

## Marcadores de Perfusão Tecidual como Preditores de Desfechos Adversos em Pacientes com Disfunção Ventricular Esquerda Submetidos à Revascularização Miocárdica (Bypass Coronário)

*Markers of Tissue Perfusion as Predictors of Adverse Outcomes in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery*

Thiana Yamaguti,<sup>1</sup> José Otavio Costa Auler Junior,<sup>1</sup>  Luís Alberto Oliveira Dallan,<sup>1</sup> Filomena Regina Barbosa Gomes Galas,<sup>1</sup> Ligia Cristina Câmara Cunha,<sup>1</sup> Marilde de Albuquerque Piccioni<sup>1</sup>

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca podem estar expostos à hipoperfusão tecidual e metabolismo anaeróbico.

**Objetivo:** Verificar se os biomarcadores de hipoperfusão tecidual têm valor preditivo para permanência prolongada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em pacientes com disfunção ventricular esquerda submetidos à cirurgia de bypass da artéria coronária.

**Métodos:** Após aprovação pelo comitê de ética institucional e assinatura do termo de consentimento, 87 pacientes com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção <50%) submetidos à cirurgia de bypass coronário foram incluídos. Biomarcadores hemodinâmicos e metabólicos foram coletados em cinco momentos: após anestesia, ao final da cirurgia, na admissão na UTI, e a seis e 12 horas depois. Uma análise de variância para medidas repetidas seguida de um teste post-hoc de Bonferroni foi usado para variáveis contínuas repetidas (variáveis metabólicas e hemodinâmicas) para determinar diferenças entre os dois grupos ao longo do estudo. O nível de significância adotado foi de 5%.

**Resultados:** Trinta e oito pacientes (43,7%) que apresentaram desfechos adversos eram mais velhos, apresentaram um Euroscore mais alto ( $p < 0,001$ ), e gradiente venoarterial de  $\text{CO}_2$  ( $\Delta\text{PCO}_2$ ) elevado, analisados 12 horas após a admissão na UTI ( $p < 0,01$ ), enquanto uma concentração de lactato arterial aumentada seis horas após a cirurgia foi um fator preditivo negativo ( $p < 0,01$ ).

**Conclusões:** EuroSCORE, lactato arterial seis horas após a cirurgia,  $\Delta\text{PCO}_2$  12 horas após a cirurgia e QRe são preditores independentes de desfechos adversos em pacientes com disfunção ventricular esquerda após cirurgia cardíaca.

**Palavras-chave:** Cirurgia Torácica; Disfunção Ventricular Esquerda; Biomarcadores.

### Abstract

**Background:** Cardiac surgery patients may be exposed to tissue hypoperfusion and anaerobic metabolism.

**Objective:** To verify whether the biomarkers of tissue hypoperfusion have predictive value for prolonged intensive care unit (ICU) stay in patients with left ventricular dysfunction who underwent coronary artery bypass surgery.

**Methods:** After approval by the institution's Ethics Committee and the signing of informed consent, 87 patients with left ventricular dysfunction (ejection fraction < 50%) undergoing coronary artery bypass surgery were enrolled. Hemodynamic and metabolic biomarkers were collected at five time points: after anesthesia, at the end of the surgery, at ICU admission, and at six and twelve hours after. An analysis of variance for repeated measures followed by a Bonferroni post hoc test was used for repeated, continuous variables (hemodynamic and metabolic variables) to determine differences between the two groups over the course of the study period. The level of statistical significance adopted was 5%.

**Results:** Thirty-eight patients (43.7%) who presented adverse outcomes were older, higher Euro score ( $p < 0.001$ ), and elevated  $\Delta\text{pCO}_2$  as analyzed 12 hours after ICU admission ( $p < 0.01$ ), while increased arterial lactate concentration at 6 hours postoperatively was found to be a negative predictive factor ( $p < 0.01$ ).

**Correspondência:** José Otavio Costa Auler Junior •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: auler.junior@hc.fm.usp.br

Artigo recebido em 12/05/2023, revisado em 27/09/2023, aceito em 14/11/2023

Editor responsável pela revisão: Alexandre Colafranceschi

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20230247>

**Conclusions:** Euro SCORE, six-hour postoperative arterial lactate, 12-hour postoperative  $\Delta\text{PCO}_2$ , and eRQ are independent predictors of adverse outcomes in patients with left ventricular dysfunction after cardiac surgery.

**Keywords:** Thoracic Surgery; Left Ventricular Dysfunction; Biomarkers.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

## Introdução

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca podem ser expostos à hipoperfusão tecidual e ao metabolismo anaeróbico.<sup>1</sup> Os fatores envolvidos na hipoxemia celular são hemodiluição, baixo débito cardíaco, e reações inflamatórias após o *bypass* cardiopulmonar (BCP).<sup>2-4</sup> Os biomarcadores de hipoperfusão tecidual, tais como níveis de lactato, gradiente venoarterial de  $\text{CO}_2$  ( $\Delta\text{PCO}_2$ ), quociente respiratório estimado (QRe), e saturação venosa central de oxigênio (SvO<sub>2</sub>), são aumentados por um débito cardíaco baixo.<sup>3,5-8</sup> Os níveis de lactato durante estados de choque estão elevados devido à hipóxia tecidual, metabolismo aumentado da glicose, e *clearance* de lactato reduzido.<sup>1</sup> O  $\Delta\text{PCO}_2$  aumenta com o baixo débito cardíaco ou perfusão inadequada da microcirculação, que significa estagnação do fluxo sanguíneo no compartimento venoso.<sup>6</sup> Ainda, o QRe ( $\Delta\text{PCO}_2$  corrigido pela diferença entre o teor de oxigênio arterial e venoso) mostrou melhor sensibilidade para a detecção do metabolismo anaeróbico em comparação ao  $\Delta\text{PCO}_2$ .<sup>7</sup>

Contudo, a hipoperfusão tecidual poderia estar mascarada pela resposta inflamatória e pelo estado de vasodilatação após o *bypass*.<sup>8-11</sup> Pacientes com disfunção ventricular esquerda submetidos à cirurgia cardíaca são mais propensos a apresentar síndrome de baixo débito cardíaco associada com uma resposta inflamatória sistêmica.<sup>12</sup> A situação resulta em uma permanência prolongada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e maiores taxas de mortalidade em comparação a pacientes com função ventricular normal.<sup>13</sup> A detecção precoce da hipoperfusão tecidual pode prever desfechos adversos nesse grupo de pacientes que contribuem à internação prolongada na UTI e alta mortalidade. Otimizar o perfil hemodinâmico com base em certos valores de índice cardíaco e no fornecimento de oxigênio às células é a principal regra no manejo pós-operatório. A associação entre a medida do débito cardíaco e biomarcadores da perfusão tecidual pode definir o suporte com drogas vasoativas e ajuste de volume. A pergunta abordada neste estudo é se os biomarcadores de hipoperfusão tecidual têm um valor preditivo para permanência prolongada na UTI em pacientes com disfunção ventricular submetidos a *bypass* de artéria coronária.

## Métodos

Este é um estudo observacional prospectivo conduzido há mais de dois anos no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento, e o comitê de ética local aprovou o estudo (CAPESQ n. 0517/04).

## Pacientes

Este foi um estudo observacional prospectivo do tipo coorte conduzido durante 24 meses consecutivos. Durante esse

período, 183 pacientes com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção < 50%) foram submetidos ao *bypass* coronário e 110 pacientes foram elegíveis para o estudo. Vinte e três pacientes foram excluídos. A Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) foi medida antes da cirurgia usando ecocardiografia bidimensional. Os critérios de exclusão foram insuficiência renal (*clearance* de creatinina menor que 40 mL/min/m<sup>2</sup>), disfunção hepática, doenças endócrinas, doença pulmonar, diabetes mellitus não controlada, história de febre ou infecção na semana anterior à cirurgia, e anemia prévia (hemoglobina  $\leq$  10,0 g/dL).

## Anestesia, cirurgia e manejo do BCP

A anestesia foi induzida com fentanil 3-5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , midazolam 0,05 mg/kg, etomidato 0,2-0,3 mg/kg, relaxamento muscular, e fentanil e sedoflurano para manutenção. O monitoramento padrão para cirurgia cardíaca foi usado, e um cateter foi introduzido na artéria pulmonar para monitoramento hemodinâmico. Uma dose inicial de 500UI de heparina foi administrada para anticoagulação, e o tempo de coagulação ativado foi fixado a 480 segundos. Ao final do BCP, a ação da heparina foi neutralizada pelo cloreto de protamina, na proporção 1:1 da dose de ataque, independentemente da dosagem total de heparina. O fluxo sanguíneo durante o BCP foi estabelecido entre 2,0 e 2,4 mL/m<sup>2</sup> ou de acordo com a pressão arterial média mantida a aproximadamente 60mm Hg. Um oxigenador de membrana foi usado em todos os pacientes, e cardioplegia sanguínea fria intermitente (a cada 10 minutos, anterógrada) foi usada para proteção do miocárdio. Durante o BCP, a temperatura central foi mantida a 32-34°C, e os níveis de hematócrito foram entre 22% e 25%.

## Coleta de dados e definições

Os dados demográficos, clínicos e operatórios registrados foram idade (anos), sexo, peso (Kg), Área da Superfície Corporal (ASC, m<sup>2</sup>) Euro SCORE,<sup>14,15</sup> FEVE pré-operatório (%), angina instável prévia, balão intra-aórtico prévio, duração do BCP (minutos), e duração da anestesia (minutos). Parâmetros hemodinâmicos e metabólicos foram obtidos em cinco momentos: após a indução anestésica (INICIAL), no final da cirurgia (FINAL), na admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI-1), seis horas após a admissão na UTI (UTI-6), e 12 horas após a admissão na UTI (UTI-12). O débito cardíaco foi adquirido pela técnica de hemodiluição, e amostras de sangue misto e arterial foram colhidas simultaneamente e analisadas (ABL 750; Radiometer, Copenhagen, Dinamarca) para a determinação das seguintes variáveis: tensão arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), tensão arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), tensão de oxigênio no sangue misto (PvO<sub>2</sub>), tensão de dióxido de carbono no sangue misto (PvCO<sub>2</sub>), saturação arterial de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) e saturação de oxigênio no sangue venoso misto (SvO<sub>2</sub>). A concentração de hemoglobina (Hb)

também foi medida. A concentração de oxigênio arterial ( $O_{2a}$ ), a concentração de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) no sangue venoso misto ( $CO_{2v}$ ), a diferença arteriovenosa de oxigênio ( $_{av}O_2$ ), a oferta de oxigênio ( $OO_2$ ), o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) e a taxa de extração de oxigênio ( $TEO_2$ ) foram calculadas utilizando-se fórmulas. A diferença venoarterial de  $CO_2$  ( $\Delta CO_2$ ) e o Quociente Respiratório Estimado (QRe) foram calculados pela fórmula:  $\Delta PCO_2 = PvCO_2 - PaCO_2$  e  $ERQ = \Delta PCO_2 / C_{av}O_2$ .

Após a cirurgia, os pacientes foram admitidos na UTI pós-cirúrgica. Os desfechos em termos de tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência hospitalar e na UTI, desfechos clínicos na UTI, e mortalidade hospitalar foram registrados.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a evolução clínica: grupo com desfecho negativo (óbito dentro de 30 dias após a cirurgia ou tempo de permanência na UTI superior a quatro dias) e grupo com desfecho positivo (tempo de permanência na UTI igual ou inferior a quatro dias) e alta hospitalar.

Complicações no pós-operatório foram definidas como: tempo de ventilação mecânica maior que 48 horas ou reintubação por qualquer motivo, complicações neurológicas caracterizadas por disfunção cognitiva aguda, isquemia cerebral documentada por tomografia computadorizada 48 horas após cirurgia cardíaca, insuficiência renal aguda definida por um aumento de 50% no valor anterior de creatinina sérica ou terapia renal substitutiva, e infecção, tais como pneumonia, mediastinite, infecção relacionada ao cateter ou bacteremia. Débito cardíaco baixo foi definido como necessidade de suporte inotrópico por mais de 24 horas ou um índice cardíaco menor que  $2,2L/min/m^2$ ; embora um tratamento inotrópico tenha sido utilizado, não houve arritmias que necessitassem de intervenção farmacológica ou cardioversão elétrica.

### Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como média  $\pm$  desvio padrão (DP) e aqueles sem distribuição normal foram descritas usando medianas e intervalos interquartil (IIQs).

O teste t não pareado ou o teste de Mann-Whitney foi usado para os dados contínuos conforme apropriado. As variáveis categóricas foram apresentadas como proporções e comparadas pelo teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Uma análise de variância para medidas repetidas, seguida de um teste post-hoc de Bonferroni, foi usada para variáveis contínuas repetidas (variáveis hemodinâmicas e metabólicas) para determinar diferenças entre os dois grupos ao longo do estudo. Um modelo de regressão logística multivariada foi realizado pelo método *backwards* para identificar os fatores de risco independentes para permanência prolongada na UTI. Resultados de regressão logística são apresentados como razão de chance (odds ratio – OR) ajustada e intervalos de confiança de 95%. Curvas Características de Operação do Receptor (curvas ROC) foram construídas para identificar os pontos de corte ótimos associados com o desfecho. O ponto de corte ótimo

foi definido como o valor associado com a soma mais alta da especificidade e sensibilidade. A área sob a curva ROC foi determinada e comparada. O programa GraphPrism (versão 5.0 GraphPad software, San Diego, CA, EUA) e o programa SPSS versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) foram usados para as análises, e o nível de significância aplicado foi  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Dados clínicos e demográficos

Um total de 87 pacientes com idade entre 35 e 83 anos foram incluídos no estudo. Trinta e oito (43,7%) pacientes apresentaram desfechos adversos, e 49 pacientes (56,3%) apresentaram evolução normal (Tabela 1). Pacientes com desfechos negativos eram mais velhos e apresentaram menores peso corporal e ASC em comparação aos pacientes com desfechos positivos. Pacientes com desfechos negativos apresentaram valores mais altos de EUROSCORE (mediana 6, IIQ 5-8) que aqueles com desfechos positivos (mediana 3, IIQ 3-5). As outras variáveis pré-operatórias e dados cirúrgicos não foram diferentes entre os grupos. O grupo que apresentou desfechos adversos apresentou um número significativo de complicações no pós-operatório (Tabela 1).

Variáveis hemodinâmicas e metabólicas medidas nos cinco momentos pré-estabelecidos foram comparadas entre ambos os grupos até a sexta hora de coleta (lactato) e a décima segunda hora de coleta de amostra (gradiente de  $CO_2$ ) (Tabela 2).

### Quociente respiratório estimado e $\Delta pCO_2$

Pacientes com complicações clínicas apresentaram valores de QRe significativamente mais altos 12 horas após a admissão na UTI. Resultados similares foram observados para  $\Delta CO_2$ , que também foram mais altos no tempo UTI-12 naquele grupo. (Tabela 2).

### Lactato

Valores de lactato arterial não foram diferentes entre os grupos em nenhum dos tempos avaliados exceto às seis horas após a admissão na UTI (UTI-6), quando pacientes com piores desfechos apresentaram níveis significativamente mais altos desse biomarcador (Tabela 2).

*Excesso de base,  $SvO_2$ ,  $_{av}O_2$ ,  $OO_2$ ,  $VO_2$ ,  $TEO_2$  e índice cardíaco* Esses parâmetros não foram diferentes entre os grupos em nenhum dos tempos avaliados (Tabela 2).

### Modelo multivariado para identificar determinantes independentes de permanência prolongada na UTI

As variáveis identificadas como significativamente diferentes entre os grupos (EuroSCORE, peso corporal, UTI-12 QRe, UTI-12  $\Delta PCO_2$  e lactate em UTI-6) foram incluídos neste modelo para identificar determinantes independentes de permanência prolongada na UTI. As idades dos pacientes foram distribuídas em cinco grupos para análises:  $\leq 50$  anos, 51 a 60 anos, 61 a 70 anos, 71 a 80 anos, e  $\geq 81$  anos.

**Tabela 1 – Dados demográficos, pré-operatórios, cirúrgicos, e pós-operatórios dos pacientes com evolução clínica complicada ou não complicada**

Parâmetros	Evolução complicada (n= 49)	Evolução não complicada (n= 38)	P
<b>Demográficos</b>			
Idade (anos)	59,7 ± 9,4	66,3 ± 10	0,002*
Peso (Kg)	74 (65,5-80)	65 (60-73,5)	0,005*
ASC (m <sup>2</sup> )	1,81 ± 0,17	1,71 ± 0,16	0,006*
Sexo feminino	12 (24,5%)	15 (39,5%)	0,13
<b>Pré-operatório</b>			
EuroSCORE	3 (3-5)	6 (5-8)	<0,001*
FEVE (%)	40 (35-45,3)	42,5 (34,9-48)	0,40
BIA	3 (6,1%)	4 (10,5%)	0,71
<b>Cirúrgicos</b>			
Duração da cirurgia (min)	280 (240-340)	312 (245-374)	0,24
Duração da anestesia (min)	390 (320-430)	400 (334-480)	0,38
Tempo de BCP (min)	95 (75-118)	90 (69-140)	0,77
<b>Pós-operatório</b>			
Permanência na UTI (dias)	3 (2-4)	9 (6-20)	<0,001*
Permanência no hospital (dias)	9 (7-13)	23 (14-29,5)	<0,001*
Complicações respiratórias	21 (42,8%)	29 (76,3%)	0,002*
Complicações neurológicas	0 (0%)	8 (21%)	0,002*
Complicações renais	1 (2%)	18 (47,4%)	<0,001*
Infecção	15 (30,6%)	28 (73,7%)	<0,001*
Síndrome de baixo débito cardíaco	8 (16,3%)	34 (89,5%)	<0,001*
Arritmias	8 (16,3%)	25 (65,8%)	<0,001*

\* Diferença estatisticamente significativa; dados apresentados como média ± desvio padrão, medianas (intervalo interquartil) ou valores absolutos (%); ASC: área de superfície corporal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BIA: uso prévio de Balão Intra-aórtico; BCP: Bypass Cardiopulmonar.

No primeiro modelo de análise, “ $\Delta\text{PCO}_2$  em UTI012” foi excluída porque existe uma relação matemática entre  $\Delta\text{PCO}_2$  e QRe que poderia resultar em colinearidade e uma modificação dos resultados. Uma análise de regressão logística por *stepwise* mostrou que Euro SCORE, e medidas de lactato nos tempos UTI-12 e UTI-6 foram independentemente associados com uma evolução complicada no pós-operatório (Tabela 3).

No segundo modelo de análise, “ $\Delta\text{PCO}_2$  no tempo UTI-12” foi incluído, e o “QRe no UTI-12” excluído. Resultados similares foram observados para Euro SCORE, lactato em UTI-6 e  $\Delta\text{PCO}_2$  em UTI-12, que foram independentemente associados com uma evolução complicada (Tabela 4).

### Curvas ROC

Os valores ótimos para os pontos de corte de Euro SCORE, “ $\Delta\text{PCO}_2$  no tempo UTI-12”, “QRe no UTI-12,” e “lactato no UTI-6” para identificar pacientes com desfechos complicados no pós-operatório foram definidos pela análise das curvas ROC (Tabela 5). As áreas sob as curvas ROC das variáveis não foram significativamente diferentes.

Um EuroSCORE  $\geq 5$  foi preditor de uma pior evolução com uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 65%. Um QRe  $\geq 1,65$  mmHg/mL/dL 12 horas após a admissão na UTI foi preditor de um desfecho complicado, com uma sensibilidade de 54% e uma especificidade de 78%. Uma  $\Delta\text{PCO}_2 \geq 69$  mmHg no tempo UTI-12 foi preditor de uma evolução complicada, com uma sensibilidade de 62% e uma especificidade de 80%, e lactato no tempo UTI-6  $\geq 4$  mmol/L foi preditor de complicações, com uma sensibilidade de 49% e uma especificidade de 84% (Tabela 5).

### Discussão

O objetivo do presente estudo foi avaliar se marcadores perioperatórios de hipoperfusão tecidual são preditores de desfechos adversos no período pós-operatório em pacientes com disfunção ventricular esquerda submetidos à cirurgia de *bypass* coronário. Os principais resultados indicaram que o EuroSCORE, o lactato arterial seis horas após o procedimento QRe e  $\Delta\text{pCO}_2$  são preditores independentes de uma permanência prolongada na UTI.

Pacientes com disfunção ventricular esquerda submetidos à cirurgia de *bypass* coronário geralmente apresentam taxas

**Tabela 2 – Variáveis metabólicas e hemodinâmicas dos pacientes de acordo com a evolução clínica no pós-operatório (média ± desvio padrão)**

Parâmetro	Desfecho	Time				
		INICIAL	FINAL	UTI-1	UTI-6	UTI-12
QRe	Não complicado	1,35±0,58	1,82±0,68	1,69±0,69	1,51±0,84	1,41±0,67
	Complicado	1,36±0,65	1,91±0,90	1,70±0,97	1,59±0,61	1,86±0,82*
ΔpCO <sub>2</sub> (mmHg)	Não complicado	6,11±2,98	5,81±1,81	6,20±2,26	6,30±3,11	5,55±2,86
	Complicado	6,01±2,62	5,51±2,40	6,45±3,60	6,76±2,78	7,75±3,10**
Lactato (mmol/L)	Não complicado	1,57±0,58	3,77±1,82	3,86±2,19	2,63±1,45	2,04±0,83
	Complicado	1,67±0,73	4,96±3,21	5,17±3,54	4,26±2,63**	3,05±2,31
BE	Não complicado	-0,49±1,90	-4,45±2,49	-4,74±3,22	-4,09±2,97	-3,44±2,43
	Complicado	-0,69±2,99	-5,17±3,00	-5,40±3,47	-5,20±4,15	-3,82±3,61
SvO <sub>2</sub> (%)	Não complicado	74,58±7,50	77,29±4,59	73,68±6,41	65,92±7,09	68,44±6,69
	Complicado	73,32±8,87	77,87±6,77	72,05±8,44	66,19±8,21	67,19±7,51
a-vO <sub>2</sub> (mL/dL)	Não complicado	4,56±1,26	3,30±0,69	3,80±0,95	4,34±0,89	4,01±1,08
	Complicado	4,72±1,75	3,01±0,75	3,92±0,99	4,44±1,17	4,38±1,09
OO <sub>2</sub> (mL/min)	Não complicado	485,0±212,0	813,0±297,8	566,0±241,7	788,8±252,8	869,4±291,3
	Complicado	467,2±186,5	727,7±163,5	625,3±294,5	763,5±282,3	744,3±197,9
VO <sub>2</sub> (mL/min)	Não complicado	125,7±59,25	194,8±73,13	146,9±64,98	243,4±74,63	253,8±80,55
	Complicado	131,3±67,88	164,1±40,31	161,7±84,34	234,2±73,49	228,0±47,24
TEO <sub>2</sub> (%)	Não complicado	26,44±7,30	24,69±5,92	26,05±6,37	31,80±6,56	30,37±6,74
	Complicado	28,07±8,06	23,18±5,76	27,94±7,96	32,08±8,17	32,07±7,09
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	Não complicado	2,40±0,68	3,52±1,04	3,06±0,78	3,21±0,77	3,62±0,91
	Complicado	2,34±0,73	3,31±0,61	3,03±0,88	3,16±1,01	3,17±0,71

\*p<0,05 entre grupos; \*\*p<0.01 between groups. *INITIAL*: após indução anestésica; *FINAL*: final da cirurgia, *UTI-1*: admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI); *UTI-6*: seis horas após a admissão na UTI; *UTI-12*: 12 horas após a admissão na UTI (*UTI-12*); *QRe*: quociente respiratório estimado; *ΔPCO<sub>2</sub>*: gradiente venoarterial de dióxido de carbono; *SvO<sub>2</sub>*: saturação venosa central de oxigênio; *a-vO<sub>2</sub>*: diferença arteriovenosa de oxigênio; *OO<sub>2</sub>*: oferta de oxigênio; *VO<sub>2</sub>*: consumo de oxigênio (*VO<sub>2</sub>*); *TEO<sub>2</sub>*: taxa de extração de oxigênio; *IC*: índice cardíaco.

mais altas de complicações,<sup>13</sup> como observado em nosso estudo, resultando em uma permanência prolongada na UTI. A predição precoce de uma evolução complicada no pós-operatório pode requerer atenção especial para minimizar complicações.

Em nossos dados, foi possível identificar que alguns biomarcadores da perfusão tecidual foram diferentes na primeira hora e às 12 horas no grupo de pacientes que apresentaram uma evolução favorável. Nossos dados sugerem que um QRe 12 horas após a cirurgia é um marcador confiável de distúrbios de oxigênio no tecido relacionados a complicações. O QR tem sido estudado em diferentes situações clínicas para indicar hipóxia tecidual e metabolismo anaeróbico.<sup>5,7,16-18</sup> Contudo, seu papel como um marcador de desfecho ainda não está bem definido. Mekontso-Dessap et al.<sup>5</sup> estudaram pacientes críticos e sugeriram que o QRe maior que 1,4 mmHg/mL/dL estima uma menor sobrevida global em um mês.<sup>5</sup> Lundin et al.<sup>16</sup> mostraram que, 24 horas após uma parada cardíaca, os níveis de QR forma independentemente associados com mortalidade na UTI mas não com o desfecho neurológico três meses depois. Por outro lado, ΔpCO<sub>2</sub> associou-se com uma taxa mais baixa de mortalidade na UTI e um pior desfecho neurológico. Entre ScvO<sub>2</sub> e ΔpCO<sub>2</sub>, somente ΔpCO<sub>2</sub> foi capaz de prever um pior desfecho.<sup>16</sup>

O presente estudo avaliou o valor preditivo do QRe em pacientes de cirurgia cardíaca de alto risco. Nossos

resultados sugerem que um QRe maior que 1,65 mmHg/mL/dL poderia prever complicações no pós-operatório, com uma sensibilidade de 54% e uma especificidade de 78% quando analisado 12 horas após admissão na UTI.

Um QR alto está relacionado com metabolismo anaeróbico quando a OO<sub>2</sub> é inadequada para atender a demanda de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>). A resposta fisiológica à OO<sub>2</sub> diminui nos tecidos e leva a um aumento na TEO<sub>2</sub> do sangue capilar para manter a produção de adenosina trifosfato (ATP) e a demanda de energia celular. Contudo, com reduções críticas na OO<sub>2</sub>, aumentos compensatórios na TEO<sub>2</sub> pode não ser suficiente para fornecer o oxigênio necessário para manter o metabolismo aeróbico. Nesse contexto, reduções no VO<sub>2</sub> celular causam a produção anaeróbica de CO<sub>2</sub>. Essa complexa equação entre o fornecimento e a demanda de oxigênio explica o aumento no (VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>) quando a OO<sub>2</sub> cai para níveis críticos.<sup>17</sup>

A ΔpCO<sub>2</sub> elevada analisada 12 horas após a admissão na UTI e a alta concentração de lactato arterial seis horas após a cirurgia também se associaram com piores desfechos. Os valores de outros marcadores de perfusão – BE, SvO<sub>2</sub>, a-vO<sub>2</sub>, OO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub>, TEO<sub>2</sub> e índice cardíaco não foram diferentes.

O mecanismo fisiológico da elevação na diferença venoarterial de CO<sub>2</sub> (ΔPCO<sub>2</sub>) para estar mais relacionado com situações de baixo fluxo sanguíneo do que com hipóxia tecidual e produção anaeróbica de CO<sub>2</sub>. Vallet et al.<sup>19</sup>



**Tabela 3 – Regressão logística na predição de uma evolução clínica complicada após a cirurgia de bypass coronário em pacientes com disfunção ventricular esquerda –primeiro modelo: sem o gradiente venoarterial de dióxido de carbono ( $\Delta\text{PCO}_2$ ), medido 12 horas após a admissão da unidade de terapia intensiva**

Variável	Regressão logística univariada			Regressão logística multivariada		
	Odds ratio	IC95%	p univariado	Odds ratio	IC95%	p multivariado
Grupo etário (10 anos)	1,77	0,67 a 4,69	0,249	-	-	-
Peso (kg)	0,95	0,88 a 1,01	0,124	-	-	-
EuroSCORE	2,25	1,35 a 3,77	0,002	2,50	1,58 a 3,97	<0,001
Lactato UTI-6 (mmol/l)	1,68	1,10 a 2,56	0,017	1,81	1,16 a 2,83	0,009
QRe UTI-12 (mmHg/mL/dL)	4,11	1,26 a 13,34	0,019	3,21	1,16 a 8,86	0,024

Grupo etário: cada 10 anos acima dos 50 anos de idade; UTI-6: seis horas após a admissão na unidade de terapia intensiva; QRe: quociente respiratório estimado; UTI-12: 12 horas após a admissão na unidade de terapia intensiva; IC: intervalo de confiança.

**Tabela 4 – Regressão logística na predição de uma evolução clínica complicada após a cirurgia de bypass coronário em pacientes com disfunção ventricular esquerda (segundo modelo – sem quociente respiratório em T4)**

Variáveis	Regressão logística univariada			Regressão logística multivariada		
	Odds ratio	IC95%	p univariado	Odds ratio	IC95%	p multivariado
Grupo etário (10 anos)	2,13	0,75 a 6,05	0,154	-	-	-
Peso (kg)	0,94	0,88 a 1,01	0,114	-	-	-
EuroSCORE	2,19	1,32 a 3,63	0,002	2,51	1,58 a 3,97	<0,001
Lactato UTI-6 (mmol/l)	1,61	1,07 a 2,43	0,022	1,68	1,10 a 2,56	0,016
$\Delta\text{PCO}_2$ UTI-12 (mmHg)	1,47	1,10 a 1,95	0,009	1,33	1,05 a 1,68	0,015

Grupo etário: cada 10 anos acima dos 50 anos de idade; UTI-6: seis horas após a admissão na unidade de terapia intensiva; QRe: quociente respiratório estimado; UTI-12: 12 horas após a admissão na unidade de terapia intensiva;  $\Delta\text{PCO}_2$ : gradiente venoarterial de dióxido de carbono; IC: intervalo de confiança.

demonstraram, em um modelo experimental de hipóxia isquêmica e hipóxia que a diminuição da  $\text{OO}_2$  pela redução do fluxo sanguíneo resultou em um aumento no  $\Delta\text{PCO}_2$ , ao passo que diminuindo-se a  $\text{OO}_2$  pela redução da oxigenação sanguínea não afetou o  $\Delta\text{PCO}_2$ .<sup>19</sup> O fenômeno de estagnação de  $\text{CO}_2$  pode explicar a ampliação da  $\Delta\text{PCO}_2$  em situações de baixo fluxo sanguíneo. O tempo de trânsito do fluxo sanguíneo ficou mais lento, resultando em um maior incremento de  $\text{CO}_2$  por unidade de sangue percorrendo os microvasos eferentes e gerando hiper carbina venosa.<sup>20</sup>

Um alto valor da diferença venoarterial de  $\text{pCO}_2$  tem sido relacionado a um desfecho desfavorável em diferentes cenários clínicos.<sup>9,21</sup> Na cirurgia cardíaca, Cavaliere et al.<sup>9</sup> observaram uma associação entre  $\Delta\text{PCO}_2$  elevada e complicações pós-operatórias. Dificuldade no desmame do BCP também foi relacionada a valores elevados de  $\Delta\text{PCO}_2$ , como demonstrado por Denault et al.<sup>22</sup> De acordo com nossos resultados, um  $\Delta\text{PCO}_2$  maior que 6,9 mmHg correlaciona-se com um desfecho pós-operatório negativo. Curvas ROC apresentaram 62% de sensibilidade e 80%

de especificidade na análise da  $\Delta\text{PCO}_2$  12 horas após a admissão na UTI.

Um dado interessante é que valores iniciais de  $\Delta\text{PCO}_2$  QRe na admissão na UTI e seis horas depois não foram associados com desfechos em nossos pacientes. Esses achados sugerem que os valores iniciais dos parâmetros de perfusão tecidual não tiveram a mesma capacidade preditiva dos valores posteriores quando associados à evolução clínica. A inflamação nesses pacientes, que foi mais pronunciada nas primeiras horas após o BCP, resultou em maior fluxo sanguíneo e poderia explicar por que o QRe apresentou maior relação com a  $\Delta\text{PCO}_2$  que o lactato arterial. Essa elevação no QRe pode ser explicada pela equação matemática incluindo  $\Delta\text{PCO}_2$  do oque com hipóxia tecidual e metabolismo anaeróbico.

Níveis elevados de lactato plasmático também foram correlacionados com uma permanência prolongada na UTI em nosso estudo. A hiperlactatemia é um marcador bem reconhecido de insuficiência circulatória, e seus valores foram

**Tabela 5 – Áreas sob Curvas Características de Operação do Receptor (curvas ROC) para prever uma evolução clínica complicada após a cirurgia de bypass coronário em pacientes com disfunção ventricular esquerda**

Parâmetro	Área	IC95%	p	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
EURO SCORE	0,76	0,66 a 0,86	<0,0001	5	78	65
Lactato UTI-6 (mmol/l)	0,67	0,55 a 0,80	0,0033	4	49	84
QRe UTI-12 (mmHg/mL/dL)	0,68	0,57 a 0,80	0,0010	1,65	54	78
$\Delta$ PCO <sub>2</sub> UTI-12 (mmHg)	0,72	0,60 a 0,83	<0,0001	6,9	62	80

UTI-6: seis horas após a admissão na unidade de terapia intensiva; QRe: quociente respiratório estimado; UTI-12: 12 horas após a admissão na unidade de terapia intensiva;  $\Delta$ PCO<sub>2</sub>: gradiente venoarterial de dióxido de carbono; IC: intervalo de confiança.

associados com aumento na mortalidade em várias situações clínicas.<sup>3,8,23,24</sup> Durante a cirurgia cardíaca com BCP, uma alta concentração de lactato está frequentemente (10 a 20%) associada à morbidade e à mortalidade pós-operatória.<sup>3,25</sup> As causas de hiperlactatemia durante e após a cirurgia cardíaca permanecem controversas. A maioria dos autores atribuem esse achado à hipóxia tecidual (hiperlactatemia tipo A). No entanto, a hiperlactatemia tipo B, que ocorrem em pacientes sem hipóxia tecidual, pode ocasionalmente ser vista após o BCP.<sup>3,26,27</sup> Neste estudo, a concentração de lactato arterial aumentou após a cirurgia e permaneceu elevada até a admissão na UTI, quando diminuiu progressivamente. Os níveis de lactato seis horas após a cirurgia foram significativamente mais altos no grupo com tempo na UTI prolongado. Essa diferença não foi mantida, sugerindo que a elevação no lactato se relacionou à hipoperfusão tecidual intraoperatória, que contribuiu para um curso desfavorável na nossa população. De acordo com nossos resultados, uma concentração de lactato arterial  $\geq 4$  mmol/L no tempo UTI-6 foi preditor de um desfecho complicado com uma sensibilidade de 49% e uma especificidade de 84%. Essa ausência de sensibilidade foi identificada em um estudo prévio<sup>28</sup> e sugere que níveis iniciais de lactato não podem prever certos eventos adversos pós-operatórios.

Pacientes com desfechos desfavoráveis também apresentaram um EuroSCORE mais alto. A correlação entre o EuroSCORE e a evolução complicada na UTI foi descrita,<sup>15,29</sup> o que enfatiza a importância do EuroSCORE como um parâmetro de rastreamento para prever o tempo de permanência da UTI.

Como demonstrado em estudos anteriores,<sup>30,31</sup> parâmetros derivados de oxigênio apresentam baixa correlação com metabolismo anaeróbico e, portanto, não podem ser usados como indicadores prognósticos em nossa população específica. A interpretação para um baixo VO<sub>2</sub> é difícil; ele pode estar relacionado à hipóxia tecidual ou a uma demanda reduzida de O<sub>2</sub> sem hipóxia sistêmica ou a uma baixa temperatura. Valores baixos de SvO<sub>2</sub> podem estar associados com hipóxia tecidual global, com uma diminuição aguda na OO<sub>2</sub>, ou com condições aeróbicas se mecanismos compensatórios da extração de O<sub>2</sub> forem inadequadas. Por outro lado, valores

médios ou mesmo altos de SvO<sub>2</sub> podem estar associados à hipóxia tecidual profunda relacionada a uma deficiente extração de oxigênio ou baixo metabolismo causado por anestesia profunda e hipotermia. Um desequilíbrio de temperatura em diferentes compartimentos do corpo devido a um reaquecimento não uniforme após o bypass<sup>32</sup> pode às vezes explicar nos valores iniciais altos de SvO<sub>2</sub>. Conclusões similares podem ser tiradas para O<sub>2</sub>ER e  $C_{a-v}O_2$ . De fato, não encontramos diferenças significativas entre SvO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>ER, e  $C_{a-v}O_2$ .

#### Limitações do estudo

As limitações de nosso estudo devem ser mencionadas. Os fatores de confusão podem haver influenciado os resultados obtidos; por exemplo, o estado inflamatório que causa elevação anormal no débito cardíaco e otimização hemodinâmica inadequada. Níveis elevados de QRe,  $\Delta$ PCO<sub>2</sub>, lactato, e EuroSCORE no pós-operatório foram significativamente correlacionados com uma evolução complicada após a cirurgia. Contudo, não podemos concluir se essa elevação nesses parâmetros de hipoperfusão foi relacionada com uma otimização insuficiente com drogas vasoativas ou à refratariedade ao tratamento. Assim, a otimização da perfusão tecidual em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca deveria ser estudada usando valores ótimos de QRe,  $\Delta$ PCO<sub>2</sub>, e lactato como alvos.

#### Conclusão

Nossos achados mostraram que EuroSCORE, lactato arterial seis horas após a cirurgia,  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> 12 horas após a cirurgia, e QRe são preditores independentes de eventos adversos em pacientes com disfunção ventricular esquerda após a cirurgia cardíaca. O poder preditivo desses parâmetros de hipoperfusão independe de fatores pré-operatórios representados pelo EuroSCORE. Não houve superioridade de nenhum biomarcador identificado como um preditor independente.

#### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Galas FRBG, Piccioni MA; Obtenção de dados: Yamaguti T, Dallan LAO;

Redação do manuscrito: Yamaguti T, Piccioni MA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Auler Junior JOC, Cunha LCC.

#### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

#### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Referências

1. Bakker J. Lactate Levels and Hemodynamic Coherence in Acute Circulatory Failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016;30(4):523-30. doi: 10.1016/j.bpa.2016.11.001.
2. Miao Q, Wu DJ, Chen X, Xu M, Sun L, Guo Z, et al. Target Blood Pressure Management During Cardiopulmonary Bypass Improves Lactate Levels after Cardiac Surgery: a Randomized Controlled Trial. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):309. doi: 10.1186/s12871-021-01537-w.
3. Andersen LW, Holmberg MJ, Doherty M, Khabbaz K, Lerner A, Berg KM, et al. Postoperative Lactate Levels and Hospital Length of Stay after Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(6):1454-60. doi: 10.1053/j.jvca.2015.06.007.
4. Soliman R, Saad D, Abukhudair W, Abdeldayem S. The Neurocognitive Outcomes of Hemodilution in Adult Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting using Cardiopulmonary Bypass. *Ann Card Anaesth.* 2022;25(2):133-40. doi: 10.4103/aca.aca\_206\_20.
5. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C, et al. Combination of Venous-to-Arterial PCO<sub>2</sub> Difference with Arteriovenous O<sub>2</sub> Content Difference to Detect Anaerobic Metabolism in Patients. *Intensive Care Med.* 2002;28(3):272-7. doi: 10.1007/s00134-002-1215-8.
6. Morel J, Grand N, Axiotis G, Bouchet JB, Faure M, Auboyer C, et al. High Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Gradient is not Predictive of Worst Outcome after an Elective Cardiac Surgery: a Retrospective Cohort Study. *J Clin Monit Comput.* 2016;30(6):783-9. doi: 10.1007/s10877-016-9855-3.
7. Mesquida J, Saludes P, Pérez-Madrugal A, Proença L, Cortes E, Enseñat L, et al. Respiratory Quotient Estimations as Additional Prognostic Tools in Early Septic Shock. *J Clin Monit Comput.* 2018;32(6):1065-72. doi: 10.1007/s10877-018-0113-8.
8. Silbert BI, Litton E, Ho KM. Central Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Gradient as a Marker of Occult Tissue Hypoperfusion after Major Surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(5):628-34. doi: 10.1177/0310057X1504300512.
9. Cavaliere F, Martinelli L, Guarneri S, Varano C, Rossi M, Schiavello R. Arterial-Venous PCO<sub>2</sub> Gradient in Early Postoperative Hours Following Myocardial Revascularization. *J Cardiovasc Surg.* 1996;37(5):499-503.
10. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic Syndrome Following Cardiothoracic Surgery-Review of Pathophysiology and Update of Treatment Options. *Crit Care.* 2020;24(1):36. doi: 10.1186/s13054-020-2743-8.
11. Hessel EA 2nd. What's New in Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(8):2296-326. doi: 10.1053/j.jvca.2019.01.039.
12. Datt V, Wadhwa R, Sharma V, Virmani S, Minhas HS, Malik S. Vasoplegic Syndrome after Cardiovascular Surgery: a Review of Pathophysiology and Outcome-Oriented Therapeutic Management. *J Card Surg.* 2021;36(10):3749-60. doi: 10.1111/jocs.15805.
13. Patra C, Gatti PC, Panigrahi A. Morbidity after Cardiac Surgery Under Cardiopulmonary Bypass and Associated Factors: a Retrospective Observational Study. *Indian Heart J.* 2019;71(4):350-5. doi: 10.1016/j.ihj.2019.07.004.
14. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
15. Guillet L, Moury PH, Bedague D, Durand M, Martin C, Payen JF, et al. Comparison of the Additive, Logistic European System for Cardiac Operative Risk (Euroscore) with the Euroscore 2 to Predict Mortality in High-Risk Cardiac Surgery. *Ann Card Anaesth.* 2020;23(3):277-82. doi: 10.4103/aca.ACA\_209\_18.
16. Lundin A, Dell'anna AM, Peluso L, Nobile L, Annoni F, Creteur J, et al. Venous-to-Arterial CO<sub>2</sub> Difference and Respiratory Quotient after Cardiac Arrest: an Observational Cohort Study. *J Crit Care.* 2021;62:131-7. doi: 10.1016/j.jccr.2020.12.002.
17. Cohen IL, Sheikh FM, Perkins RJ, Feustel PJ, Foster ED. Effect of Hemorrhagic Shock and Reperfusion on the Respiratory Quotient in Swine. *Crit Care Med.* 1995;23(3):545-52. doi: 10.1097/00003246-199503000-00021.
18. Taurá P, Martínez-Palli G, Martínez-Ocon J, Beltran J, Sanchez-Etayo G, Balust J, et al. Hyperlactatemia in Patients with Non-Acetaminophen-Related Acute Liver Failure. *World J Gastroenterol.* 2006;12(12):1949-53. doi: 10.3748/wjg.v12.i12.1949.
19. Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M. Resuscitation of Patients with Septic Shock: Please "Mind the Gap"! *Intensive Care Med.* 2013;39(9):1653-5. doi: 10.1007/s00134-013-2998-5.
20. Moussa MD, Durand A, Leroy G, Vincent L, Lamer A, Gantois G, et al. Central Venous-to-Arterial PCO<sub>2</sub> Difference, Arteriovenous Oxygen Content and Outcome after Adult Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: a Prospective Observational Study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(4):279-89. doi: 10.1097/EJA.0000000000000949.
21. Piot J, Hébrard A, Durand M, Payen JF, Albaladejo P. An Elevated Respiratory Quotient Predicts Complications after Cardiac Surgery Under Extracorporeal Circulation: an Observational Pilot Study. *J Clin Monit Comput.* 2019;33(1):145-53. doi: 10.1007/s10877-018-0137-0.
22. Denault A, Bélisle S, Babin D, Hardy JF. Difficult Separation from Cardiopulmonary Bypass And Deltapco2. *Can J Anaesth.* 2001;48(2):196-9. doi: 10.1007/BF03019735.
23. Govender P, Tosh W, Burt C, Falter F. Evaluation of Increase in Intraoperative Lactate Level as a Predictor of Outcome in Adults after Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(4):877-84. doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.039.
24. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of Lactate Monitoring in Critically Ill Patients. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):12. doi: 10.1186/2110-5820-3-12.



25. Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol.* 2017;49(1):7-15.
26. Seheult J, Fitzpatrick G, Boran G. Lactic Acidosis: an Update. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(3):322-33. doi: 10.1515/cclm-2016-0438.
27. Inoue S, Kuro M, Furuya H. What Factors are Associated with Hyperlactatemia after Cardiac Surgery Characterized by Well-Maintained Oxygen Delivery and a Normal Postoperative Course? a retrospective study. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(9):576-84. doi: 10.1046/j.1365-2346.2001.00893.x.
28. Hu BY, Laine GA, Wang S, Solis RT. Combined Central Venous Oxygen Saturation and Lactate as Markers of Occult Hypoperfusion and Outcome Following Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(1):52-7. doi: 10.1053/j.jvca.2011.07.021.
29. Messaoudi N, De Cocker J, Stockman BA, Bossaert LL, Rodrigus IE. Is Euroscore useful in the Prediction of Extended Intensive Care Unit Stay after Cardiac Surgery?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(1):35-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.02.007.
30. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, et al. High Lactate Levels are Predictors of Major Complications after Cardiac Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(2):455-60. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.003.
31. Burtman DTM, Stolze A, Dengler SEKG, Vonk ABA, Boer C. Minimally Invasive Determinations of Oxygen Delivery and Consumption in Cardiac Surgery: an Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(3):1266-72. doi: 10.1053/j.jvca.2017.06.042.
32. Doufas AG. Consequences of Inadvertent Perioperative Hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003;17(4):535-49. doi: 10.1016/s1521-6896(03)00052-1.

