas análises da ocorrência de injúria miocárdica em relação aos dados basais e demográficos dos pacientes. Foi observado que a injúria miocárdica ocorreu com maior frequência nos pacientes com idade elevada (grupo MINS 69 [64-74] anos *versus* grupo sem MINS 64 [59-70] anos; P = 0,001). No grupo MINS, houve maior prevalência do sexo masculino (grupo MINS 56 [64,4%] *versus* grupo sem MINS 48 [49,5%]). Com relação aos demais dados clínicos e demográficos não houve diferença significativa, como demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7 - Características basais e demográficas de acordo com a presença de injúria miocárdica

Variável	Injúria Miocárdica		P
	Não	Sim	
	97 (53%)	87 (47%)	
Idade (anos)	64 (59-70)	69 (64-74)	0,001 ^a
Sexo (masculino)	48 (49,5%)	56 (64,4%)	0,042 ^b
Raça			0,784 ^b
Branco	62 (63,9%)	57 (65,5%)	
Negro	8 (8,2%)	7 (8,0%)	
Pardo	19 (19,6%)	19 (21,8%)	
Outras	8 (8,2%)	4 (4,6%)	
IMC (kg/m ²)	26 (23-30)	26 (23-30)	0,730 ^a
Tabagismo			0,730 ^b
Nunca	31 (32,3%)	25 (28,7%)	
Ex-tabagista	53 (55,2%)	53 (60,9%)	
Tabagista atual	12 (12,5%)	9 (10,3%)	
Antecedentes			
Hipertensão	81 (83,5%)	70 (80,5%)	0,591 ^a
Dislipidemia	44 (45,8%)	35 (42,7%)	0,673 ^a
Diabetes	42 (43,8%)	26 (30,6%)	0,068 ^b
Doença pulmonar obstrutiva crônica	6 (7,7%)	7 (9,6%)	0,678 ^b
Acidente vascular cerebral	4 (4,1%)	5 (5,7%)	0,737 ^d
Medicamentos			
IECA/BRA	54 (55,7%)	47 (54,7%)	0,890 ^a
Hipoglicemiantes	33 (34,4%)	16 (18,8%)	0,019 ^a
Estatina	26 (26,8%)	22 (25,6%)	0,851 ^a
Diurético	27 (27,8%)	21 (24,4%)	0,600 ^a
Bloqueador do canal de cálcio	15 (15,6%)	14 (16,5%)	0,877 ^a
Betabloqueador	14 (14,4%)	15 (17,4%)	0,578 ^a
AAS	9 (9,3%)	12 (14,0%)	0,322 ^a
Insulina	6 (6,2%)	8 (9,3%)	0,429 ^a

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

IMC: índice de massa corporal; IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico.

Com relação ao tipo de neoplasia, pode-se observar que o grupo MINS tinha maior prevalência de neoplasia de esôfago (grupo MINS 21 [24,1%] *versus* grupo sem MINS 4 [4,1%]) e neoplasia de bexiga (grupo MINS 11 [12,6%] *versus* 4 [4,1%]). O estadiamento tumoral pelo sistema TNM, *status* funcional avaliado pelo ECOG e Karnofsky e uso de quimioterapia prévia ou radioterapia prévia não foram diferentes entre os grupos (Tabela 8).

Tabela 8 - Características da neoplasia, tratamento e avaliação de status de acordo com a presença de injúria miocárdica

Variável	Injúria Miocárdica		P
	Não	Sim	
	97 (53%)	87 (47%)	
Localização primária do tumor			
Retossigmoide	51 (52,6%)	31 (35,6%)	0,021 ^b
Esôfago	4 (4,1%)	21 (24,1%)	<0,001 ^b
Pâncreas	15 (15,5%)	5 (5,7%)	0,035 ^b
Bexiga	4 (4,1%)	11 (12,6%)	0,035 ^b
Cólon	9 (9,3%)	4 (4,6%)	0,216 ^b
Pulmão	4 (4,1%)	3 (3,4%)	1,000 ^d
Ovário	0 (0%)	1 (1,1%)	0,473 ^d
Estômago	4 (4,1%)	0 (0%)	0,123 ^d
Estadiamento T			0,219 ^c
TX	16 (17,2%)	19 (23,5%)	
T0	0 (0%)	2 (2,5%)	
T1	5 (5,4%)	4 (4,9%)	
T2	11 (11,8%)	15 (18,5%)	
T3	41 (44,1%)	29 (35,8%)	
T4	20 (21,5%)	12 (14,8%)	
Estadiamento N			0,028 ^a
NX	15 (16,1%)	26 (32,1%)	
N0	42 (45,2%)	35 (43,2%)	
N1	23 (24,7%)	11 (13,6%)	
N2	13 (14,0%)	7 (8,6%)	
N3	0 (0%)	2 (2,5%)	
Estadiamento M			0,093 ^a
M0	67 (82,7%)	59 (92,2%)	
M1	14 (17,3%)	5 (7,8%)	
Uso prévio de quimioterápicos	63 (64,9%)	52 (59,8%)	0,469 ^b
Radioterapia prévia	42 (43,8%)	29 (33,7%)	0,166 ^b
ECOG			0,285 ^c
0	34 (35,1%)	25 (28,7%)	
1	55 (56,7%)	50 (57,5%)	
2	7 (7,2%)	12 (13,8%)	
3	1 (1%)	0 (0%)	
Karnofsky			0,749 ^c
100	26 (26,8%)	23 (26,4%)	
90	50 (51,5%)	47 (54%)	
80	19 (19,6%)	15 (17,2%)	
70	2 (2,1%)	1 (1,1%)	
60	0 (0%)	1 (1,1%)	

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

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

TNM (Sistema de estadiamento da neoplasia): T descreve o tamanho do tumor primário, N acometimento linfonodal, M presença de metástases.

Os pacientes com MINS apresentavam valores mais elevados de creatinina (grupo MINS 0,91 mg/dL [0,76-1,13] *versus* grupo sem MINS 0,8 mg/dL [0,71-0,96]). Notou-se que os valores de NT-proBNP eram mais elevados nos pacientes com MINS (grupo MINS 112 pg/mL [78-223] *versus* grupo sem MINS 78 pg/mL [32-223]). Os valores de albumina sérica foram menores nos pacientes com MINS (grupo MINS 4,0 [3,9-4,2] *versus* 4,2 [3,9-4,6]).

Tabela 9 - Variáveis laboratoriais de acordo com a presença de injúria miocárdica

Variável	Injúria Miocárdica		P
	Não	Sim	
	97 (53%)	87 (47%)	
Hemoglobina (g/dL)	13 (12-14)	13 (11-14)	0,161 ^a
Hematócrito (%)	39 (36-42)	39 (35-41)	0,213 ^a
Leucócitos (mm ³)	6285 (4650-7680)	6240 (4880-8190)	0,463 ^a
Plaquetas (μL)	222000 (172500-258000)	209000 (172000-268500)	0,481 ^a
INR	1,02 (0,97-1,08)	1,07 (1-1,13)	0,008 ^a
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,71-0,96)	0,91 (0,76-1,13)	0,001 ^a
Ureia (mg/dL)	32 (26-38)	34 (28-42)	0,037 ^a
Na (mmol/L)	140 (138-142)	140 (139-142)	0,945 ^a
K (mmol/L)	4,3 (4,1-4,5)	4,3 (4,1-4,6)	0,801 ^a
Colesterol Total (mg/dL)	171 (150-209)	171 (141-202)	0,398 ^a
LDL (mg/dL)	102 (80-127)	98 (73-127)	0,578 ^a
HDL (mg/dL)	48 (39-64)	46 (40-56)	0,336 ^a
Triglicérides (mg/dL)	124 (88-183)	109 (87-178)	0,421 ^a
NT-proBNP (pg/mL)	78 (32-223)	112 (62-379)	0,024 ^a
Albumina (g/dL)	4,2 (3,9-4,6)	4,0 (3,9-4,2)	0,037 ^a
PCR (mg/dL)	5 (1-14)	3 (2-29)	0,826 ^a

a: Teste de Mann-Whitney.

Estatísticas descritivas: mediana e intervalo interquartil.

INR: *international normalized ratio*; Na: sódio; K: potássio; LDL: *low density lipoprotein*; HDL: *high density lipoprotein*; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; PCR: proteína C reativa.

Os pacientes com MINS apresentaram maior tempo de cirurgia (grupo MINS 345 min [245-422] *versus* grupo sem MINS 300 min [236-420]; P = 0,041) e de tempo de anestesia (grupo MINS 480 min [390-600] *versus* 420 min [343-540]; P = 0,007). No grupo MINS, houve maior uso de vasopressor (grupo MINS 38 [44,7%] *versus* grupo sem MINS 21 [22,8%]; P = 0,002) e maior necessidade de transfusão sanguínea (grupo MINS 18 [20,9%] *versus* 7 [7,2%]; P = 0,007), conforme demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10 - Variáveis intraoperatórias de acordo com a presença de injúria miocárdica

Variável	Injúria Miocárdica		P
	Não 97 (53%)	Sim 87 (47%)	
Tipo de cirurgia			< 0,001 ^b
Retossigmoidectomia	25 (25,8%)	21 (24,1%)	
Amputação abdomino-perineal	20 (20,6%)	5 (5,7%)	
Esofagectomia	4 (4,1%)	20 (23,0%)	
Duodenopancreatectomia	14 (14,4%)	6 (6,9%)	
Cistectomia com <i>Bricker</i>	3 (3,1%)	10 (11,5%)	
Outras	31 (32,0 %)	25 (28,7%)	
Tempo cirurgia (min)	300 (236-420)	345 (245-422)	0,041 ^a
Tempo anestesia (min)	420 (343-540)	480 (390-600)	0,007 ^a
FC média (bpm)	70 (66-76)	70 (63-80)	0,689 ^a
PAM mínima (mmHg)	52 (45-59)	51 (43-57)	0,257 ^a
PAM média (mmHg)	79 (75-84)	80 (74-83)	0,813 ^a
Tempo de hipotensão intraoperatória (min)	55 (20-95)	60 (25-123)	0,460 ^a
Percentual do tempo de hipotensão (%)	13 (6-22)	14 (7-24)	0,307 ^a
Classificação do percentual do tempo de hipotensão			0,709 ^b
0	7 (7,4%)	6 (7,3%)	
1-30%	78 (82,1%)	64 (78,0%)	
>30%	10 (10,5%)	12 (14,6%)	
Uso de vasopressor	21 (22,8%)	38 (44,7%)	0,002 ^b
Uso de albumina	15 (15,5%)	18 (20,7%)	0,356 ^b
Transfusão	7 (7,2%)	18 (20,9%)	0,007 ^b
Sangramento	8 (8,2%)	12 (14,0%)	0,217 ^b
Volume Sangramento (mL)	550 (250-1000)	500 (500-1000)	0,583 ^a

a: Teste de Mann-Whitney; b: Teste qui-quadrado; c: Teste da razão de verossimilhança; d: Teste exato de Fisher; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média.

Avaliando-se a ocorrência de MINS com relação aos exames de imagem pré-operatórios, pode-se observar que os pacientes com MINS apresentavam maior calcificação coronariana medida pelo escore de cálcio Agatston (grupo MINS 97 [1-356] *versus* grupo sem MINS 25 [0-120]). O grupo injúria miocárdica apresentou maior prevalência de escore de cálcio entre 401-1000 comparado ao grupo sem injúria miocárdica (11,5% vs. 3,1%), $P = 0,013$, e maior porcentagem de pacientes triarteriais (42,5% vs. 21,6%), $P = 0,005$. Não se observou diferença com relação a classificação por meio dos escores clínicos. A Tabela 11 demonstra os achados descritos.

Tabela 11 - Avaliação cardiovascular pré-operatória por meio de exames de imagem de acordo com a presença de injúria miocárdica

Variável	Injúria Miocárdica		P
	Não	Sim	
	97 (53%)	87 (47%)	
Variáveis ecocardiográficas			
Átrio esquerdo (mm)	36 (32-39)	40 (37-43)	0,002 ^a
Septo (mm)	9 (8-10)	10 (9-11)	0,037 ^a
PP (mm)	9 (8-10)	10 (9-11)	0,031 ^a
Diâmetro diastólico VE (mm)	45 (43-49)	48 (44-52)	0,080 ^a
Diâmetro sistólico VE (mm)	30 (27-32)	30 (27-33)	0,556 ^a
FEVE (%)	64 (63-67)	65 (60-68)	0,954 ^a
Variáveis obtidas da angiotomografia de coronárias			
Escore Total de Agatston	25 (0-120)	97 (1-356)	0,003 ^a
Escore Total de Agatston (classificação)			0,013 ^b
0	31 (32,0%)	20 (23,0%)	
1-100	40 (41,2%)	24 (27,6%)	
101-400	19 (19,6%)	23 (26,4%)	
401-1000	3 (3,1%)	10 (11,5%)	
>1000	4 (4,1%)	10 (11,5%)	
Número de regiões com lesão			0,005 ^b
Sem lesão	33 (34%)	21 (24,1%)	
Uniarterial	23 (23,7%)	9 (10,3%)	
Biarterial	20 (20,6%)	20 (23%)	
Três ou mais artérias	21 (21,6%)	37 (42,5%)	
Lesões ≥50%	18 (18,6%)	22 (25,3%)	0,269 ^b
RFFTC ≤0,75	6 (6,2%)	8 (9,2%)	0,442 ^b
Estratificação de riscos			
METS			0,748 ^b
>7	43 (44,3%)	36 (41,9%)	
4-6	44 (45,4%)	38 (44,2%)	
<4	10 (10,3%)	12 (14%)	
Classificação de risco Detsky			0,478 ^d
0-15 pontos	95 (100%)	86 (98,9%)	
20-30 pontos	0 (0%)	1 (1,1%)	
Classificação de Lee			0,206 ^c
nenhuma variável	1 (1,0%)	1 (1,1%)	
1 variável	86 (88,7%)	69 (79,3%)	
2 variáveis	10 (10,3%)	17 (19,5%)	
Classificação ACC/AHA			0,118 ^c
Classe I	0 (0%)	2 (2,4%)	
Classe IIa	88 (91,7%)	71 (84,5%)	
Classe IIb	8 (8,3%)	11 (13,1%)	

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

PP: parede posterior; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; METS: *metabolic equivalent score*; RFF: reserva de fluxo fracionada por tomografia computadorizada; ACC/AHA: *American College of Cardiology/American Heart Association*.

Para avaliação de preditores de MINS, foi realizada análise de regressão logística multivariada com procedimento *stepwise*. Os preditores encontrados foram: localização do tumor primário em bexiga (OR 10,40 [IC 95% 2,51-43,20]; P = 0,001), localização do tumor primário em esôfago (OR 7,39 [IC 95% 2,27-24,08], P = 0,001), tempo prolongado de anestesia (OR 1,24 [IC 95% 1,09-1,43]; P = 0,002), escore de cálcio de 401-1000 (OR 5,92 [IC 95% 1,29-27,08]; P = 0,022) e escore de cálcio > 1000 (OR 4,62 [IC 95% 1,18-18,04]; P = 0,028). A Tabela 12 apresenta o modelo de regressão logística multivariado para ocorrência de MINS.

Tabela 12 - Modelo de regressão logística multivariado para injúria miocárdica

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	OR	IC 95%		P
Localização primária do tumor - bexiga	2,342	0,726	10,40	2,51	43,20	0,001
Localização primária do tumor - esôfago	2,000	0,603	7,39	2,27	24,08	0,001
Escore Total de Agatston (classificação)						0,026
0			Referência			
1-100	0,089	0,429	1,09	0,47	2,53	0,835
101-400	0,801	0,484	2,23	0,86	5,75	0,098
401-1000	1,778	0,776	5,92	1,29	27,08	0,022
>1000	1,530	0,695	4,62	1,18	18,04	0,028
Tempo de anestesia (h)	0,219	0,070	1,24	1,09	1,43	0,002
Constante	-2,666	0,685				

4.4 Avaliação da probabilidade de injúria miocárdica (MINS) estimada pela localização do tumor, tempo de anestesia e classificação do escore de cálcio

Foi apresentada a probabilidade da ocorrência de injúria miocárdica levando-se em consideração o tempo de anestesia e os diferentes estratos de escore de cálcio de Agatston, segundo a localização do tumor primário. Nos Gráficos 1, 2 e 3, pode-se observar o valor de corte $P = 0,43$ que representa a maior sensibilidade e especificidade do modelo de regressão logística multivariado para injúria miocárdica. No Gráfico 1, pode-se constatar que nos pacientes com neoplasia de bexiga houve uma alta probabilidade de ocorrência de MINS que foi independente do tempo de anestesia e do valor do escore de cálcio.

No Gráfico 2, foram analisados os pacientes portadores de neoplasia de esôfago. Nestes pacientes observa-se que os que possuem escore de Agatston maior que 100, tem probabilidade elevada de injúria miocárdica, independente do tempo de anestesia. Nos pacientes com escore de Agatston de 0-100, a probabilidade de MINS começa a se elevar com tempo de anestesia > 90 minutos. Nos pacientes com os demais tipos de neoplasia, Gráfico 3, a probabilidade de ocorrência de MINS se eleva a partir do escore de Agatston de 400 e com o tempo de anestesia maior que 180 min.

Gráfico 1 - Probabilidade de injúria miocárdica estimada pelo tempo de anestesia e pelo escore de cálcio em pacientes com tumor primário na bexiga

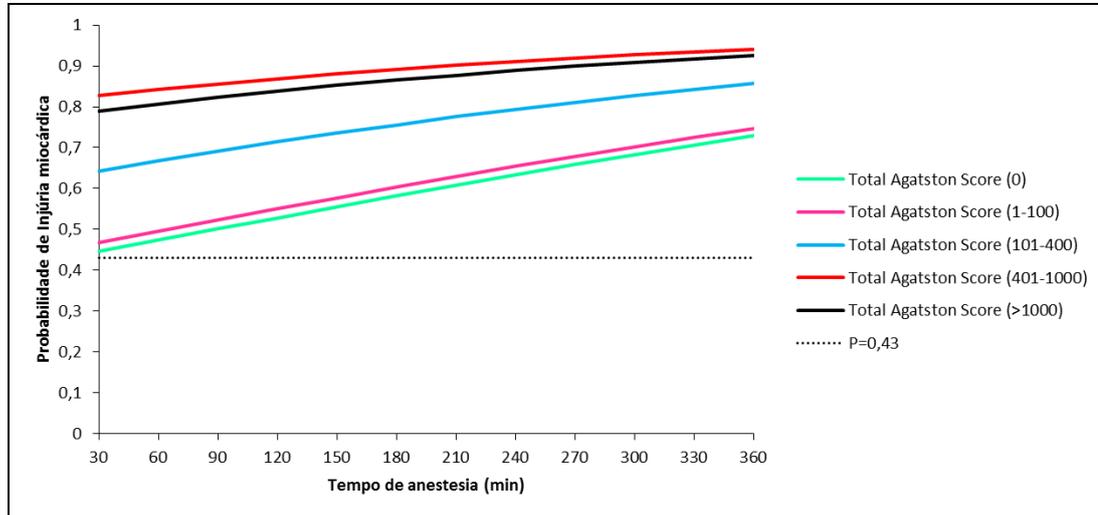


Gráfico 2 - Probabilidade de injúria miocárdica estimada pelo tempo de anestesia e pelo escore de cálcio em pacientes com tumor primário no esôfago

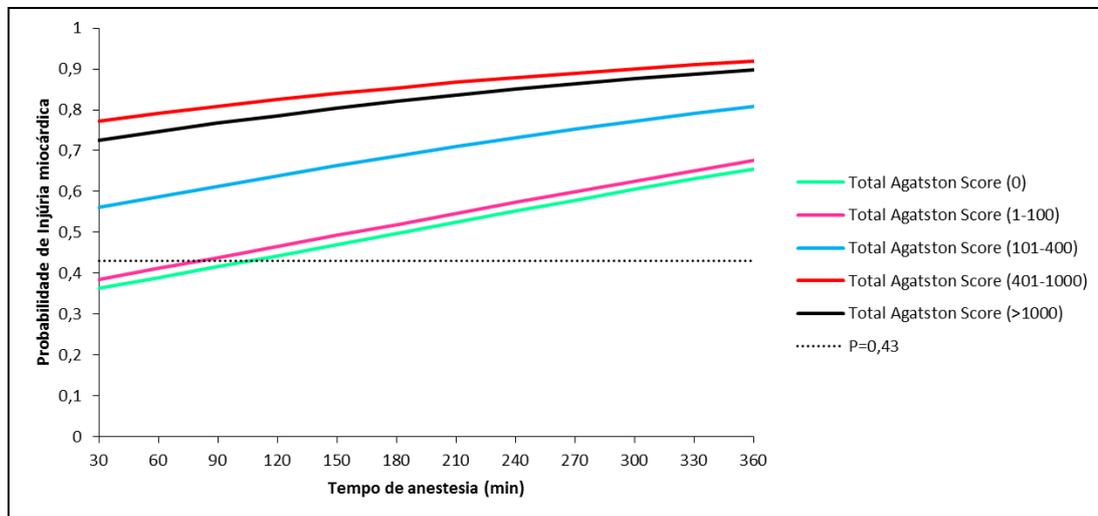
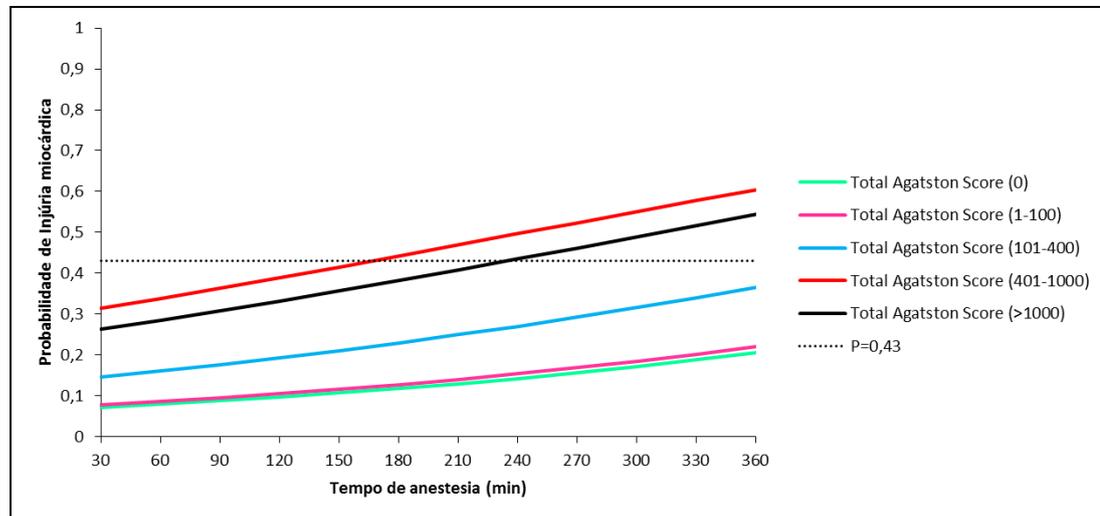


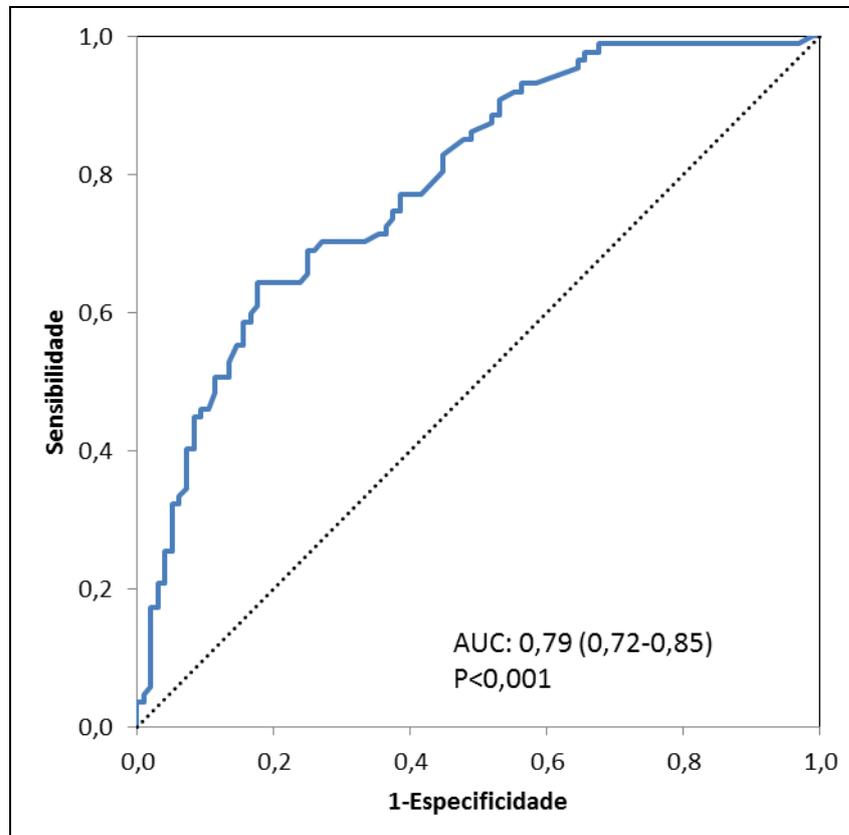
Gráfico 3 - Probabilidade de injúria miocárdica estimada pelo tempo de anestesia e pelo escore de cálcio em pacientes com outros tipos de tumor



4.5 Curva ROC para o modelo estimado de injúria miocárdica (MINS)

No Gráfico 4, há a curva ROC para o modelo de regressão logística multivariada para MINS. A acurácia diagnóstica foi de 0,79 (IC 95% 0,72-0,95; $P < 0,001$).

Gráfico 4 - Curva ROC para o modelo de regressão logística multivariada para injúria miocárdica



AUC: *area under the curve* (com respectivo intervalo de confiança de 95%)

4.6 Análise dos eventos combinados comparando quanto a ocorrência de injúria miocárdica

Nos pacientes com MINS, notou-se uma maior incidência de eventos combinados (grupo MINS 87 [47%] *versus* grupo sem MINS 18 [18,6%]; $P < 0,001$). O grupo de pacientes com MINS apresentou maior incidência de insuficiência renal pelo critério de *AKIN* (Grupo MINS 40 [46,0%] *versus* 15 [15,5%]; $P < 0,001$). Notou-se ainda que a incidência de choque séptico (grupo MINS 17 [19,5%] *versus* grupo sem MINS 3 [3,1%]; $P < 0,001$) e de arritmias cardíacas (grupo MINS 5 [5,7%] *versus* 0 [0,0%]; $P = 0,022$) foi maior nos pacientes com MINS. A mortalidade por todas as causas também foi mais elevada nos pacientes com MINS (grupo MINS 14 [16,1%] *versus* grupo sem MINS 1 [1,0%]; $P < 0,001$). Observou-se também que os pacientes com MINS tiveram maior incidência de reinternação em UTI (grupo MINS 17 [19,5%] *versus* 3 [3,1%]; $P < 0,001$) e maior permanência em UTI (grupo MINS 4 dias [2-5] *versus* 2 dias [0-3]; $P < 0,001$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Eventos combinados dos pacientes de acordo com a ocorrência de injúria miocárdica

Variável	Injúria Miocárdica		P
	Não	Sim	
	97 (53%)	87 (47%)	
Eventos combinados	18 (18,6%)	52 (59,8%)	<0,001 ^b
Insuficiência renal (AKIN≥1)	15 (15,5%)	40 (46,0%)	<0,001 ^c
Classificação AKIN			<0,001 ^c
0	82 (84,5%)	47 (54,0%)	
1	12 (12,4%)	27 (31,0%)	
2	3 (3,1%)	11 (12,6%)	
3	0 (0%)	2 (2,3%)	
Choque séptico	3 (3,1%)	17 (19,5%)	<0,001 ^b
Arritmia cardíaca	0 (0%)	5 (5,7%)	0,022 ^d
Acidente Vascular Cerebral	0 (0%)	1 (1,1%)	0,473 ^d
Eventos Tromboembólicos (TVP/TEP)	0 (0%)	3 (3,4%)	0,104 ^d
Infarto agudo do miocárdio	0 (0%)	1 (1,1%)	0,473 ^d
Morte cardiovascular	0 (0%)	1 (1,1%)	0,473 ^d
Morte por todas as causas	1 (1%)	14 (16,1%)	<0,001 ^b
Reinternação UTI	3 (3,1%)	17 (19,5%)	<0,001 ^b
Reinternação hospitalar	14 (14,4%)	13 (14,9%)	0,922 ^b
Tempo de internação na UTI (dias)	2 (0-3)	4 (2-5)	<0,001 ^a
Tempo de enfermagem (dias)	6 (5-8)	6 (3-10)	0,512 ^a
Tempo internação hospitalar	8 (6-11)	8 (6-14)	0,107 ^a

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

AKIN: *Acute Kidney Injury Network*; TVP/TEP: trombose venosa profunda/tromboembolismo pulmonar; UTI: unidade de terapia intensiva.

4.7 Análise de eventos combinados

Foi realizada a análise da ocorrência dos eventos combinados com relação as variáveis basais e demográficas e não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes (Tabela 14).

Tabela 14 - Características basais e demográficas de acordo com a ocorrência de eventos combinados

Variável	Eventos combinados		HR	P
	Não 114 (62%)	Sim 70 (38%)		
Idade (anos)	65 (59-71)	69 (64-73)	1,03 (1,00-1,05)	0,089
Sexo (masculino)	56 (49,1%)	48 (68,6%)	1,62 (0,98-2,69)	0,060
Raça				0,892
Branco	75 (65,8%)	44 (62,9%)		
Negro	9 (7,9%)	6 (8,6%)		
Pardo	22 (19,3%)	16 (22,9%)		
Outras	8 (7,0%)	4 (5,7%)		
IMC (kg/m ²)	26 (23-29)	26 (23-31)	1,02 (0,97-1,06)	0,476
Tabagismo				0,144
Nunca	37 (32,7%)	19 (27,1%)		
Ex-tabagista	62 (54,9%)	44 (62,9%)		
Tabagismo atual	14 (12,4%)	7 (10,0%)		
Antecedente				
Hipertensão	95 (83,3%)	56 (80,0%)	0,84 (0,47-1,51)	0,563
Dislipidemia	54 (47,8%)	25 (38,5%)	0,81 (0,49-1,33)	0,403
Diabetes	41 (36,6%)	27 (39,1%)	0,83 (0,51-1,35)	0,446
DPOC	12 (12,5%)	1 (1,8%)	0,27 (0,04-1,97)	0,198
Acidente vascular cerebral	5 (4,4%)	4 (5,7%)	1,19 (0,43-3,27)	0,740
Medicamentos				
IECA/BRA	66 (57,9%)	35 (50,7%)	0,81 (0,51-1,30)	0,391
Hipoglicemiantes	32 (28,3%)	17 (25,0%)	0,79 (0,46-1,38)	0,408
Estatina	31 (27,2%)	17 (24,6%)	1,07 (0,62-1,85)	0,809
Diurético	33 (28,9%)	15 (21,7%)	0,89 (0,50-1,57)	0,681
Bloqueador do canal de cálcio	16 (14,3%)	13 (18,8%)	1,58 (0,86-2,90)	0,142
Betabloqueador	16 (14,0%)	13 (18,8%)	1,90 (1,03-3,52)	0,051
AAS	11 (9,6%)	10 (14,5%)	1,37 (0,70-2,67)	0,363
Insulina	5 (4,4%)	9 (13,0%)	1,77 (0,88-3,57)	0,112

Eventos combinados: insuficiência renal (AKIN \geq 1), choque séptico, arritmia cardíaca, acidente vascular cerebral, eventos tromboembólicos (TVP/TEP), infarto agudo do miocárdio, morte cardiovascular ou morte por todas as causas.

HR: *hazard ratio*; TVP/TEP, IMC: índice de massa corporal; IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; AAS: ácido acetilsalicílico.

Nos pacientes que evoluíram com a ocorrência de eventos combinados, pode-se notar maior prevalência de tumores de esôfago (grupo com eventos 12 [17,1%] *versus* grupo sem eventos 13 [11,4%]; HR 2,21 [1,17-4,18]; P = 0,015) e de bexiga (grupo com eventos 9 [12,9%] *versus* 6 [5,3%]; HR 2,13 [1,06-4,30]; P = 0,035). Não houve diferenças com relação ao estadiamento tumoral, exposição a quimioterapia e radioterapia prévias e *performance status*.

Tabela 15 - Características da neoplasia, tratamento e avaliação funcional de acordo com a ocorrência de eventos combinados

Variável	Eventos combinados		HR	P
	Não 114 (62%)	Sim 70 (38%)		
Localização primária do tumor				
Retossigmoide	51 (44,7%)	31 (44,3%)	0,71 (0,44-1,14)	0,157
Esôfago	13 (11,4%)	12 (17,1%)	2,21 (1,17-4,18)	0,015
Pâncreas	15 (13,2%)	5 (7,1%)	0,56 (0,22-1,39)	0,212
Bexiga	6 (5,3%)	9 (12,9%)	2,13 (1,06-4,30)	0,035
Cólon	11 (9,6%)	2 (2,9%)	0,76 (0,18-3,12)	0,699
Pulmão	5 (4,4%)	2 (2,9%)	0,63 (0,15-2,56)	0,515
Estômago	2 (1,8%)	2 (2,9%)	2,04 (0,49-8,43)	0,324
Ovário	1 (0,9%)	0 (0%)		0,783
Estadiamento T				0,381
TX	17 (15,6%)	18 (27,7%)		
T0	2 (1,8%)	0 (0%)		
T1	6 (5,5%)	3 (4,6%)		
T2	16 (14,7%)	10 (15,4%)		
T3	50 (45,9%)	20 (30,8%)		
T4	18 (16,5%)	14 (21,5%)		
Estadiamento N				0,024
NX	18 (16,5%)	23 (35,4%)	Referência	
N0	53 (48,6%)	24 (36,9%)	0,59 (0,33-1,05)	0,074
N1	24 (22,0%)	10 (15,4%)	0,54 (0,26-1,13)	0,103
N2	14 (12,8%)	6 (9,2%)	0,43 (0,18-1,07)	0,069
N3	0 (0%)	2 (3,1%)	3,99 (0,91-17,49)	0,066
Estadiamento M				
M0	84 (85,7%)	42 (89,4%)		
M1	14 (14,3%)	5 (10,6%)	1,27 (0,50-3,23)	0,615
Quimioterapia prévia	70 (61,4%)	45 (64,3%)	0,79 (0,28-2,24)	0,666
Radioterapia prévia	46 (40,7%)	25 (36,2%)	0,75 (0,46-1,23)	0,250
ECOG				0,963
0	36 (31,6%)	23 (32,9%)		
1	65 (57,0%)	40 (57,1%)		
2	12 (10,5%)	7 (10,0%)		

Eventos combinados: insuficiência renal (AKIN \geq 1), choque séptico, arritmia cardíaca, acidente vascular cerebral, eventos tromboembólicos (TVP/TEP), infarto agudo do miocárdio, morte cardiovascular ou morte por todas as causas.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Com relação as variáveis laboratoriais (Tabela 16), houve uma maior chance de ocorrência de eventos combinados em pacientes portadores de

um maior valor de creatinina basal (grupo com eventos 0,94 mg/dL [0,80-1,15] *versus* grupo sem eventos 0,8 mg/dL [0,71-0,95]; HR 8,75 [3,04-25,22]; P < 0,001), ureia [grupo com eventos 33 mg/dL [30-42] *versus* 32mg/dL [25-39]; HR1,03 [1,01-1,05]; P = 0,008) e menor valor de HDL (grupo com eventos 45 mg/dL [34-53] *versus* 49 mg/dL [41 -62]; HR 0,98 [0,96-0,99]; P = 0,019).

Tabela 16 - Variáveis laboratoriais pré-operatórias de acordo com a ocorrência de eventos combinados

Variável	Eventos combinados		HR	P
	Não 114 (62%)	Sim 70 (38%)		
Hemoglobina (g/dL)	13 (12-14)	13 (11-14)	0,91 (0,80-1,04)	0,164
Hematócrito (%)	39 (36-42)	38 (35-41)	0,97 (0,93-1,01)	0,129
Leucócitos (mm ³)	6150 (4660-7690)	6520 (5033-8545)	1,07 (1,00-1,15)	0,053
Plaquetas (µL)	2,14 (1,69-2,66)	2,16 (1,80-2,50)	1,15 (0,83-1,59)	0,392
INR	1,02 (0,97-1,1)	1,06 (1-1,13)	2,73 (0,23-33,11)	0,430
Creatinina (mg/dL)	0,80 (0,71 - 0,95)	0,94 (0,80-1,15)	8,75 (3,04-25,22)	<0,001
Ureia (mg/dL)	32 (25 - 39)	33 (30-42)	1,03 (1,01-1,05)	0,008
Na (mmol/L)	140 (139 - 142)	140 (139-142)	0,99 (0,91-1,07)	0,761
K (mmol/L)	4 (4 - 5)	4 (4-5)	1,33 (0,74-2,41)	0,339
Colesterol Total (mg/dL)	171 (153 - 216)	169 (139 -193)	1,00 (0,99-1,00)	0,158
LDL (mg/dL)	102 (80 - 140)	98 (70-117)	1,00 (0,99-1,00)	0,355
HDL (mg/dL)	49 (41 - 62)	45 (34-53)	0,98 (0,96-0,99)	0,019
Triglicérides (mg/dL)	118 (87 - 168)	115 (90-185)	1,00 (1,00-1,01)	0,318
NT-proBNP (pg/mL)	93 (34 - 258)	106 (56-265)	1,00 (1,00-1,00)	0,611
Albumina (g/dL)	4 (4 - 5)	4 (4-4)	0,50 (0,24-1,02)	0,057
PCR (mg/dL)	4 (1 - 15)	3 (2-35)	1,00 (1,00-1,01)	0,324

Eventos combinados: insuficiência renal (AKIN \geq 1), choque séptico, arritmia cardíaca, acidente vascular cerebral, eventos tromboembólicos (TVP/TEP), infarto agudo do miocárdio, morte cardiovascular ou morte por todas as causas.

INR: *international normalized ratio*; Na: sódio; K: potássio; LDL: *low density lipoprotein*; HDL: *high density lipoprotein*; NTproBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; PCR: proteína C reativa.

Nos pacientes que evoluíram com eventos combinados notou-se que os valores de escore de cálcio coronariano não foram significativamente diferentes entre os grupos (grupo com eventos 101 [1-349] *versus* 32 [0-125] no grupo sem eventos; HR 1,00 [1,00-1,00]; P = 0,125). Entretanto, quando observada a extensão da doença coronariana, notou-se uma maior prevalência de eventos combinados nos pacientes triarteriais (grupo com eventos 31 [44,3%] *versus* grupo sem eventos 27 [23,7%]; HR 2,26 [1,24-4,11]; P = 0,008). Os pacientes com eventos combinados apresentaram maior incidência de MINS (grupo com eventos 52 [74,3%] *versus* grupo sem eventos 35 [30,7%]; HR 3,64 [2,13-6,23]; P < 0,001). Não houve diferenças quanto as variáveis ecocardiográficas avaliadas (Tabela 17).

Tabela 17 - Avaliação cardiovascular pré-operatória por meio de exames de imagem de acordo com a ocorrência de eventos combinados

Variável	Eventos combinados		HR	P
	Não 114 (62%)	Sim 70 (38%)		
Variáveis ecocardiográficas				
Átrio esquerdo (mm)	37 (33-40)	40 (37-43)	1,08 (1,00-1,18)	0,053
Septo (mm)	9 (8-10)	10 (9-11)	1,26 (0,99-1,61)	0,062
PP (mm)	9 (8-10)	10 (9-11)	1,40 (1,01-1,94)	0,045
Diâmetro diastólico VE (mm)	46 (43-50)	48 (45-52)	1,07 (1,00-1,14)	0,051
Diâmetro sistólico VE (mm)	30 (27-32)	30 (27-33)	1,07 (0,97-1,18)	0,182
FEVE (%)	64 (62-67)	65 (60-68)	0,97 (0,92-1,01)	0,130
Variáveis obtidas da angiotomografia de coronárias				
Escore Total de Agatston	32 (0-125)	101 (1-349)	1,000 (1,000-1,001)	0,153
ETA (classificação)				0,223
0	35 (30,7%)	16 (22,9%)		
1-100	46 (40,4%)	18 (25,7%)		
101-400	21 (18,4%)	21 (30,0%)		
401-1000	7 (6,1%)	6 (8,6%)		
>1000	5 (4,4%)	9 (12,9%)		
Número de regiões com lesão				0,003
Sem lesão	37 (32,5%)	17 (24,3%)	Referência	
Uniarterial	26 (22,8%)	6 (8,6%)	0,70 (0,28-1,78)	0,456
Biarterial	24 (21,1%)	16 (22,9%)	0,93 (0,47-1,84)	0,825
Três ou mais artérias	27 (23,7%)	31 (44,3%)	2,26 (1,24-4,11)	0,008
Lesão ≥ 50%*	22 (19,3%)	18 (25,7%)	1,15 (0,67-1,97)	0,616
RFFTC ≤ 0,75	10 (8,8%)	4 (5,7%)	0,75 (0,28-2,08)	0,758
MINS após cirurgia	35 (30,7%)	52 (74,3%)	3,64 (2,13-6,23)	<0,001

Eventos combinados: insuficiência renal (AKIN ≥ 1), choque séptico, arritmia cardíaca, acidente vascular cerebral, eventos tromboembólicos (TVP/TEP), infarto agudo do miocárdio, morte cardiovascular ou morte por todas as causas.

*Pelo menos um território com obstrução.

PP: parede posterior; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ETA: Escore Total de Agatston; METS: *metabolic equivalent score*; RFFTC: reserva de fluxo fracionada por tomografia computadorizada; MINS, injúria miocárdica; ACC/AHA: *American College of Cardiology/American Heart Association*.

A análise de ocorrência de eventos combinados com relação as variáveis intraoperatórias mostram que houve uma maior chance de eventos combinados em pacientes que apresentaram maior porcentual de tempo de hipotensão no intraoperatório, (grupo sem eventos 13% [6-23] *versus* 14% [8-24]; HR 8,04 [1,63-39,68]; P = 0,001), conforme Tabela 18.

Tabela 18 - Variáveis intraoperatórias de acordo com a ocorrência de eventos combinados

Variável	Eventos combinados		HR	P
	Não	Sim		
	114 (62%)	70 (38%)		
PAM mínima	51 (44-58)	52 (47-57)	1,00 (0,98-1,02)	0,912
Hipotensão durante a cirurgia (%)	13 (6-23)	14 (8-24)	8,04 (1,63-39,68)	0,010
Tempo de hipotensão (min)	55 (25-105)	63 (25-113)	1,003 (1,0002-1,006)	0,036
Tempo máximo hipotensão sustentada (min)	10 (5-15)	10 (0-15)	1,01 (1-1,02)	0,118

Eventos combinados: insuficiência renal (AKIN \geq 1), choque séptico, arritmia cardíaca, acidente vascular cerebral, eventos tromboembólicos (TVP/TEP), infarto agudo do miocárdio, morte cardiovascular ou morte por todas as causas.

O modelo de risco proporcional de Cox multivariado para eventos combinados mostra como variáveis significantes o número de regiões com lesão na angiotomografia, sendo que os pacientes com lesões em três ou mais artérias apresentaram HR de 2,10 [IC 95%1,11-3,96]; P = 0,022), maior porcentagem do tempo de hipotensão na cirurgia (HR 1,02 [IC 95% 1,00-1,04]; P = 0,019) e creatinina elevada pré-operatória (HR 4,71 [IC95%1,60-13,88]; P = 0,005), conforme Tabela 19.

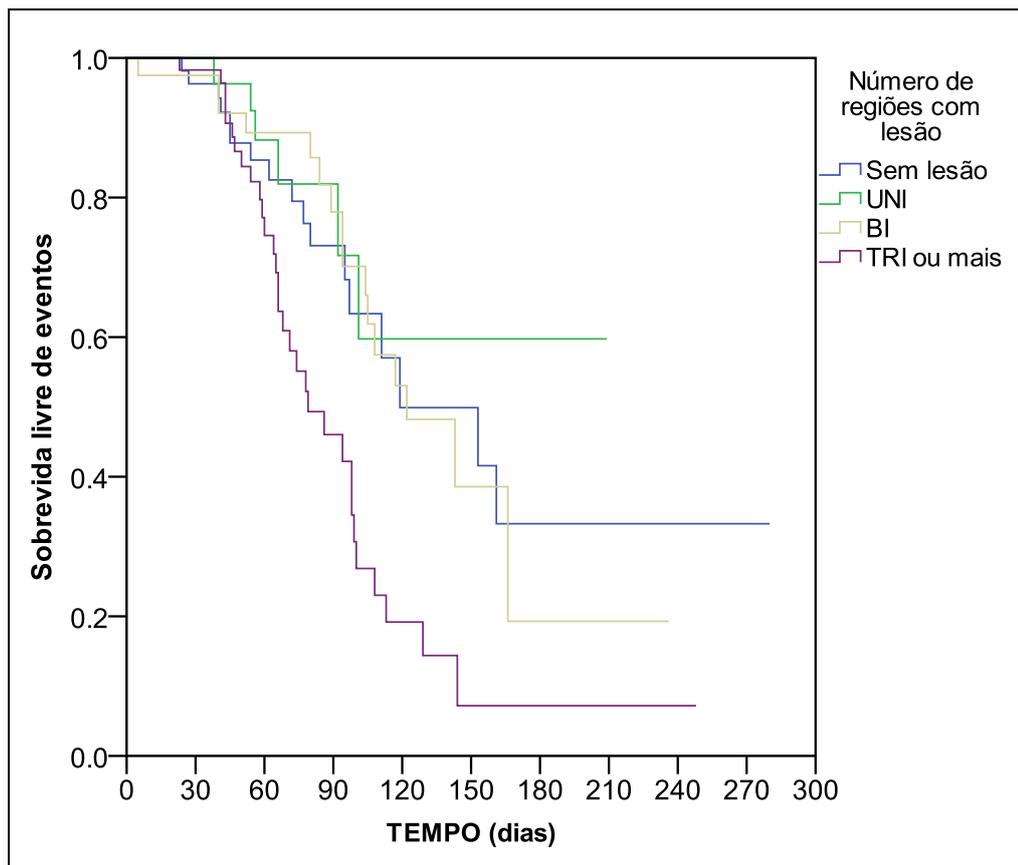
Tabela 19 - Modelo de riscos proporcionais de Cox para eventos combinados

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	HR	IC 95%	P
Número de regiões com lesão					0,011
Ausente	Referência				
Uniarterial	-0,52	0,51	0,59	0,22 1,61	0,307
Biarterial	-0,11	0,37	0,89	0,43 1,84	0,756
Três ou mais artérias	0,74	0,32	2,10	1,11 3,96	0,022
Hipotensão durante a cirurgia (%)	0,02	0,01	1,02	1,00 1,04	0,019
Creatinina (mg/dL) pré-cirurgia	1,55	0,55	4,71	1,60 13,88	0,005

Foram realizados os gráficos de sobrevida livre de eventos e constatou-se que há uma menor sobrevida conforme aumentam o número

de lesões na angiotomografia de coronárias, sendo mais baixa em pacientes com três ou mais vasos acometidos, conforme Gráfico 5.

Gráfico 5 - Sobrevida livre de eventos de acordo com o número de lesões na angiotomografia de coronárias



A avaliação da sobrevida livre de eventos com relação ao percentual de hipotensão no intraoperatório (Gráfico 6) nos mostra que houve uma redução de sobrevida em pacientes que foram submetidos a hipotensão por um período maior que 30% do tempo total de anestesia. O Gráfico 6, mostra uma menor sobrevida livre de eventos em pacientes com creatinina basal $\geq 1,3$ mg/dL.

Gráfico 6 - Sobrevida livre de eventos de acordo com o percentual de hipotensão no intraoperatório

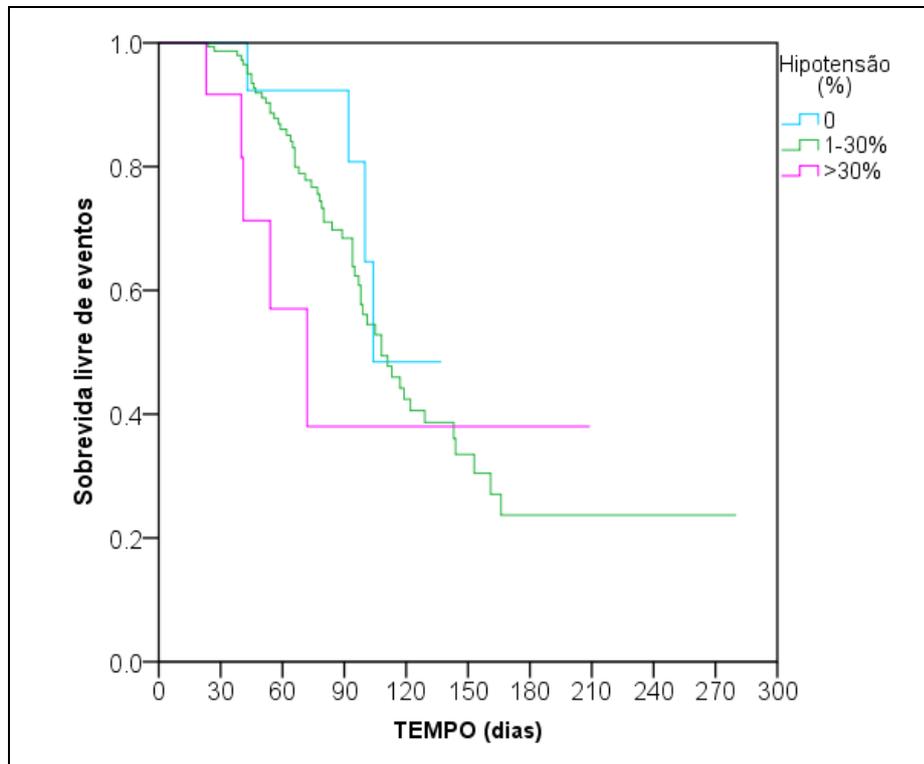
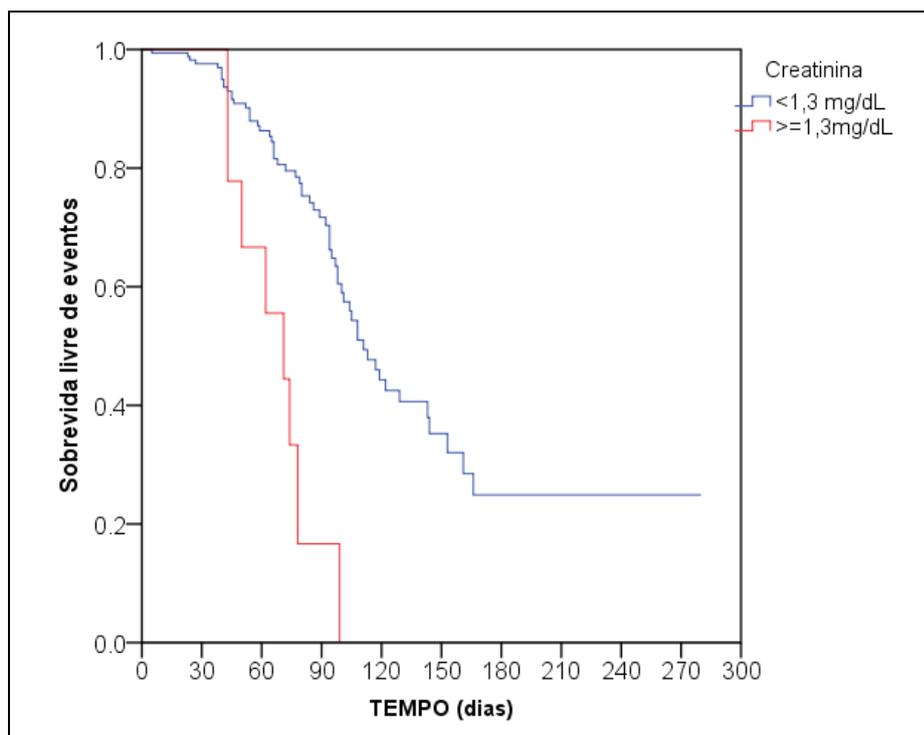


Gráfico 7 - Sobrevida livre de eventos de acordo com o valor da creatinina basal



5 DISCUSSÃO

Esse estudo demonstra que em pacientes com câncer submetidos a cirurgia não-cardíaca de alto risco, a angiotomografia de coronárias realizada no pré-operatório foi capaz de identificar com boa acurácia o subgrupo de pacientes que desenvolve injúria miocárdica e complicações clínicas graves no pós-operatório.

Os pacientes analisados apresentaram uma alta prevalência de injúria miocárdica e de complicações clínicas pós-operatórias, fato que confirma a denominação de pacientes de alto risco cirúrgico os pacientes oncológicos submetidos a cirurgias de grande porte^{6,7}. Há alguns anos, várias estratégias como a terapia hemodinâmica perioperatória têm sido propostas nos grupos de maior risco para prevenir desfechos ruins como morte, eventos cardiovasculares, insuficiência renal, choque séptico e tromboembolismo. Evitar esses desfechos no paciente com câncer é essencial, pois na presença destes, o retorno do paciente para seu tratamento oncológico fica consideravelmente prejudicado e por consequência há impacto considerável no prognóstico de sua doença.

A incidência de injúria miocárdica e de complicações clínicas pós-operatórias como insuficiência renal e choque séptico foi bastante elevada nos pacientes analisados, possivelmente pela gravidade dos pacientes do estudo, em acompanhamento em um hospital universitário de referência. Estudos prévios descrevem incidência menor^{56,79}.

O RCRI baixo pode ser explicado devido aos critérios de exclusão do estudo, pois não foram incluídos pacientes com creatinina maior que 2 mg/dL, como também foram excluídos pacientes com antecedentes conhecidos de cardiopatia como infarto miocárdico e insuficiência cardíaca. O RCRI na população estudada não foi capaz de discriminar pacientes de maior risco na presente amostra.

Avaliando os dados demográficos e relacionados a neoplasia, vê-se que a injúria miocárdica foi mais frequente em pacientes com idade mais elevada, do sexo masculino, com diagnóstico de neoplasia de esôfago e bexiga. Dados de intraoperatório evidenciaram que no grupo de pacientes com injúria, também houve maior necessidade de vasopressor, maior tempo de anestesia e maior necessidade de transfusão sanguínea. Assim, compreende-se que a injúria miocárdica ocorra como consequência de desequilíbrio oferta e consumo de oxigênio, inflamação sistêmica e disfunção endotelial. Fatores relacionados ao paciente, à neoplasia e ao procedimento anestésico-cirúrgico influenciam na sua ocorrência. Pacientes com injúria miocárdica também tiveram maior prevalência de complicações clínicas (IRA, morte, tempo de internação e taxa de reinternação), possivelmente como resultado da mesma fisiopatologia que culmina com a injúria miocárdica. Foram identificados como preditores de injúria miocárdica no pós-operatório de pacientes com câncer submetidos a cirurgia não-cardíaca de alto risco os seguintes: tumor de bexiga, tumor de esôfago, maior tempo de anestesia e escore de cálcio acima de 400 pela angiotomografia.

O modelo de riscos proporcionais de Cox para eventos combinados determinou como variáveis preditoras o número de regiões com lesão coronariana na angiotomografia, com aumento progressivo conforme o aumento do número de lesões, creatinina elevada no pré-operatória e duração prolongada de hipotensão intraoperatória.

Estes dados nos mostram que o tipo de neoplasia (na presente amostra bexiga e esôfago) já pode informar na avaliação pré-operatória que independentemente de outros fatores como escore de cálcio na angiotomografia ou o tempo de anestesia, trata-se de pacientes com risco elevado de ocorrência de injúria miocárdica.

A importância de identificar esse paciente se deve a maior chance de eventos combinados em pacientes que apresentam injúria miocárdica no pós-operatório, como demonstrado no presente estudo e como já bem documentado na literatura no estudo VISION^{47,79}, em que o pico de medida de TnT pós-operatório durante os primeiros 3 dias após a cirurgia foi significativamente associado à mortalidade em 30 dias.

Nos pacientes com os demais tipos de neoplasia avaliados neste estudo (retossigmoide, cólon, pulmão, estômago e ovário), o paciente pode ser considerado de maior risco se apresentar escore de cálcio > 400 e se for submetido a um tempo anestésico > 180 min, devendo ser monitorizado, submetido a estratégia de adequação hemodinâmica perioperatória e à dosagem de troponina no pós-operatório.

A angiotomografia forneceu informações relevantes para tomada de decisão. Os pacientes que apresentaram escore de cálcio mais elevado apresentaram maior incidência de injúria miocárdica. Já com relação ao número de vasos com lesão, é possível observar que houve uma maior chance de ocorrência de injúria miocárdica e de eventos combinados em portadores de maior número de lesões na angiotomografia de coronária, com aumento de chance quanto maior o número de vasos acometidos. Isso nos mostra que quanto maior a carga aterosclerótica total do paciente, maior a chance de ocorrência de eventos, independente do grau de obstrução e do RFF fornecidos pela angiotomografia.

Como limitações do estudo há o fato de ter sido realizado em um único centro, com um tempo curto de seguimento e em uma amostra específica de pacientes submetidos a cirurgias predominantemente abdominais. Outro ponto foi a não realização de provas funcionais para pesquisa de isquemia miocárdica. Porém, o estudo retrata a realidade do perfil de pacientes atendidos em um centro de referência no tratamento do câncer no Estado de São Paulo, o ICESP, com pacientes submetidos a cirurgias complexas.

6 CONCLUSÕES

Em uma coorte de 187 pacientes com câncer submetidos a cirurgia não-cardíaca de alto risco, a angiotomografia de coronárias foi capaz de identificar com alta acurácia o subgrupo de pacientes que desenvolveu injúria miocárdica. Também demonstrou ser capaz de prever o risco de complicações clínicas pós-operatórias.

Foram identificados como preditores de injúria miocárdica no pós-operatório de pacientes com câncer submetidos a cirurgia não-cardíaca de alto risco os seguintes: tumor de bexiga, tumor de esôfago, maior tempo de anestesia e escore de cálcio de Agatston acima de 400 pela angiotomografia.

Foram identificados como preditores de eventos combinados no pós-operatório de pacientes com câncer submetidos a cirurgia não-cardíaca de alto risco os seguintes: hipotensão intraoperatória, creatinina elevada pré-operatória e número de artérias com lesão na angiotomografia.

Nessa população, o escore de risco pré-operatório RCRI não foi capaz de prever complicações pós-operatórias.

A injúria miocárdica foi associada a maior risco de complicações clínicas pós-operatórias.

Assim, a angiotomografia de coronárias deve ser incorporada aos protocolos de avaliação de risco no pré-operatório de cirurgia oncológica de alto risco, visando identificar os pacientes que possivelmente se beneficiarão de estratégias específicas para prevenir complicações, além de promover alocação adequada de recursos.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do uso da angiotomografia de coronárias como método de estratificação de risco cardiovascular pré operatório em pacientes oncológicos submetidos a cirurgia de grande porte.

Pesquisador: Cristina Salvadori Bittar

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 65089817.0.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.082.706

Apresentação do Projeto:

Projeto que visa avaliar a angiotomografia de coronárias como método de estratificação de risco cardiovascular pré operatório em pacientes oncológicos submetidos a cirurgia de grande porte.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a capacidade do exame de angiotomografia de coronárias em prever a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores no pósoperatório inicial (primeiras 48 horas) e tardio (30 dias) em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas de grande porte .

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem riscos e benefícios adicionais

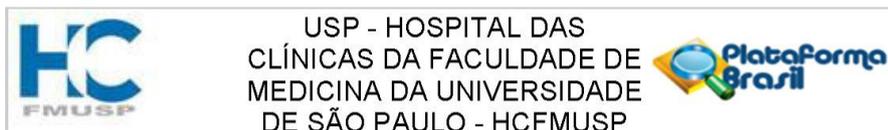
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda ao projeto, em resposta a pendência em que foi solicitado retirar o InCor como co-participante das informações básicas da Plataforma Brasil, para que o projeto não fosse novamente replicado a este CEP para novo parecer, o que foi realizado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

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



Continuação do Parecer: 4.082.706

Recomendações:

Aprovar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1501010_E2.pdf	27/05/2020 10:49:47		Aceito
Outros	Resposta_Pendencia_Cristina_Bittar.pdf	27/05/2020 10:49:09	Natassja Huemer	Aceito
Outros	MEMO_resposta_pendencia_03032020.pdf	03/03/2020 13:12:33	Natassja Huemer	Aceito
Outros	coparticipante_INCOR_Ludhmila.pdf	03/03/2020 13:12:07	Natassja Huemer	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	MEMO_Cristina_Bittar.pdf	22/01/2020 15:41:07	Cristina Salvadori Bittar	Aceito
Cronograma	cronograma_Cristina_Bittar.pdf	22/01/2020 15:40:51	Cristina Salvadori Bittar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_ultima_versao.docx	20/06/2017 09:22:36	Cristina Salvadori Bittar	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Atualizado.doc	20/06/2017 08:59:33	Cristina Salvadori Bittar	Aceito
Outros	Participantes.pdf	25/05/2017 16:59:41	Cristina Salvadori Bittar	Aceito
Outros	Projeto_Tematico.pdf	22/02/2017 15:13:13	Cristina Salvadori Bittar	Aceito
Outros	FAPESPTematico.pdf	22/02/2017 15:11:23	Cristina Salvadori Bittar	Aceito
Outros	Aprovacao_ICESP.pdf	22/02/2017 15:09:12	Cristina Salvadori Bittar	Aceito
Outros	ANEXO_II_2.pdf	22/02/2017 15:02:07	Cristina Salvadori Bittar	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto2.pdf	22/02/2017 15:01:49	Cristina Salvadori Bittar	Aceito

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



Continuação do Parecer: 4.082.706

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 10 de Junho de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

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

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

<p>INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO Octavio Frias de Oliveira Secretaria de Estado da Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo</p>	1
---	---

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

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

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F

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

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA. **A angiogramografia de artérias coronárias na estratificação do risco cardiovascular em pacientes com câncer submetidos à cirurgia de alto risco.**

PESQUISADOR: Ludhmila Abrahão Hajjar/ Cristina Salvadori Bittar.....

CARGO/FUNÇÃO: Médico..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 103034/ 112018

UNIDADE DO HCFMUSP: ICESP.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	x	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

4. DURAÇÃO DA PESQUISA:30 dias.....

1 – Este estudo tem como objetivo avaliar do risco de complicações cardiovasculares (como por exemplo: infarto, angina, insuficiência cardíaca) em pacientes que serão submetidos a cirurgia de câncer de grande porte e verificar se o exame de angiogramografia de coronárias pode ajudar a avaliar o risco cardíaco dos pacientes.

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo.

2 – Serão realizadas coletas de sangue como rotina de avaliação pré e pós-operatória por punção periférica da veia do antebraço. Riscos associados com a coleta de sangue incluem: dor, hematoma, outro desconforto no local de coleta. Cuidados serão tomados para minimizar estes riscos.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

2

**Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,****Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

3- Para realização da angiogramografia de coronária é utilizado raiosX (radiação ionizante) para a geração de imagens, semelhante às radiografias. No caso da Tomografia Computadorizada, as doses de radiação são muito baixas.

4- Será utilizado contraste endovenoso a ser injetado em acesso por punção periférica do antebraço. O uso de meios de contraste é considerado um procedimento seguro e suas reações adversas são raras. Classificam-se em leves (náuseas, vômitos), moderadas (edema facial e bronco-espasmo, entre outras) ou graves (insuficiência renal ou respiratória, inclusive com risco de vida). As reações adversas graves são extremamente incomuns com incidências que variam de 1 para 100.000 a 1 para 400.000 exames contrastados realizados.

5- Se necessário será utilizada medicação para diminuição dos batimentos cardíacos para que a imagem do exame seja de melhor qualidade. A medicação pode ser via oral, como comprimido (atenolol, propranolol) ou via endovenosa (metoprolol). Nitratos de ação rápida (mais comumente o dinitrato de isossorbida na dose de 2,5 mg via sublingual) serão administrados imediatamente antes do início do exame, desde que a pressão sistólica do paciente seja maior que >110 mmHg. A medicação sempre será administrada sob supervisão médica. Como efeitos colaterais podem ocorrer bradicardia ou hipotensão que serão prontamente atendidas. Contraindicações ao uso de nitratos e betabloqueadores serão revisadas antes da administração (alergia ou intolerância grave conhecida, estenose aórtica grave, hipotensão preexistente).

6 – Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que a angiogramografia de coronárias possa ajudar na melhor avaliação cardiovascular dos pacientes a serem submetidos a cirurgias oncológicas. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são: Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar e Dra Cristina Salvadori Bittar que podem ser encontradas no endereço: ICESP Av. Dr Arnaldo, 251, Telefone(s) 3893-3267/ 3893-3299, ou emails: ludhmila.hajjar@icesp.org.br e cristina.bittar@hc.fm.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Av. Dr Arnaldo, 251 - 21º andar – tel: 3893-4401, e-mail: cep_fm@usp.br.

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição; 09 – Direito de

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

3

Octavio Frias de Oliveira
 Secretaria de Estado da Saúde,
 Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo.

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

 Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

 Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

 Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

8 REFERÊNCIAS

1. Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(2):115-24.
2. Sahai SK, Zalpour A, Rozner MA. Preoperative evaluation of the oncology patient. *Med Clin North Am*. 2010;94(2):403-19.
3. Sheth T, Chan M, Butler C, Chow B, Tandon V, Nagele P, Mitha A, Mrkobrada M, Szczeklik W, Faridah Y, Biccard B, Stewart LK, Heels-Ansdell D, Devereaux PJ; Coronary Computed Tomographic Angiography and Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1907.
4. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271-89.

5. Sullivan R, Alatisse OI, Anderson BO, Audisio R, Autier P, Aggarwal A, Balch C, Brennan MF, Dare A, D'Cruz A, Eggermont AM, Fleming K, Gueye SM, Hagander L, Herrera CA, Holmer H, Ilbawi AM, Jarnheimer A, Ji JF, Kingham TP, Liberman J, Leather AJ, Meara JG, Mukhopadhyay S, Murthy SS, Omar S, Parham GP, Pramesh CS, Riviello R, Rodin D, Santini L, Shrikhande SV, Shrimme M, Thomas R, Tsunoda AT, van de Velde C, Veronesi U, Vijaykumar DK, Watters D, Wang S, Wu YL, Zeiton M, Purushotham A. Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. *Lancet Oncol.* 2015;16(11):1193-224.
6. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet.* 2012 Sep 22;380(9847):1059-65.
7. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care.* 2006;10(3):R81.

8. Masoudkibir F, Sarrafzadegan N, Gotay C, Ignaszewski A, Krahn AD, Davis MK, Franco C, Mani A. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention. *Atherosclerosis*. 2017;263:343-51.
9. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera DN. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(24):2215-45.
10. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, Grocott MP, Ahern A, Griggs K, Scott R, Hinds C, Rowan K; OPTIMISE Study Group. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014;311(21):2181-90.
11. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, Lei X, Durand JB, Daher IN. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol*. 2012;35(7):443-50.

12. Mohanty BD, Mohanty S, Hussain Y, Padmaraju C, Aggarwal S, Gospin R, Yu AF. Management of ischemic coronary disease in patients receiving chemotherapy: an uncharted clinical challenge. *Future Cardiol.* 2017;13(3):247-57.
13. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):309-25.
14. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, Skopicki H, Lenihan DJ, Gheorghiade M, Lyon AR, Butler J. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002661.
15. Douce DR, Holmes CE, Cushman M, MacLean CD, Ades S, Zakai NA. Risk factors for cancer-associated venous thromboembolism: The venous thromboembolism prevention in the ambulatory cancer clinic (VTE-PACC) study. *J Thromb Haemost.* 2019;17(12):2152-9.
16. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ.* 2005;173(6):627-34.

17. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat AH, Dellinger EP, Herbosa T, Joseph S, Kibatala PL, Lapitan MC, Merry AF, Moorthy K, Reznick RK, Taylor B, Gawande AA; Safe Surgery Saves Lives Study Group. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*. 2009;360(5):491-9.
18. Szczeklik W, Devereaux PJ. Troponin T level and mortality risk after noncardiac surgery: practical implications of the VISION study. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(10):499-503.
19. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431.
20. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, Burke DS, O'Malley TA, Goroll AH, Caplan CH, Nolan J, Carabello B, Slater EE. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 1977;297(16):845-50.

21. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-9.
22. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Fornari LS, Pinho C, Feitosa ACR, Polanczyk CA, Rochitte CE, Jardim C, Vieira CLZ, Nakamura DYM, Iezzi D, Schreen D, Adam EL, D'Amico EA, Lima EQ, Burdmann EA, Mateo EIP, Braga FGM, Machado FS, Paula FJ, Carmo GALD, Feitosa-Filho GS, Prado GF, Lopes HF, Fernandes JRC, Lima JJG, Sacilotto L, Drager LF, Vacanti LJ, Rohde LEP, Prada LFL, Gowdak LHW, Vieira MLC, Monachini MC, Macatrão-Costa MF, Paixão MR, Oliveira MT Junior, Cury P, Villaça PR, Farsky PS, Siciliano RF, Heinisch RH, Souza R, Gualandro SFM, Accorsi TAD, Mathias W Júnior. 3rd Guideline for Perioperative Cardiovascular Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3 Supl 1):1-104.
23. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery: a review. *JAMA*. 2020;324(3):279-90.

24. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmiecik TE, Ko CY, Cohen ME. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;217(5):833-42.e1-3.
25. Dakik HA, Chehab O, Eldirani M, Sbeity E, Karam C, Abou Hassan O, Msheik M, Hassan H, Msheik A, Kaspar C, Makki M, Tamim H. A New Index for Pre-Operative Cardiovascular Evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3067-78.
26. de Keijzer IN, Scheeren TWL. Perioperative hemodynamic monitoring: an overview of current methods. *Anesthesiol Clin*. 2021;39(3):441-56.
27. Barnett S, Moonesinghe SR. Clinical risk scores to guide perioperative management. *Postgrad Med J*. 2011;87(1030):535-41.
28. Shah KB, Kleinman BS, Rao TL, Jacobs HK, Mestan K, Schaafsma M. Angina and other risk factors in patients with cardiac diseases undergoing noncardiac operations. *Anesth Analg*. 1990;70(3):240-7.
29. Ministério da Saúde. Sistema de Informações hospitalares [internet]. 2020 [acesso em: 2021 ago. 29]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/catalogo/sihsus.htm>.
30. Gualandro DM, Calderaro D, Yu PC, Caramelli B. Acute myocardial infarction after noncardiac surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):1060-7.

31. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2409-17.
32. Priebe HJ. Perioperative myocardial infarction--aetiology and prevention. *Br J Anaesth*. 2005;95(1):3-19.
33. Martin D, Mantziari S, Demartines N, Hübner M. Defining Major Surgery: A Delphi Consensus Among European Surgical Association (ESA) Members. *World J Surg*. 2020;44(7):2211-9.
34. Patel AY, Eagle KA, Vaishnava P. Cardiac risk of noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(19):2140-8.
35. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2795-804.

36. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O'Gara PT, Sabatine MS, Smith PK, Smith SC Jr. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2016;134(10):e123-55.

37. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60.
38. Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, Lennon RJ, Thomsen KM, Wood DL, Zijlstra F, Frye RL, Holmes DR Jr. Perioperative Cardiovascular Risk of Prior Coronary Stent Implantation Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1038-49.
39. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, Hlatky MA, Hodgson JM, Lauer MS, Miller JM, Morin RL, Mukherjee D, Poon M, Rubin GD, Schwartz RS. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2663-99.

40. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2324-36.
41. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(21):1724-32.
42. Blaha MJ, Budoff MJ, Tota-Maharaj R, Dardari ZA, Wong ND, Kronmal RA, Eng J, Post WS, Blumenthal RS, Nasir K. Improving the CAC Score by Addition of Regional Measures of Calcium Distribution: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(12):1407-16.
43. Nasir K, Clouse M. Role of nonenhanced multidetector CT coronary artery calcium testing in asymptomatic and symptomatic individuals. *Radiology.* 2012;264(3):637-49.

44. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32.
45. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Schumacher SP, van Diemen PA, Leipsic JA, Knuuti J, Underwood SR, van de Ven PM, van Rossum AC, Taylor CA, Knaapen P. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(2):161-73.
46. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2233-41.
47. Sheth T, Butler C, Chow B, Chan MT, Mitha A, Nagele P, Tandon V, Stewart L, Graham M, Choi GY, Kisten T, Woodard PK, Crean A, Abdul Aziz YF, Karthikeyan G, Chow CK, Szczeklik W, Markobrada M, Mastracci T, Devereaux PJ; CTA VISION Investigators. The coronary CT angiography vision protocol: a prospective observational imaging cohort study in patients undergoing non-cardiac surgery. *BMJ Open.* 2012;2(4):e001474.

48. Shaw LJ, Blankstein R, Bax JJ, Ferencik M, Bittencourt MS, Min JK, Berman DS, Leipsic J, Villines TC, Dey D, Al'Aref S, Williams MC, Lin F, Baskaran L, Litt H, Litmanovich D, Cury R, Gianni U, van den Hoogen I, R van Rosendael A, Budoff M, Chang HJ, E Hecht H, Feuchtner G, Ahmadi A, Ghoshajra BB, Newby D, Chandrashekar YS, Narula J. Society of Cardiovascular Computed Tomography / North American Society of Cardiovascular Imaging - Expert Consensus Document on Coronary CT Imaging of Atherosclerotic Plaque. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2021;15(2):93-109.
49. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Kluin J, Weustink AC, Pugliese F, Vourvouri E, Cademartiri F, Bogers AJ, Krestin GP, de Feyter PJ. Pre-operative computed tomography coronary angiography to detect significant coronary artery disease in patients referred for cardiac valve surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1658-65.
50. van Waes JA, van Klei WA, Wijeyesundera DN, van Wolfswinkel L, Lindsay TF, Beattie WS. Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology.* 2016;124(1):35-44.
51. Koshy AN, Ha FJ, Gow PJ, Han HC, Amirul-Islam FM, Lim HS, Teh AW, Farouque O. Computed tomographic coronary angiography in risk stratification prior to non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(17):1335-42.

52. Reed GW, Horr S, Young L, Clevenger J, Malik U, Ellis SG, Lincoff AM, Nissen SE, Menon V. Associations Between Cardiac Troponin, Mechanism of Myocardial Injury, and Long-Term Mortality After Noncardiac Vascular Surgery. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e005672.
53. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, Graham M, Tandon V, Styles K, Bessissow A, Sessler DI, Bryson G, Devereaux PJ. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):17-32.
54. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;138(20):e618-e651.
55. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014;120(3):564-78.

56. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Szgary L, Marbot S, Lampart A, Espinola J, Kindler C, Hammerer A, Seeberger E, Strebel I, Wildi K, Twerenbold R, du Fay de Lavallaz J, Steiner L, Gurke L, Breidhardt T, Rentsch K, Buser A, Gualandro DM, Osswald S, Mueller C; BASEL-PMI Investigators. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*. 2018;137(12):1221-32.
57. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, Kurz A. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2017;126(1):47-65.
58. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, Bertran S, Leone M, Pastene B, Piriou V, Molliex S, Albanese J, Julia JM, Tavernier B, Imhoff E, Bazin JE, Constantin JM, Pereira B, Jaber S; INPRESS Study Group. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(14):1346-57.

59. Marcucci M, Painter TW, Conen D, Leslie K, Lomivorotov VV, Sessler D, Chan MTV, Borges FK, Martínez Zapata MJ, Wang CY, Xavier D, Ofori SN, Landoni G, Efremov S, Kleinlugtenbelt YV, Szczeklik W, Schmartz D, Garg AX, Short TG, Wittmann M, Meyhoff CS, Amir M, Torres D, Patel A, Duceppe E, Ruetzler K, Parlow JL, Tandon V, Wang MK, Fleischmann E, Polanczyk CA, Jayaram R, Astrakov SV, Rao M, VanHelder T, Wu WKK, Cheong CC, Ayad S, Abubakirov M, Kirov M, Bhatt K, de Nadal M, Likhvantsev V, Iglesias PP, Aguado HJ, McGillion M, Lamy A, Whitlock RP, Roshanov P, Stillo D, Copland I, Vincent J, Balasubramanian K, Bangdiwala SI, Biccard B, Kurz A, Srinathan S, Petit S, Eikelboom J, Richards T, Gross PL, Alfonsi P, Guyatt G, Belley-Cote E, Spence J, McIntyre W, Yusuf S, Devereaux PJ. Rationale and design of the PeriOperative ISchemic Evaluation-3 (POISE-3): a randomized controlled trial evaluating tranexamic acid and a strategy to minimize hypotension in noncardiac surgery. *Trials*. 2022;23(1):101.
60. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Der Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-71.

61. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
62. Friendlander AH, Ettinger RL. Karnofsky performance status scale. *Spec Care Dentist*. 2009;29(4):147-8.
63. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
64. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
65. Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS, Rodrigues ACT, Almeida ALC, Assunção BMBL, Gripp EA, Guimarães Filho FV, Abensur H, Castillo JMD, Miglioranza MH, Vieira MLC, Barros MVL, Nunes MDCP, Otto MEB, Hortegal RA, Barretto RBM, Campos TH, Siqueira VN, Morhy SS. Position Statement on Indications of Echocardiography in Adults - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):135-81.

66. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, de Albuquerque AS, Rochitte CE, Nomura CH, Azevedo CF, Jasinowodolinski D, Tassi EM, Medeiros Fde M, Kay FU, Junqueira FP, Azevedo GS, Monte GU, Pinto IM, Gottlieb I, Andrade J, Lima JA, Parga Filho JR, Kelendjian J, Fernandes JL, Iquizli L, Correia LC, Quaglia LA, Gonçalves LF, Ávila LF, Zapparoli M, Hadlich M, Nacif MS, Barbosa Mde M, Minami MH, Bittencourt MS, Siqueira MH, Silva MC, Lopes MM, Marques MD, Vieira ML, Coelho Filho OR, Schwartzman PR, Santos RD, Cury RC, Loureiro R, Cury RC, Sasdelli Neto R, Macedo R, Cerci RJ, de Faria Filho RA, Cardoso S, Naves T, Magalhães TA, Senra T, Burgos UM, Moreira Vde M, Ishikawa WY; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
67. Morais TC, Assunção-Jr AN, Dantas Júnior RN, Silva CFGD, Paula CB, Torres RA, Magalhães TA, Nomura CH, Ávila LFR, Parga Filho JR. Diagnostic Performance of a Machine Learning-Based CT-Derived FFR in Detecting Flow-Limiting Stenosis. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1091-8.

68. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK, Marwan M, Naoum C, Norgaard BL, Rubinshtein R, Schoenhagen P, Villines T, Leipsic J. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10(6):435-49.
69. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem.* 2010;56(2):254-61.
70. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):257-60.
71. Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(6):1370-6.
72. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.

-
73. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
74. Fu DG. Cardiac arrhythmias: diagnosis, symptoms, and treatments. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(2):291-6.
75. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
76. Olaf M, Cooney R. Deep venous thrombosis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):743-70.

77. Rali PM, Criner GJ. Submassive pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):588-98.
78. Roth S, Buse GL, Puelacher C, Gualandro D, Mueller C. Association between Preoperative Systemic Inflammation and Major Adverse Cardiovascular Events after Noncardiac Surgery: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Anesthesia and Analgesia.* 2021;132(5S_Suppl):850-1.
79. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccard BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkobrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearse RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwer M, Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2012;307(21):2295-304.