

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

**ESCORE DERIVADO DO HEMOGRAMA NA  
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE PACIENTES  
SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA COM  
CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Ana Paula Porto Rödel**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2015**

**ESCORE DERIVADO DO HEMOGRAMA NA  
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE PACIENTES  
SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO  
EXTRACORPÓREA**

**Ana Paula Porto Rödel**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de

**Mestre em Ciências Farmacêuticas**

**Orientador: Prof. Dr. Rafael Noal Moresco  
Co-Orientador: Prof. Dr. José Edson Paz da Silva**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2015**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Paula Porto Rödel, Ana  
ESCORE DERIVADO DO HEMOGRAMA NA ESTRATIFICAÇÃO DE  
RISCO DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA COM  
CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA / Ana Paula Porto Rödel.-2015.  
75 p.; 30cm

Orientador: Rafael Noal Moresco  
Coorientador: José Edson Paz da Silva  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Farmacêuticas, RS, 2015

1. Cirurgia cardíaca. 2. Mortalidade cirúrgica. 3.  
Hemograma. 4. Escore de risco derivado do hemograma (CBC-  
RS). 5. Sistema Europeu para Avaliação de Risco operatório  
cardíaco (EuroSCORE). I. Noal Moresco, Rafael II. Edson  
Paz da Silva, José III. Título.

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação de Mestrado**

**ESCORE DERIVADO DO HEMOGRAMA NA ESTRATIFICAÇÃO DE  
RISCO DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA COM  
CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA**

elaborada por  
**Ana Paula Porto Rödel**

como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências Farmacêuticas**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

**Rafael Noal Moresco, Dr. (UFSM)**  
(Presidente/Orientador)

  
**José Edson Paz da Silva, Dr. (UFSM)**

  
**Sergio Nunes Pereira, Dr. (UFSM)**

  
**Felipe Villa Martignoni, Dr. (UNIFRA)**

Santa Maria, 29 de abril de 2015.

***Dedico este trabalho:***

*Aos meus filhos Henrique e Ana Luiza, que iluminaram a minha vida e me deram uma outra razão para minha própria existência.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Gostaria de agradecer em primeiro lugar a Deus, que me deu todas as oportunidades, inicialmente por nascer em uma família estimuladora que sempre fez dos estudos uma prioridade. E depois me manteve saudável e com uma mente tranquila para enfrentar desafios.*

*Ao meu orientador, Prof. Rafael Noal Moresco, por ter confiado na minha capacidade sem mal me conhecer, ter me acolhido no seu grupo de pesquisa e me transmitido tantos ensinamentos acadêmicos. Ele, assim como meu coorientador, Prof. José Edson Paz da Silva, são admiráveis em suas dedicações ao trabalho, o que inspira a todos que estão ao redor a também dar o melhor de si.*

*Ao Luiz, meu companheiro, que sempre me incentivou a ingressar na cadeira acadêmica, mesmo antes de eu acreditar na minha capacidade. Que sempre me tranquilizou quando eu estava com medo de não dar conta de tantas tarefas.*

*Aos meus filhos, por dividirem minha atenção com livros, computador, hospital, pilhas de artigos, enquanto no fundo queriam que eu fosse inteiramente só deles. Por iluminarem meu dia, e darem uma razão de tudo isto acontecer.*

*Aos meus pais, Paulo e Sonia, pelos ensinamentos de vida, de princípios e o incentivo contínuo. Como professores que eram, me ensinaram informática, matemática, um pouco de estatística e muito de inglês. Estes conhecimentos foram fundamentais para o trabalho desenvolvido na pós graduação. À minha querida irmã Roberta, por me incentivar, acreditar em mim e junto com a mãe distraírem minha filha enquanto eu escrevia esta dissertação.*

*Aos colegas do Labiclin, especialmente a Manuela, que me auxiliou em todas as etapas do trabalho de forma impecável e cuidadosa. Às acadêmicas Larissa e Jossana pela penosa tarefa de coleta de dados e a organização de banners para os congressos, ambas executadas com zelo e dedicação.*

*Aos funcionários do arquivo SAME, que sempre foram prestativos, localizando até mesmo aqueles prontuários mais impossíveis de se encontrar.*

*À enfermeira Juliana Rist, que forneceu a lista organizada com todos pacientes que fizeram cirurgia cardíaca no bloco cirúrgico do HUSM.*

*À prof. Estatística Luciane Flores Jacob, pelos ensinamentos de estatística e orientação da literatura apropriada para as análises do meu trabalho. Também à Dra Melissa Premaor, por me ensinar os princípios do uso do SPSS enquanto fez a análise preliminar do meu banco de dados.*

*À Universidade Federal de Santa Maria, que me concedeu boa parte dos conhecimentos adquiridos e de forma gratuita. Também agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, por tornar possível a conquista deste título. Aos componentes da banca, pela disponibilidade em avaliar e contribuir para o meu trabalho.*

*A todos vocês a minha gratidão!*

*“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos”*

(Marcel Proust)



## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas  
Universidade Federal de Santa Maria

### USO DE UM ESCORE DERIVADO DO HEMOGRAMA NA PREDIÇÃO DE RISCO DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

AUTORA: ANA PAULA PORTO RÖDEL  
ORIENTADOR: PROF. DR RAFAEL NOAL MORESCO  
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ EDSON PAZ DA SILVA  
Local e Data: Santa Maria, 29 de abril de 2015

Dentre os diversos parâmetros fornecidos pelo hemograma, alguns já foram implicados em aumento da suscetibilidade individual à morte, tanto em pacientes com patologias cardíacas quanto os submetidos à cirurgia cardíaca. Os elementos celulares do sangue são amplamente afetados durante a circulação extracorpórea (CEC), técnica usada nas cirurgias cardíacas. Um escore calculado a partir dos desvios da média dos diversos componentes do hemograma foi previamente validado, publicado e chamado de *Complete Blood Count Risk Score (CBC-RS)*. O CBC-RS se mostrou excelente preditor de morte por todas as causas em grandes populações saudáveis ou com fatores de risco cardiovascular. Apesar do efeito da CEC sobre as células sanguíneas, não se tem conhecimento da avaliação prévia deste escore no contexto cirúrgico. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o papel do CBC-RS na predição de risco cirúrgico (mortalidade e morbidade hospitalar) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC. Para isso, uma coorte histórica de 428 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC foi avaliada. O CBC-RS individual foi calculado utilizando o hemograma coletado dos pacientes no pré-operatório. A acurácia preditora deste escore foi analisada através regressão logística e estatística C. O desfecho primário avaliado foi a mortalidade hospitalar (por todas as causas) e os desfechos secundários incluíram as complicações maiores e sangramento. Em nosso estudo, o CBC-RS foi um preditor de mortalidade hospitalar (OR = 1,28 por cada aumento de pontuação do CBC-RS, IC 95% = 1.123 - 1.458,  $p < 0,001$ ) e dos desfechos secundários (OR = 1,208, IC 95% = 1,103 - 1,323,  $p < 0,001$ ). As áreas sob a curva (AUC) foram 0,697 ( $p < 0,001$ ) e 0,636 ( $p < 0,001$ ) para os desfechos primário e secundário, respectivamente. Na análise multivariada, após ajuste para preditores de risco pré-operatório (*EuroSCORE II*) e transoperatório (tempo de CEC) conhecidos, o CBC-RS permaneceu significativo e foi o preditor de mortalidade mais forte. Sendo assim, o CBC-RS se mostrou um preditor independente da mortalidade e complicações cirúrgicas no período hospitalar, podendo representar uma ferramenta útil na avaliação de risco de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

**Palavras-chave:** Cirurgia cardíaca. Mortalidade cirúrgica. Hemograma. Escore de risco derivado do hemograma (CBC-RS). Sistema Europeu para Avaliação de Risco operatório cardíaco (*EuroSCORE*).

## ABSTRACT

Master's Thesis  
Master's Degree Program in Pharmaceutical Sciences  
Santa Maria Federal University

### USEFULNESS OF COMPLETE BLOOD COUNT-DERIVED SCORE IN PATIENTS UNDERGOING CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

AUTHOR: ANA PAULA PORTO RÖDEL  
ADVISOR: PROF. DR RAFAEL NOAL MORESCO  
CO-ADVISOR: PROF. DR. JOSÉ EDSON PAZ DA SILVA  
Date and place of defense: Santa Maria, April 29<sup>th</sup> 2015

Some CBC parameters have been implicated in individual susceptibility to death, both in heart disease and cardiac surgery populations. The cellular elements of blood are widely affected during cardiopulmonary bypass (CPB), technique used in cardiac surgery. A Complete Blood Count called Risk Score (CBC-RS) was calculated from the average of the deviations of the various elements of the CBC and has been previously validated and published. The CBC-RS showed as excellent predictor of death from all causes in large healthy and cardiovascular risk populations. Despite the effect of CPB on the blood cells, there is no acknowledgement from the prior assessment of this score in the surgical setting. The aim of this study was to evaluate the role of CBC-RS in the surgical risk prediction (mortality and morbidity) in patients undergoing cardiac surgery with CPB. For this, it was evaluated a historical cohort of 428 patients undergoing cardiac surgery with CPB. The individual CBC-RS was calculated using the collected blood count of patients preoperatively. Logistic regression and statistical C analyzed the predictive accuracy of this score. The primary endpoint was in-hospital mortality (all-cause) and secondary outcomes included the *major*s and bleeding complications. In our study, CBC-RS was a predictor of hospital mortality (OR = 1.28 for each score increments, 95% CI = 1.123-1.458,  $p < 0.001$ ) and secondary outcomes (OR = 1.208, 95% CI = 1.103 to 1.323,  $p < 0.001$ ). The areas under the curve (AUC) was 0.697 ( $p < 0.001$ ) and 0.636 ( $p < 0.001$ ) for both the primary and secondary endpoints, respectively. In multivariate analysis, after adjustment for other risk predictors (EuroSCORE II and CPB time), the CBC-RS remained significant and was the strongest predictor of mortality. Therefore, the CBC-RS proved to be an independent predictor of mortality and surgical complications during hospitalization. It may be a useful tool in risk assessment of patients undergoing cardiac surgery.

**Key words:** Cardiac surgery. Surgical mortality. Blood count. Complete Blood Count risk score (CBC-RS). European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE).

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Definição de desfechos cirúrgicos maiores .....	30
<b>Tabela 2</b> - Cálculo do CBC-RS .....	40

## ARTIGO

Table 1. Preoperative clinical profile .....	50
--	----

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Cirurgia de revascularização miocárdica .....	19
<b>Figura 2</b> – Mortalidade em 14 dias por dissecção aguda tipo A .....	21
<b>Figura 3</b> – Comparação entre tratamento cirúrgico e medicamentoso para DAC (A) e estenose aórtica (B) .....	21
<b>Figura 4</b> – Desenho esquemático de um circuito de circulação extracorpórea ..	23
<b>Figura 5</b> – “Fisiologia” da perfusão (CEC) .....	24
<b>Figura 6</b> - Resumo da resposta inflamatória à CEC .....	25
<b>Figura 7</b> - Critérios <i>Bleeding Academic Research Consortium Consensus Report (BARC)</i> tipo 4 .....	30
<b>Figura 8</b> - Página de cálculo do <i>EuroSCORE II</i> .....	32
<b>Figura 9</b> - Índices do Hemograma .....	34

## ARTIGO

Figure 1. Receive Operating Characteristic (ROC) curve for Complete Blood Count Risk Score (CBC-RS) in prediction of in-hospital death .....	52
Figure 2. Hospital mortality by Complete Blood Count Risk Score (CBC-RS) terciles .....	53
Figure 3. Plots of in-hospital mortality odds ratio from multivariable (adjusted) logistic regression analysis .....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC: *Area Under The Curve*  
AVC: Acidente Vascular Cerebral  
BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*  
BMPS: *Basic Metabolic Profile Score*  
CBC: *Complete Blood Cell*  
CBC-RS: *Complete Blood Count Risk Score*  
CEC: Circulação Extracorpórea  
CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio  
DAC: Doença Arterial Coronária  
DCV: Doença Cérebro Vascular  
*EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (Sistema europeu de avaliação de risco pré-operatório cardíaco)  
*FDA: Food And Drug Administration* (Administração de alimentos e medicamentos)  
Hb: Hemoglobina  
HCT: Hematócrito  
IAM: Infarto Agudo do Miocárdio  
ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva  
IMRS: *Intermountain Risk Score* (Escore de Risco do centro de saúde de Intermountain)  
IRA: Insuficiência Renal Aguda  
MCH: *Mean Cell Hemoglobin* (Hemoglobina corpuscular média)  
MCHC: *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (Concentração média de Hemoglobina corpuscular)  
MCV: *Mean Corpuscular Volume* (Volume corpuscular médio)  
MPV: *Mean Platelet Volume* (Volume plaquetário médio)  
OR: *Odds Ratio* (Razão de chances)  
PC: *Platelet Count* (Contagem de plaquetas)  
PDW: *Platelet Distribution Width* (Amplitude de distribuição das plaquetas)  
RBC: *Red Blood Cell* (Células sanguíneas vermelhas)  
RDW: *Red Cell Distribution Width* (Amplitude de distribuição das células vermelhas)  
ROC: *Receiver Operating Characteristics* (Característica de Operação do Receptor)  
SCA: Síndromes Coronárias Agudas  
SIRS: *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (Síndrome da resposta inflamatória sistêmica)  
SPSS: *Statistical Package for Social Sciences*  
STS: *Surgical Thoracic Society* (Sociedade dos cirurgiões cardíacos)  
TCEC: Tempo de circulação extracorpórea  
VMP: Ventilação Mecânica Prolongada  
WBC: *White Blood Cell* (Células sanguíneas brancas)

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS – ARTIGO

AMI: Acute Myocardial Infarction  
AOR: adjusted odds ratio  
AUC: Area Under The Curve  
BARC: Bleeding Academic Research Consortium  
CABG: Coronary Artery Bypass Graft  
CBC: Complete Blood Cell  
CBC-RS: Complete Blood Count Risk Score  
CCS: Canadian Cardiovascular Society (grading of angina pectoris)  
CI: Confidence intervals  
CKD-EPI: Glomerular filtration rate (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula)  
CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico  
ECT: Extracorporeal Circulation Time  
FIV: Variance Inflation Factor  
GFR: Glomerular Filtration Rate  
HCT: Hematocrit  
HLX2: Hosmer-Lemeshow chi-square test  
IQR: Inter Quartil Range (Variação interquartil)  
MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration  
MCV: Mean Corpuscular Volume  
MPV: Mean Platelet Volume  
NYHA: New York Heart Association (classification)  
OR: Odds Ratio  
PSP: Pulmonary Systolic Pressure  
RDW: Red Cell Distribution Width (Amplitude de distribuição das células vermelhas)  
ROC: Receiver Operating Characteristics  
SPSS: Statistical Package for Social Sciences  
STS: Surgical Thoracic Society  
WBC: White Blood Cell

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO A</b>	
<b>INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXO B</b>	
<b>FOLHA DE APROVAÇÃO DO CEPE .....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXO C</b>	
<b>ARTIGO CIENTÍFICO NA FORMA PUBLICADA .....</b>	<b>81</b>

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1 Cirurgia cardíaca</b> .....	<b>18</b>
1.1.1 Principais tipos de cirurgias, técnicas e patologias .....	18
1.1.2 Impacto da cirurgia na história natural da doença e indicações cirúrgicas .....	20
1.1.3 Cardioplegia, circulação extracorpórea e hipotermia .....	22
1.1.3.1 Definições .....	22
1.1.3.2 Efeitos sistêmicos .....	23
1.1.3.3 Efeito sobre os elementos celulares do sangue .....	26
1.1.4 Complicações da Cirurgia Cardíaca .....	27
1.1.5 Medidas de taxas de morbimortalidade cirúrgica .....	29
1.1.5.1 Morbidade .....	29
1.1.5.2 Mortalidade cirúrgica .....	30
<b>1.2 Predição de risco em cirurgia cardíaca</b> .....	<b>31</b>
<b>1.3 Hemograma na predição de risco</b> .....	<b>33</b>
1.3.1 Leucócitos .....	35
1.3.2 Hemoglobina e índices hematimétricos .....	36
1.3.3 Plaquetas e índices plaquetários .....	37
<b>1.4 Escore de Risco derivado do Hemograma (CBC-RS)</b> .....	<b>38</b>
1.4.1 Modelagem do CBC-RS .....	39
1.4.2 Populações avaliadas .....	40
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>42</b>
2.1 Objetivo geral .....	42
2.2 Objetivos específicos .....	42
<b>3 ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	<b>43</b>
3.1 Title page .....	44
3.2 Abstract .....	45
3.3 Introduction .....	46
3.4 Methods .....	47
3.4.1 Study population .....	47
3.4.2 Clinical evaluation .....	47
3.4.3 Laboratory testing .....	48
3.4.4 CBC Risk Score .....	48
3.4.5 Statistical analysis .....	48
3.5 Results .....	49
3.5.1 CBC-RS and mortality .....	51
3.5.2 Confounding variables .....	53
3.5.3 CBC-RS and morbidity .....	54
3.5.4 Subgroup analyzes .....	54
3.6 Discussion .....	55
3.7 Acknowledgments .....	58
3.8 References .....	58
<b>4 CONCLUSÕES</b> .....	<b>61</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>62</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>71</b>



## APRESENTAÇÃO

Os resultados que fazem parte desta dissertação estão apresentados no item **ARTIGO CIENTÍFICO** sob a forma de artigo, seguindo os modelos de submissão à revista *International Journal of Cardiology*. As seções Materiais e Métodos, Resultados e Discussão encontram-se no próprio artigo e representam a íntegra deste estudo. Este artigo foi posteriormente reestruturado para publicação em formato de carta (*Letter to editor*), estando apresentado no Anexo C. O item **CONCLUSÕES**, encontrado no final desta dissertação, apresenta interpretações e comentários gerais sobre o artigo científico contido neste trabalho. As **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** referem-se somente às citações que aparecem nos itens **INTRODUÇÃO** e **CONCLUSÕES** desta dissertação, uma vez que as referências utilizadas para a elaboração do artigo estão mencionadas no próprio artigo.

# 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a causa de três a cada 10 óbitos no mundo. Dentre estas, a cardiopatia isquêmica causada pela doença arterial coronária (DAC) lidera, com 13,2% das causas de morte (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). No Brasil, esta patologia foi responsável por 104.397 dos óbitos em 2012 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Além da mortalidade, a morbidade decorrente da DCV pode levar à incapacidade para o trabalho, exemplificada pelas 398.113 aposentadorias por invalidez concedidas no Brasil em 2012 (MINISTÉRIO DA PREVIDÊNCIA SOCIAL, 2012).

Nesse contexto, a cirurgia cardíaca surgiu como opção de tratamento para algumas destas DCVs. Em 2014 foram realizadas no Brasil, pelo Sistema Único de Saúde, 43.422 cirurgias cardíacas de grande porte, sendo aproximadamente metade destas para revascularização miocárdica (CRM), justamente indicada no tratamento da DAC (BRAILE; GODOY, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Estudos mostram que a cirurgia cardíaca, comparada ao tratamento medicamentoso, fornece consideráveis reduções nos sintomas mórbidos e complicações das DCVs, mas que a sua capacidade de reduzir a mortalidade em longo prazo não é tão expressiva (HUEB et al., 2010). Assim, antes de indicar a cirurgia é fundamental a correta estimativa do risco individual de morbimortalidade cirúrgica, permitindo contrabalançar os riscos e benefícios.

As estimativas de risco cirúrgico individual são ferramentas úteis na avaliação do paciente e, como baseiam-se em múltiplas variáveis preditoras (clínicas, cirúrgicas e demográficas), podem ser computadas através modelos de predição. Dentre esses modelos, o mais contemporâneo é o *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II)* (NASHEF et al., 2012). Infelizmente, esse escore tem resultados divergentes para estudos de acurácia em diferentes centros cirúrgicos (CARVALHO et al., 2010; LISBOA et al., 2014), além de exigir *software* ou acesso à Internet para realização dos cálculos. Por esse motivo muitas pesquisas (FELLAHI et al., 2009; GELAPE et al., 2007; SPONHOLZ et al., 2006) têm se dedicado a identificar biomarcadores que possam ser úteis em facilitar nesta avaliação.

O hemograma completo é um exame rotineiramente solicitado no pré-operatório de cirurgias de grande porte (REYNOLDS, 2006), portanto amplamente disponível e de baixo custo. Ele permite inferências indiretas quanto às condições cirúrgicas globais, como o *status* nutricional (eritrócitos), inflamatório (leucócitos) e hemostático (plaquetas) (GEORGE-GAY; PARKER, 2003). Sabe-se que alterações quantitativas destes elementos celulares do sangue aumentam o risco em cirurgias cardíacas (KARKOUTI; WIJEYSUNDERA; BEATTIE, 2008). Atualmente, também disponibilizam-se outros parâmetros qualitativos, relacionados ao volume e à heterogeneidade das células vermelhas (índices hematimétricos) e plaquetárias. Alguns índices hematimétricos foram avaliados no pré-operatório, mostrando-se bons preditores de morte em cirurgia cardíaca percutânea, pediátrica, bem como na CRM (AUNG et al., 2013b; BENEDETTO et al., 2013; DACEY et al., 2003; EISEN et al., 2013; FATEMI et al., 2013; GONCALVES et al., 2011; MASSIN, 2012; NEWALL et al., 2006; WARWICK et al., 2013).

Alguns destes parâmetros do hemograma, cuja literatura revela impacto prognóstico, foram analisados em conjunto através de um escore chamado *Complete Blood Count Risk Score* (CBC-RS) (ANDERSON et al., 2007; HORNE et al., 2009). Ele atribui pontos para desvios da mediana de cada índice, tendo pontuação maior aqueles quintis de distribuição associados com maior mortalidade. O escore resulta do somatório desses pontos e pode ser calculado automaticamente pelo laboratório, no momento da liberação do laudo do hemograma. O CBC-RS já foi avaliado em grandes populações de maior risco cardiovascular (ANDERSON et al., 2007; HORNE et al., 2009, 2014; LAPPÉ et al., 2011) demonstrando associação com menor expectativa de vida. No entanto, ainda não há estudos avaliando o CBC-RS em populações cirúrgicas. Sendo assim, considerando que o hemograma tem ampla disponibilidade na prática pré-operatória, baixo custo e que o escore CBC-RS é facilmente calculado a partir dele, é de extrema relevância investigar o CBC-RS nestes indivíduos.

## 1.1 Cirurgia cardíaca

A cirurgia cardíaca com abertura da caixa torácica ou “a céu aberto” é considerada uma cirurgia de muito grande porte em virtude do grau de invasividade e da magnitude do estresse fisiológico gerado pelo procedimento (REYNOLDS, 2006). A abordagem do coração e aorta proximal é realizada por incisão do esterno com serra óssea ou eventualmente por técnicas mais estéticas inframamárias (BOJAR, 2011, p. 10–68; HILLIS et al., 2011). As estruturas cardíacas, assim expostas à correção cirúrgica, estão envolvidas em diversas patologias, tais como: as coronárias (na cardiopatia isquêmica), os átrios (nas arritmias e comunicações congênicas), a raiz da aorta (nos aneurismas e dissecções), as válvulas (nas endocardites e valvulopatias), dentre outras (BOJAR, 2011, p. 3).

### 1.1.1 Principais tipos de cirurgias, técnicas e patologias

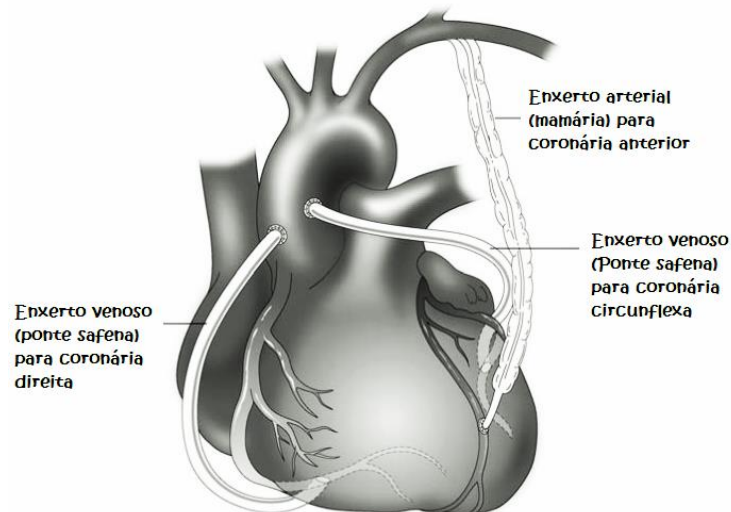
A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) conta com cerca da metade do total de procedimentos no mundo (BRAILE; GODOY, 2012; BRIDGEWATER et al., 2011; LISBOA et al., 2010; NASHEF et al., 2012). É utilizada para o tratamento da doença arterial aterosclerótica obstrutiva das artérias coronárias (DAC), patologia que leva a um desequilíbrio miocárdico entre a oferta e consumo de oxigênio (cardiopatia isquemia) (BONOW et al., 2012, p. 72757). A CRM restabelece o fluxo coronariano nestes locais através do implante de enxertos (pontes ou *bypass*<sup>1</sup>) vasculares (Figura 1) (BOJAR, 2011, p.10). A CRM visa à redução dos sintomas, das hospitalizações e dos óbitos decorrentes de episódios de instabilizações (aterotrombose) da DAC. Esses eventos são também chamados de síndromes coronárias agudas (SCA) e subdivididos em infarto agudo do miocárdio (IAM) e angina instável (BOJAR, 2011, p. 3; BONOW et al., 2012, p. 62331). A indicação da CRM dependerá, dentre outros, da severidade das lesões coronárias (mapeadas pelo cateterismo)<sup>2</sup>, do grau de disfunção miocárdica isquêmica (BOJAR, 2011, p. 4; BONOW et al., 2012, p. 84054; HILLIS et al., 2011), da resposta aos medicamentos,

---

<sup>1</sup> *Bypass*, termo inglês que significa desvio, derivação, caminho secundário ou ponte.

<sup>2</sup> Cateterismo cardíaco é um nome popular usado conjuntamente para os exames radiológicos invasivos que utilizam cateteres introduzidos por via vascular periférica (femoral ou radial) para então alcançar e mapear as estruturas cardíacas centrais tais como: aorta (aortografia), coronárias (coronariografia), ventrículos (ventriculografia), dentre outras (BONOW et al., 2012, p. 26913).

da impossibilidade técnica de procedimentos percutâneos (angioplastia e *stents*)<sup>3</sup> e das condições do indivíduo de suportar uma cirurgia de grande porte (BOJAR, 2011, p. 4; BONOW et al., 2012, p. 88303).



**Figura 1** – Cirurgia de revascularização miocárdica. As obstruções coronárias são tratadas com o implante (enxerto) de “pontes” arteriais e venosas (BOJAR, 2011, p. 11, tradução nossa).

As cirurgias valvares são o segundo tipo de cirurgia mais comum, sendo 2/3 destas para patologias na posição aórtica, seguida pela mitral (BONOW et al., 2012, p. 102547). Essa frequência acompanha o acometimento preferencial dessas valvas pela doença reumática, etiologia mais comum das valvulopatias no Brasil (TARASOUTCHI et al., 2011). A indicação cirúrgica depende da análise conjunta da severidade dos sintomas e da graduação do acometimento valvar ao exame de ecocardiograma (BONOW et al., 2012, p. 17079; TARASOUTCHI et al., 2011). A cirurgia envolve técnicas de substituição da valva doente por prótese (mecânica ou biológica) ou seu reparo (valvuloplastias) (BOJAR, 2011, p. 22, 36).

As aortoplastias proximais são cirurgias indicadas no tratamento de patologias evolutivas agudas da aorta (dissecções) ou crônicas (aneurismas) com o intuito de prevenir o óbito por ruptura deste vaso, dentre outras complicações (BOJAR, 2011, p. 45; BONOW et al., 2012, p. 91958). A técnica cirúrgica envolve a abertura do vaso e o implante de um enxerto em forma de tubo, necessitando para isso de parada

---

<sup>3</sup> Angioplastia e *stents* são técnicas de tratamento de DAC onde são inseridos balões intracoronários, via cateteres, visando respectivamente dilatar áreas de estreitamento aterosclerótico e após implantar um esqueleto que mantém a patência do vaso (BONOW et al., 2012, p. 88271 – 88284).

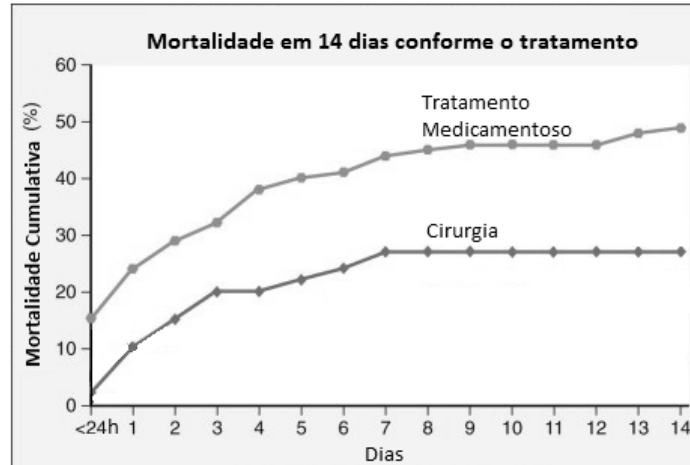
circulatória total e métodos complexos para manutenção da perfusão cerebral (BOJAR, 2011, p. 47).

Outras cirurgias englobam as correções de cardiopatias congênitas através de suturas e enxertos (*patch*) (BOJAR, 2011, p. 68). Em geral, as cardiopatias congênitas que chegam à vida adulta são as de tipo acianóticas e pouco sintomáticas (BONOW et al., 2012, p. 98062), onde destacam-se os defeitos do septo atrial como patologia cirúrgica mais comum (WARNES et al., 2008). A indicação da cirurgia baseia-se especialmente no potencial de complicações decorrentes destas, em especial o acidente vascular cerebral e a endocardite (BONOW et al., 2012, p. 98925; WARNES et al., 2008).

Em suma, as técnicas cirúrgicas variam, mas geralmente utilizam próteses ou enxertos (artificiais ou não), alguns exigindo uso vitalício de anticoagulantes e outros com período de validade que exige futuras reoperações. Estas particularidades tornam a cirurgia uma “nova patologia”, com suas próprias taxas de morbidade e mortalidade. Para que a cirurgia seja corretamente indicada, essas taxas precisam ser inferiores àquelas decorrentes da própria patologia objeto de correção cirúrgica (BONOW et al., 2008).

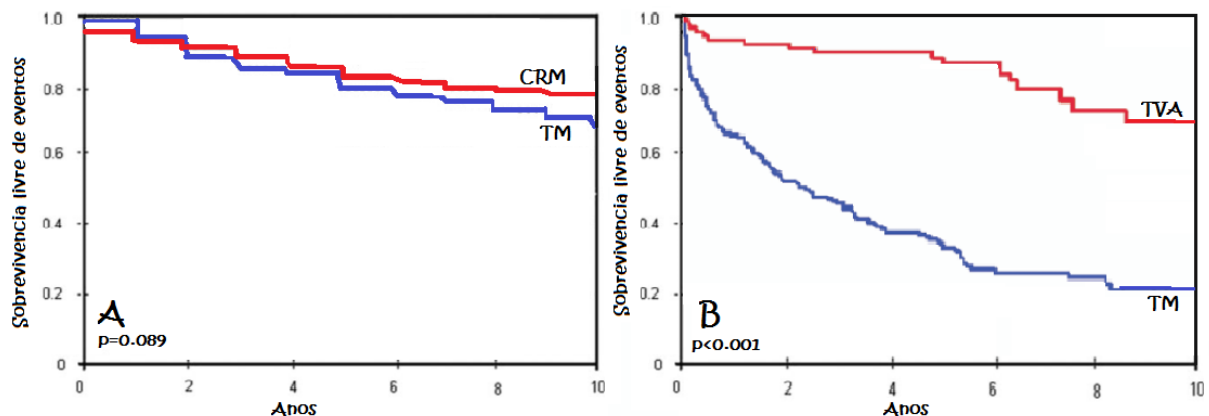
### 1.1.2 Impacto da cirurgia na história natural da doença e indicações cirúrgicas

A cirurgia visa prevenir a morte e melhorar a qualidade de vida do paciente, através do alívio de sintomas e redução das complicações (HILLIS et al., 2011). A redução da mortalidade é notória no caso de síndromes clínicas instáveis, tais como dissecação de aorta (Figura 2) e o choque cardiogênico decorrente de IAM ou valvulopatias agudas. Nessas situações, a despeito de uma mortalidade muito alta no ato cirúrgico, a não operação carrega um prognóstico sombrio, com taxas de óbito sem cirurgia de quase 60% (HAGAN et al., 2000; HOCHMAN; SLEEPER, 1999).



**Figura 2** – Mortalidade em 14 dias por dissecção aguda tipo A. Gráfico comparando a mortalidade entre pacientes tratados clinicamente e por cirurgia (adaptado de BONOW et al., 2012, p. 92035; HAGAN et al., 2000, tradução nossa). Mortalidade em 30 dias de 56% vs. 28%, respectivamente (HAGAN et al., 2000).

Por outro lado, a redução da mortalidade em longo prazo (anos ou décadas) ocorre quando o procedimento é capaz de modificar a história natural de uma doença crônica e suas complicações. Essa capacidade é variável entre diferentes tipos de cirurgia. Exemplificando, a CRM tem pouco impacto na prevenção da morte por DAC, por outro lado, é um procedimento de menor risco e tem um efeito importante na qualidade de vida (Figura 3A) (HUEB et al., 2010). No outro extremo, a cirurgia para estenose de válvula aórtica, apesar de ser um procedimento mais arriscado, traz grande impacto na redução da mortalidade (Figura 3B) (PAI et al., 2006).



**Figura 3** – Comparação entre tratamento cirúrgico e medicamentoso para DAC (A) e estenose aórtica (B). Os gráficos mostram curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, ou seja, a probabilidade de sobrevivência livre de eventos (neste caso morte) entre os grupos de tratamento. A) Pacientes com DAC submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) ou tratamento medicamentoso (TM). B) Pacientes com estenose aórtica sintomática submetidos à troca valvar aórtica (TVA) ou TM. (HUEB et al., 2010; PAI et al., 2006, adaptação e tradução nossa).

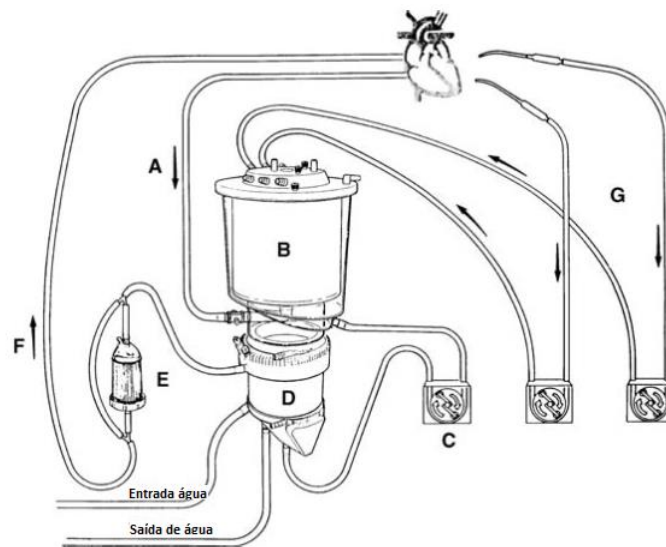
As indicações cirúrgicas dependerão da gravidade das alterações clínicas e anatômicas a partir das quais o benefício supere os riscos. Estas indicações específicas precisam ser revisadas ao longo do tempo, em virtude do surgimento de novos tratamentos (medicamentos ou técnicas cirúrgicas). Por esses motivos, são periodicamente atualizadas por especialistas no assunto e publicadas nos *sites* da *American College of Cardiology and American Heart Association* em forma de *guidelines* ([www.acc.org](http://www.acc.org)) (BONOW et al., 2008; HILLIS et al., 2011; HIRATZKA et al., 2010; WARNES et al., 2008). Além disso, algumas peculiaridades específicas para nossa população são descritas nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia ([www.cardiol.br](http://www.cardiol.br)) (ALBUQUERQUE et al., 2007; LIMA et al., 2004; TARASOUTCHI et al., 2011).

### 1.1.3 Cardioplegia, circulação extracorpórea e hipotermia

#### 1.1.3.1 Definições

A maioria das cirurgias cardíacas necessita do coração parado para as devidas correções, o que se torna possível com um sistema externo de bombas, roletes e oxigenador chamado de circulação extracorpórea (CEC) ou *bypass* cardiopulmonar (BOJAR, 2011, p. 229; SOUZA; ELIAS, 2006). O sangue desoxigenado é desviado para a CEC através de cânulas colocadas na veia cava, indo então para o oxigenador (“pulmão” artificial), onde recebe o oxigênio e libera o gás carbônico. Este sangue “arterializado” é coletado e reinfundido no paciente através de uma cânula inserida na aorta, sob um fluxo constante (“coração” artificial) (Figura 4) (SOUZA; ELIAS, 2006b). Após ter garantido o fluxo sanguíneo para os órgãos através da CEC, a aorta é clampeada, a atividade eletromecânica cardíaca é interrompida (com soluções de cardioplegia) e iniciam-se as devidas correções cirúrgicas (SOUZA; ELIAS, 2006b).





**Figura 4** – Desenho esquemático de um circuito de circulação extracorpórea. (A) O sangue é drenado por gravidade das linhas de canulações cardíacas venosas para um reservatório (B), é impulsionado por um rolete (C) (ou bomba centrífuga) até o trocador de oxigênio e calor (D) e então para um filtro (E), voltando para o coração pelas linhas de canulação arteriais (F). Linhas de sucção adicionais (G) podem ser usadas para drenar o sangue do campo operatório (BOJAR, 2011, p. 231).

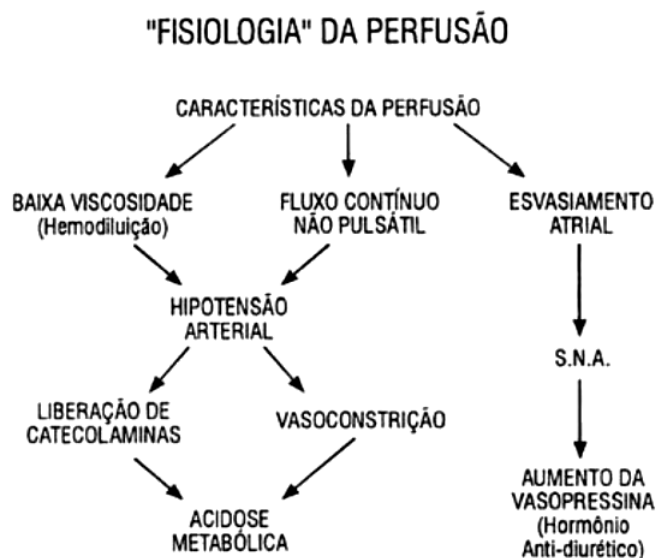
Para que o sangue possa se manter fluido e passar por esses circuitos, ele é diluído e anticoagulado durante o período transoperatório e reverte-se esse efeito ao final do procedimento (DE SOMER, 2012; SOUZA; ELIAS, 2006b). A perda de calor durante o trajeto é compensada por um permutador térmico que permite o controle da temperatura corporal pela equipe (SOUZA; ELIAS, 2006b). Isto é importante em alguns casos de necessidade de fluxo muito baixo, onde o sangue precisa ser resfriado (hipotermia induzida), visando reduzir as demandas de oxigênio do organismo (SOUZA; ELIAS, 2006c).

#### 1.1.3.2 Efeitos sistêmicos

Qualquer situação não fisiológica a que é submetido o organismo humano é identificada como um agressor, que deflagra um conjunto de reações de defesa ou compensação. Na cirurgia cardíaca, as agressões que suscitam respostas ocorrem em virtude da indução anestésica, estresse cirúrgico de grande porte e, especialmente, pelas características descritas da CEC (SOUZA; ELIAS, 2006a). A intensidade deste insulto é proporcional ao tempo em circulação extracorpórea (TCEC), que dependerá da complexidade da cirurgia, habilidade do cirurgião, dificuldades técnicas transoperatórias imprevisíveis, dentre outros (SOUZA; ELIAS,

2006a). Por esse motivo, o TCEC é uma variável transoperatória com conhecido impacto na mortalidade e complicações cirúrgicas (SALIS et al., 2008).

A CEC mantém um fluxo de sangue contínuo ligeiramente abaixo do débito cardíaco normal, o que garante uma liberação de oxigênio aos tecidos altamente dependente da quantidade de hemoglobina (DE SOMER, 2012). Em geral este aporte é adequado para as demandas de tecidos saudáveis, porém não o é para órgãos com patologias pré-existentes e, particularmente, para o coração e pulmões, que são excluídos durante o clampeamento aórtico (SOUZA; ELIAS, 2006b). Além disso, o estresse cirúrgico e hemodinâmico libera catecolaminas, cortisol, vasopressina (SOUZA; ELIAS, 2006a) e reduz a liberação de insulina (BONOW et al., 2012, p. 128712), entre outros. Estas alterações hormonais persistem no pós operatório, causando retenção hidrossalina e redistribuição do fluxo para órgãos “nobres” (rins, cérebro), mantendo outras áreas isquêmicas (SOUZA; ELIAS, 2006a). Esta hipóxia relativa e hipercatabolismo levam a graus variados de acidose metabólica, hiperglicemia e distúrbios eletrolíticos (Figura 5) (BONOW et al., 2012, p. 128702; DE SOMER, 2012; SOARES et al., 2011; SOUZA; ELIAS, 2006a). (BONOW et al., 2012, p. 128702; SOARES et al., 2011)



**Figura 5** – “Fisiologia” da perfusão (CEC). Sequência de eventos que levam à hipóxia tissular e acidose metabólica (SOUZA; ELIAS, 2006a).

Mesmo após o desclampeamento aórtico e retomada da circulação, há dano nestes leitos vasculares induzido pela formação de espécies reativas de oxigênio e

ativação de neutrófilos (WARREN et al., 2009). Esta sequência isquemia-reperfusão leva a uma redução da função miocárdica transitória nas horas que sucedem a cirurgia (BREISBLATT et al., 1990). No território esplâncnico, pode levar à translocação das bactérias intestinais e endotoxinas para o sangue (MOTA; RODRIGUES; ÉVORA, 2008; WARREN et al., 2009).

No processo de passagem pelas superfícies não endotelizadas da CEC, as proteínas plasmáticas são traumatizadas levando a reduções na albumina, fibrinogênio, gamaglobulinas, dentre outras (GABRIEL et al., 2011; SOUZA; ELIAS, 2006a; WARREN et al., 2009). Além disso, o fator XII (Hageman) é ativado, incitando os quatro sistemas de proteases do plasma: cininas, coagulação, fibrinólise e complemento (WARREN et al., 2009). As vias finais destas cascatas ativam leucócitos, plaquetas e células endoteliais, levando a uma reação amplificada em cadeia consumindo fatores de coagulação, liberando citocinas inflamatórias e vasodilatadores (DE SOMER, 2012; GABRIEL et al., 2011; MOTA; RODRIGUES; ÉVORA, 2008; SOUZA; ELIAS, 2006a; WARREN et al., 2009). Os efeitos destes se manifestam com graus variados de vasodilatação, aumento da permeabilidade, edema, lesão tecidual (WARREN et al., 2009), transtornos hemostáticos e até microembolizações (GABRIEL et al., 2011; SOUZA; ELIAS, 2006a). Warren (2009) divide esta reação do organismo em uma fase precoce (da ativação celular e humoral por contato) e outra mais tardia, da liberação de citocinas (Figura 6).



**Figura 6** - Resumo da resposta inflamatória à CEC (WARREN et al., 2009), tradução nossa.

Esta resposta generalizada caracteriza a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* ou *SIRS*) (DE SOMER, 2012; GABRIEL et al., 2011), também denominada de “síndrome pós-perfusão” quando o insulto agressor é a CEC (BONOW et al., 2012, p. 128648; SOUZA; ELIAS, 2006a). Suas manifestações, entre outras, incluem graus variados de febre, taquicardia, hipotensão, disfunção orgânica (DE SOMER, 2012). Em organismos susceptíveis (DE SOMER, 2012; GABRIEL et al., 2011), pode ser grave o suficiente para causar grande parcela das complicações e morte (SOUZA; ELIAS, 2006a; WARREN et al., 2009). No caso da cirurgia cardíaca, destacam-se dentre os fatores predisponentes: a idade, diabetes *mellitus*, elevação pré-operatória de interleucinas e disfunção orgânica pré-existente (DE SOMER, 2012).

#### 1.1.3.3 Efeito sobre os elementos celulares do sangue

A hemodiluição causa uma redução inicial das contagens de todos os elementos do sangue, mas eles também sofrem trauma direto e alterações estruturais durante o trajeto pela CEC e, especialmente, pelos aspiradores de sangue (SOUZA; ELIAS, 2006a). As hemácias são as principais atingidas, liberando estroma celular e hemoglobina livre com potencial de lesar os capilares dos pulmões e dos rins (PAPP et al., 2011; SOUZA; ELIAS, 2006a). Isto, somado às perdas sanguíneas, gera uma queda no hematócrito já no final da cirurgia que tende a se manter por aproximadamente 48 horas (BONOW et al., 2012, p. 128702; PAPP et al., 2011). Estudos com ektacitometria e filtrometria<sup>4</sup> mostram redução da elasticidade das células vermelhas, podendo comprometer o fluxo na microcirculação (PAPP et al., 2011).

Os leucócitos diminuem ao aderir aos circuitos da CEC e capilares pulmonares (WARREN et al., 2009). Porém, ao longo da cirurgia, neutrófilos vão sendo recrutados (WARREN et al., 2009), levando a um aumento da contagem observado ao término da CEC que se mantém por aproximadamente 48 horas (GABRIEL et al., 2011). Os monócitos são ativados mais tardiamente,

---

<sup>4</sup> São dois métodos de avaliar o grau de deformabilidade da célula vermelha. A Ektacitometria mede o índice de alongamento elíptico após estresse de cisalhamento e a filtrometria mede o tempo relativo de trânsito celular através de um microfiltro.

desempenhando papel importante na hemostasia pós-operatória em virtude de sua ligação com plaquetas (WARREN et al., 2009). Já os linfócitos reduzem em número e função por aproximadamente uma semana, o que, potencializado pela redução das globulinas, está implicado na maior susceptibilidade à infecção (SOUZA; ELIAS, 2006a; WARREN et al., 2009)..

As plaquetas também reduzem sua contagem e funções, sustentando-se por 48 horas ou mais (GABRIEL et al., 2011; PAPP et al., 2011; WARREN et al., 2009). Mais tarde, vai ocorrendo paulatinamente uma ativação plaquetária, deflagrada por diversos estímulos plasmáticos, o que leva à agregação, liberação de substâncias vasoconstritoras, quimiotáxicas e fatores de coagulação (SOUZA; ELIAS, 2006a; WARREN et al., 2009).

#### 1.1.4 Complicações da Cirurgia Cardíaca

A variabilidade dos efeitos sistêmicos descritos anteriormente e a vulnerabilidade individual a estes geram complicações que podem atingir diferentes órgãos ou ser diametralmente opostas, tais como: hipertensão ou hipotensão, hemorragias ou trombozes, dentre outras. Por esse motivo, os pacientes são avaliados continuamente neste período, em unidade de terapia intensiva, utilizando-se cateteres centrais, arteriais, monitores eletrocardiográficos e drenos deixados em sítios de sutura cirúrgica (BOJAR, 2011, p. 288, 289, 295; ELIAS; SOUZA, 2006; SOUZA; ELIAS, 2006b).

As alterações cardiovasculares são as mais frequentes, secundárias aos efeitos dos anestésicos, catecolaminas, trauma miocárdico, entre outros (BOJAR, 2011, p. 529; ELIAS; SOUZA, 2006). A hipertensão é comum no pós-operatório imediato aumentando o risco de hemorragias (BOJAR, 2011, p. 495; BONOW et al., 2012, p. 128876). Por outro lado, pode haver predomínio da hipotensão pela SIRS que, em alguns casos, pode ser severa, de difícil controle e alta mortalidade, quando é chamada de síndrome vasoplégica (BOJAR, 2011, p. 314; SOUZA; ELIAS, 2006a). A hipotensão também pode ser decorrente de baixa contratilidade cardíaca (BOJAR, 2011, p. 315), tanto pré-existente (BOJAR, 2011, p. 44; BONOW et al., 2012, p. 128778) quanto decorrente da CEC (BREISBLATT et al., 1990) ou outras complicações cardíacas (BOJAR, 2011, p. 448; ELIAS; SOUZA, 2006). O tratamento

exige o uso de drogas vasoativas (vasoconstritoras ou inotrópicas<sup>5</sup>) ou balão intra-aórtico<sup>6</sup> (BOJAR, 2011, p. 461–494; BONOW et al., 2012, p. 128865).

Outras complicações cardiovasculares são o IAM perioperatório (tipo 5) e as arritmias. O primeiro pode (ou não) causar baixo débito, arritmias ou morte (BOJAR, 2011, p. 513). Seu diagnóstico é feito pela elevação das troponinas acima de dez vezes em até 48 horas de pós-operatório (BONOW et al., 2012, p. 128712; THYGESEN et al., 2012). As arritmias ocorrem em 1/3 dos pacientes nas primeiras 48 horas (BONOW et al., 2012, p. 128981; ELIAS; SOUZA, 2006), mas na maioria são benignas. Eventualmente ocorrem bradicardias severas exigindo uso de marcapasso, taquicardias ventriculares exigindo cardioversão<sup>7</sup> (BONOW et al., 2012, p. 129036; ELIAS; SOUZA, 2006) ou até a temida parada cardíaca (BOJAR, 2011, p. 506).

Sangramento é outra complicação potencial, podendo ocorrer em qualquer local, mas mais comumente pelos drenos (BOJAR, 2011, p. 349; SILVA et al., 2014). Eles aumentam a necessidade de transfusões sanguíneas (BOJAR, 2011, p. 348) que por sua vez amplificam a SIRS e complicações (HAJJAR et al., 2014). Raramente exigem a necessidade de exploração cirúrgica (reoperação) para evitar a morte por exsanguinação ou tamponamento<sup>8</sup> (BONOW et al., 2012, p. 129136; ELIAS; SOUZA, 2006). Mais raramente ainda a hemorragia pós-operatória ocorre em sítios não cirúrgicos, sendo o mais grave o sistema nervoso central, causando o AVC hemorrágico. Porém a etiologia do AVC pós-operatório decorre mais frequentemente de embolia e hipoperfusão cerebral durante a CEC (BONOW et al., 2012, p. 129234; ELIAS; SOUZA, 2006).

Outras complicações frequentes são as pulmonares, em especial as secundárias ao edema alveolar, tanto aquele decorrente de insuficiência cardíaca quanto o não cardiogênico (relacionada à SIRS) (BOJAR, 2011, p. 387; ELIAS; SOUZA, 2006). Cerca de 5-10% dos pacientes terão alterações suficientemente graves para necessitar de tempo mais prolongado de ventilação mecânica (VMP) no

---

<sup>5</sup> Medicamentos que aumentem a capacidade contrátil do miocárdio (BOJAR, 2011, p. 461-472).

<sup>6</sup> Dispositivo mecânico implantado na aorta que visa melhorar a pressão arterial diastólica, assim melhorando a perfusão dos órgãos e especialmente das coronárias (BOJAR, 2011, p. 472).

<sup>7</sup> Cardioversão significa reversão de uma arritmia ao ritmo normal, sinusal, que pode ser feito de forma elétrica (choques) ou química (medicamentos antiarrítmicos endovenosos potentes).

<sup>8</sup> Acúmulo de sangue na cavidade pericárdica (em torno do coração) causando restrição à entrada de sangue nas cavidades cardíacas.

pós-operatório, o que leva a complicações infecciosas inerentes, maior tempo de internação e mortalidade (BOJAR, 2011, p. 385; BONOW et al., 2012, p. 129047; ELIAS; SOUZA, 2006). O pulmão é foco mais comumente afetado nas infecções nosocomiais pós-operatórias (SOARES et al., 2011), mas as mais temidas são aquelas do sítio cirúrgico profundo (osteomielite e mediastinite) devido à sua alta taxa de morbimortalidade (BOJAR, 2011, p. 674).

A insuficiência renal aguda (IRA) pós-operatória é outra complicação potencial, de etiologia multifatorial e prognóstico reservado, especialmente quando é necessária hemodiálise para tratamento (BONOW et al., 2012, p. 129167; ELIAS; SOUZA, 2006; SOARES et al., 2011).

Além destas complicações mais comuns, há uma miscelânea de possibilidades, visto que as alterações induzidas pela CEC são multisistêmicas. Destacam-se dentre estas as disfunções cognitivo-comportamentais, por sua alta frequência (BONOW et al., 2012, p. 129212; ELIAS; SOUZA, 2006) e as complicações intestinais, por sua alta letalidade (BONOW et al., 2012, p. 129352; ELIAS; SOUZA, 2006).

#### 1.1.5 Medidas de taxas de morbimortalidade cirúrgica

As taxas de desfechos adversos relacionados ao ato cirúrgico (mortalidade e morbidade) são medidas habitualmente em dois tempos: hospitalar (entre as datas da cirurgia e da alta) e pós-operatório (incluindo intra-hospitalar até 30 dias após a data da cirurgia) (BONOW et al., 2012, p. 128583).

##### 1.1.5.1 Morbidade

Em estudo brasileiro com diversos tipos de cirurgias cardíacas, Soares (2011) encontrou uma taxa muito elevada de complicações (58%), sendo as pulmonares, cardíacas e neurológicas as mais comuns (SOARES et al., 2011). Já Almeida (2003) encontrou uma taxa menor, de 21,2%, porém foram analisadas apenas as CRMs, desconsideraram-se as primeiras 24 horas de pós-operatório e não foram descritas as definições dos desfechos pesquisados (ALMEIDA et al., 2003).

A divergência nos critérios diagnósticos dos desfechos torna difícil a comparação entre as taxas de morbidade das diferentes instituições. Assim, um dos

maiores registros de cirurgia cardíaca dos Estados Unidos, a Sociedade de Cirurgiões Cardiorácicos (STS), criou critérios unificados para definir complicações mórbidas pós-operatórias, considerando o seu impacto prognóstico. Dentre as diversas complicações, cinco são consideradas as mais importantes ou *majors* e estão definidas na Tabela 1 (SHROYER et al., 2003). Arritmias e IAM, apesar de clinicamente importantes, não foram considerados nesta definição.

**Tabela 1** - Definição de desfechos cirúrgicos maiores (SHROYER et al., 2003)

Complicação	Definição	Incidência*
AVC	Déficit neurológico (consciência, sensitivo ou motor) com duração superior à 24 horas.	1,63%
IRA	Aumento da creatinina de 50% em relação ao basal e além de 2,0 mg/dl, necessidade de diálise nova no pós-operatório.	3,53%
Reoperação	Necessidade de reexploração cirúrgica independente da causa.	5,17%
VMP	Necessidade de manter o intubação traqueal e suporte ventilatório além de 48h pós-operatório.	5,96%
Infecção esternal	Infecção esternal profunda (osso, mediastino ou músculo) associada ao uso de antibióticos, debridamento cirúrgico ou cultura positiva.	0,63%

\*incidência referente à população de 503.478 pacientes operados de CRM do banco de dados do STS (SHROYER et al., 2003).

Da mesma forma, os critérios para relato de complicações hemorrágicas em estudos epidemiológicos foram sumarizados e padronizados em 2011 pela *Food and Drug Administration (FDA)* (MEHRAN et al., 2011) e encontram-se na Figura 7.

Sangramento intracerebral até 48 horas de pós-operatório
Necessidade de reoperação para controle de sangramento
Transfusão maior ou igual a 5 unidades de sangue alogênico em 48h
Drenagem pós-operatória de mais que 2000ml em 24 horas

**Figura 7** - Critérios *Bleeding Academic Research Consortium Consensus Report (BARC)* tipo 4. Recomendados para relatos de complicações hemorrágicas relacionadas à CRM em estudos epidemiológicos (MEHRAN et al., 2011, tradução nossa)

#### 1.1.5.2 Mortalidade cirúrgica

A mais temerosa dentre as complicações é o óbito decorrente direta ou indiretamente da cirurgia. Registros internacionais mostram taxas de mortalidade hospitalar ao redor de 3,05 a 4,7%, sendo menores para CRM (NASHEF et al., 2012; SHROYER et al., 2003). Já, no Brasil, mesmo em grandes centros de



referência, a média é maior, na faixa de 7,5 a 12,2% (ALMEIDA et al., 2003; CARVALHO et al., 2010; GOMES et al., 2005; LISBOA et al., 2010). Esta comparação numérica entre as taxas de mortalidade entre países e instituições é muito simplista, pois não reflete apenas a qualidade técnica local. Esta análise precisa ajustar estas taxas perfil de risco das populações estudadas, levando em consideração suas variáveis clínicas e demográficas que possam influenciar no resultado cirúrgico.

## 1.2 Predição de risco em cirurgia cardíaca

A predição de risco cirúrgico visa primariamente informar aos médicos e ao paciente qual a estimativa de morte para indivíduos de perfil similar, submetidos à cirurgia proposta. Tendo em vista as inúmeras variáveis laboratoriais, clínicas e demográficas que podem influenciar o risco cirúrgico, utilizam-se escores de predição de risco. Atualmente, o *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)* é o mais utilizado, com indicação de uso em livros texto de cardiologia (BONOW et al., 2012, p. 128585), além de 1802 referências em título ou resumo em consulta ao *PubMed* (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION; U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2015). Ele é baseado em um modelo de regressão logística derivado de um grande banco de dados europeu prospectivo iniciado no final do século XX (NASHEF et al., 1999) e remodelado recentemente (*EuroSCORE II*) (NASHEF et al., 2012). O modelo atual identificou 18 variáveis (Figura 8) pré-operatórias associadas à mortalidade hospitalar por análise uni e multivariada (NASHEF et al., 1999, 2012). Este escore pode ser acessado por pacientes e médicos diretamente na Internet (EUROSCORE STUDY GROUP, 2011) (Figura 8) ou em aplicativos para *smartphones*, onde se observa que na ausência destas variáveis a mortalidade por CRM pode ser tão baixa quanto 0,5% ou, com o acréscimo de variáveis, tornar o risco proibitivo. O escore já foi validado no Brasil, apresentando boa discriminação<sup>9</sup>, mas na calibração<sup>10</sup> tende a

---

<sup>9</sup> Discriminação: mede a habilidade de uma variável contínua (ou escore) em corretamente classificar eventos dicotômicos, separando aqueles que tiveram o evento (casos, verdadeiro positivos ou mortos) daqueles que não o tiveram (controles, verdadeiro negativos ou sobreviventes) (HORNE et al., 2009). Um bom preditor deve ter boa sensibilidade (para detectar os que realmente morrerão) e especificidade (para prever os que realmente sobreviverão). Esta análise é feita através da estatística c, que faz uma plotagem da sensibilidade e especificidade em uma curva chamada *ROC (receiver*

subestimar a mortalidade (CARVALHO et al., 2010; LISBOA et al., 2014), sugerindo-se pelos autores a criação de modelos locais para nossa população (LISBOA et al., 2014).

Patient related factors		Cardiac related factors	
Age <sup>1</sup> (years)	<input type="text" value="0"/>	NYHA	<input type="text" value="select"/>
Gender	<input type="text" value="select"/>	CCS class 4 angina <sup>8</sup>	<input type="text" value="no"/>
Renal impairment <sup>2</sup> <small>See calculator below for creatinine clearance</small>	<input type="text" value="normal (CC &gt;85ml/min)"/>	LV function	<input type="text" value="select"/>
Extracardiac arteriopathy <sup>3</sup>	<input type="text" value="no"/>	Recent MI <sup>9</sup>	<input type="text" value="no"/>
Poor mobility <sup>4</sup>	<input type="text" value="no"/>	Pulmonary hypertension <sup>10</sup>	<input type="text" value="no"/>
Previous cardiac surgery	<input type="text" value="no"/>	<b>Operation related factors</b>	
Chronic lung disease <sup>5</sup>	<input type="text" value="no"/>	Urgency <sup>11</sup>	<input type="text" value="elective"/>
Active endocarditis <sup>6</sup>	<input type="text" value="no"/>	Weight of the intervention <sup>12</sup>	<input type="text" value="isolated CABG"/>
Critical preoperative state <sup>7</sup>	<input type="text" value="no"/>	Surgery on thoracic aorta	<input type="text" value="no"/>
Diabetes on insulin	<input type="text" value="no"/>		
EuroSCORE II <input type="text" value="EuroSCORE II"/> <input type="text" value="0"/>			
<small>Note: This is the 2011 EuroSCORE II</small>		<input type="button" value="Calculate"/> <input type="button" value="Clear"/>	

**Figura 8** - Página de cálculo do EuroSCORE II. Tela de captura da página do EuroSCORE II calculator (EUROSCORE STUDY GROUP, 2011).

Infelizmente, seu uso é dificultado pela necessidade de acesso à Internet somada à grande quantidade de variáveis pré-operatórias a serem avaliadas. Isto pode levar a erros do tipo omissões ou interpretação equivocada dos critérios diagnósticos de cada variável, levando a mudanças na predição de risco. Assim, um modelo acurado, porém com muitas variáveis clínicas, pode estar sujeito a erros

*operating characteristic curve*) e então mede a *AUC (area under curve)*. Modelos de predição com *AUC* menores ou iguais a 0,5 não têm acurácia e, quanto mais próximo de 1,0, maior o poder de discriminação (LISBOA et al., 2014). Esta acurácia também pode ser medida pelo coeficiente beta (provindo da regressão logística) do modelo testado, visto que este revela uma razão entre a chance (*OR, odds ratio*) de ter um evento *versus* a chance de não ter o evento (ROMERO et al., 2012).

<sup>10</sup> Calibração: Testa a capacidade do modelo se ajustar aos dados para prever a mortalidade corretamente. Isto é calculado através do valor chi-quadrado do teste de Hosmer Lemeshow (HLX<sup>2</sup>), que compara os desfechos observados com aqueles previstos pelo modelo em subgrupos de risco (decis) da população avaliada. Quando os valores deste teste geram um valor de  $p > 0,05$ , se aceita a hipótese nula de que o modelo se ajusta bem aos dados (LISBOA et al., 2014).

humanos de avaliação e imputação de dados, o que comprometeria sua efetividade<sup>11</sup>.

Os biomarcadores laboratoriais surgem como uma solução atrativa para este problema, especialmente pela objetividade da sua avaliação. Alguns já foram estudados no contexto da cirurgia cardíaca, cada qual correlacionado com diferentes desfechos, tais como a pró-calcitonina com infecções (SPONHOLZ et al., 2006), cistatina-C e Lipocalina Associada à Gelatinase Neutrófila com insuficiência renal (KOYNER; BENNETT; WORCESTER, 2008), polimorfismos genéticos e sangramento cirúrgico (RINDER et al., 2002), entre outros. A maioria destes exames não pode ser solicitada na rotina pré-operatória por serem ainda restritos aos ambientes de pesquisa.

Outros biomarcadores que estão mais disponíveis e se mostraram bons preditores de morte em cirurgia cardíaca são as troponinas, a proteína C reativa, o peptídeo natriurético tipo B (FELLAHI et al., 2009) e o lactato (LINDSAY et al., 2013). Por outro lado, são de maior custo e foram analisados no período pós-operatório, o que não permite modificações na conduta médica pré-operatória.

Dentre os exames pré-operatórios de baixo custo, apenas a creatinina tem efeito independente e significativo na mortalidade (NASHEF et al., 1999, 2012). Contudo, tanto a nova atualização do *EuroSCORE* quanto outras revisões já demonstram que a taxa de filtração glomerular calculada é superior à creatinina sozinha nesta avaliação (HEMINGWAY et al., 2010; NASHEF et al., 2012).

### 1.3 Hemograma na predição de risco

O primeiro atributo do hemograma foi sua capacidade de contagem automatizada do número de células sanguíneas, por isso ainda é chamado em inglês de *Complete blood Cell (CBC) Count* e fornece o número de: hemácias ou eritrócitos ou células vermelhas (*red blood cell* ou *RBC*), leucócitos ou células brancas (*White blood cell* ou *WBC count*) e plaquetas (*platelet count* ou *PC*). O aprimoramento dos analisadores automáticos incorporaram técnicas de impedância eletrônica, análise ótica e espectrofotometria, assim permitindo a dosagem da

---

<sup>11</sup> Efetividade se refere à modificação da eficácia observada em um método experimentado no universo científico em virtude das mudanças impostas por seu uso no “mundo real” (CUMMINGS et al., 2008, p. 227).

hemoglobina (Hb), a contagem de subpopulações, medida de volumes celulares e índices calculados a partir destas variáveis (Figura 9) (GEORGE-GAY; PARKER, 2003; TEFFERI; HANSON; INWARDS, 2005). Os valores de referência destes parâmetros estão baseados na distribuição populacional, assim, por definição, 5% das pessoas poderão ter seus índices alterados por estarem nos extremos da distribuição. Além disso, valores normais podem variar conforme raça e etnia (TEFFERI; HANSON; INWARDS, 2005).

Nome	Significado	Cálculo
<b>Índices Hematimétricos</b>		
Hematócrito ( <b>Hct</b> )	Volume total ocupado pelas hemácias (%)	MCV X RBC
Volume corpuscular médio ( <i>mean corpuscular volume</i> ou <b>MCV</b> )	Volume médio das hemácias.	Hct / RBC
Amplitude de distribuição das células vermelhas ( <i>Red blood cell distribution width</i> ou <b>RDW</b> )	Coeficiente de variação do MCV* (%)	DP/ m(MCV)
Hemoglobina corpuscular média ( <i>Mean cell Hemoglobin</i> ou <b>MCH</b> )	Concentração média de Hb por hemácias	Hb / RBC
Concentração de hemoglobina corpuscular média ( <i>Mean cell hemoglobin concentration</i> ou <b>MCHC</b> )	Concentração média de Hb por unidade de volume de hemácias (%).	Hb / Hct
<b>Índices plaquetários</b>		
Plaquetócrito ( <b>Pct</b> )	Volume total ocupado pelas plaquetas (%)	MPV X PC
Volume plaquetário médio ( <i>Mean Platelet volume</i> ou <b>MPV</b> )	Volume médio das plaquetas	Pct / PC
Amplitude de distribuição das plaquetas ( <i>Platelet distribution width</i> ou <b>PDW</b> )	Coeficiente de variação do MPV* (%)	DP/ m(MPV)

**Figura 9** - Índices do Hemograma. DP: Desvio padrão. m(): média de. \*É uma medida de dispersão da curva de distribuição (histograma) de volumes celulares. Adaptação e tradução nossa (FAILACE; FERNANDES; FAILACE, 2009, p. 64 – 79, 299 – 300; GEORGE-GAY; PARKER, 2003)

O hemograma é rotineiramente feito no período pré-operatório de cirurgia cardíaca (GEORGE-GAY; PARKER, 2003; REYNOLDS, 2006) visando triar casos significativos de anemia, plaquetopenia ou leucocitose que possam repercutir no resultado cirúrgico (REYNOLDS, 2006). Apesar de a maioria das instituições solicitar o exame nas vésperas da cirurgia, coletas até dois meses antes do procedimento são aceitáveis na ausência de mudanças clínicas (GEORGE-GAY; PARKER, 2003).

Estudos contemporâneos têm ido mais além, avaliando o papel de vários parâmetros do hemograma na predição de morte ou eventos adversos cirúrgicos. O motivo dessas associações não foram esclarecidos, mas a maioria dos autores hipotetizam que os índices alterados refletem estado inflamatório crônico subclínico

(ALBERT et al., 2003; FADINI et al., 2012; LIPPI et al., 2009; SOLEIMANI et al., 2014). Estas condições subjacentes teriam o potencial de alterar a eritropoiese, a trombopoiese e a destruição periférica celular (FIGUEIREDO, 2010) e assim alterando estes índices. Não está claro se este estado inflamatório revela um alto risco pré-existente (decorrente das comorbidades que representa) ou se intensifica a SIRS pós-operatória ou ambos (BOJAR, 2011, p. 147; BROWN et al., 2013; GEORGE-GAY; PARKER, 2003). Por outro lado, Lappé (2011) sugere que também há outros mecanismos subjacentes não mediados por inflamação (LAPPÉ et al., 2011). Outra possibilidade seria o polimorfismo genético de células sanguíneas, causando igualmente alterações na forma e função celular. Meisinger et al. (2009) encontrou variações genéticas plaquetárias como causa da variância do MCV na população. O RDW elevado se associa a reduções de sua capacidade de deformar-se (PATEL et al., 2013), função necessária para perfusão da microcirculação.

Os papéis de parâmetros no hemograma já implicados na predição de risco em patologias cardíacas serão descritos a seguir agrupados pelas séries celulares.

### 1.3.1 Leucócitos

Os leucócitos são responsáveis pela resposta inflamatória do organismo. Conforme a intensidade e cronicidade do insulto agressor, esta resposta pode causar simples alterações na contagem WBC (ou diferencial) até a ampla e aguda resposta inflamatória sistêmica (*SIRS*), anteriormente descrita (GEORGE-GAY; PARKER, 2003). Estudos demonstram que a aterosclerose arterial é um exemplo de doença inflamatória crônica subclínica (BONOW et al., 2012, p. 61950; LINDEN; JACKSON, 2010) e que maiores contagens de WBC são encontradas em pacientes com fatores de risco para DAC (FADINI et al., 2012; FARHANGI et al., 2013) e dentre aqueles que morrem em decorrência de instabilizações da mesma (NDREPEPA et al., 2009; PALMERINI et al., 2013).

Estudos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca associam elevação dos leucócitos totais com maior risco de arritmias (SOLEIMANI et al., 2014), AVC (ALBERT et al., 2003), readmissão pós-alta (BROWN et al., 2013), necrose miocárdica, insuficiência renal e mortalidade pós-operatória (NEWALL et al., 2006). Nestes estudos, valores tidos como “normais” (entre 9 a 10mil leucócitos) já têm

papel na predição de risco (ALBERT et al., 2003; BROWN et al., 2013; NEWALL et al., 2006).

### 1.3.2 Hemoglobina e índices hematimétricos

A maioria das doenças crônicas acaba levando à redução da Hb e dos eritrócitos (anemia), de etiologia multifatorial, mas destacando-se a produção insuficiente de eritropoietina e a ação de citocinas inflamatórias que alteram a homeostase do ferro (ALLEN et al., 2010; FIGUEIREDO, 2010). A anemia é comum em pacientes hospitalizados por SCA ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC), sendo preditora independente de morte ou complicações (ALLEN et al., 2010; GARCÍA SERRANO et al., 2013; GONZÁLEZ-FERRER et al., 2008; TARANTINI et al., 2013). No contexto da cirurgia cardíaca, a anemia pré-operatória se associa a eventos adversos pós-operatórios, tais como morte, AVC e IRA (KARKOUTI; WIJEYSUNDERA; BEATTIE, 2008), mesmo após ajuste para o *EuroSCORE* (KULIER et al., 2007). Por outro lado, Bell (2008) demonstrou correlação entre Hb e creatinina, sendo a segunda a maior preditora de IRA (BELL et al., 2008). Curiosamente, o tratamento da anemia com transfusões paradoxalmente aumenta estes riscos, provavelmente pela ativação da resposta inflamatória (HAJJAR et al., 2014).

Os índices hematimétricos (MCV, RDW, MCHC) são habitualmente usados no diagnóstico diferencial de anemias, podendo precede-las, visto que refletem perturbações na maturação ou degradação das células eritroides (GEORGE-GAY; PARKER, 2003; TEFFERI; HANSON; INWARDS, 2005). O RDW eleva-se muito precocemente ao surgirem no sangue populações de eritrócitos de diferentes volumes que irão, mais tarde, alterar a média volumétrica (MCV) (BENEDETTO et al., 2013; TEFFERI; HANSON; INWARDS, 2005). Ele está classicamente elevado em situações de transfusão, mas também se associa com condições (patológicas ou não) que cursam com elevação de marcadores inflamatórios (LIPPI et al., 2009) ou períodos de menor eritropoiese, tais como: idade avançada, sexo feminino, deficiências nutricionais, baixa fração de ejeção (ALLEN et al., 2010; ARBEL et al., 2014; BENEDETTO et al., 2013; FATEMI et al., 2013; HORNE et al., 2014; WARWICK et al., 2013). Talvez por esses motivos, já foi observado que o RDW elevado é um marcador de risco de morte em populações jovens e saudáveis

(HORNE et al., 2009; LAPPÉ et al., 2011; PERLSTEIN et al., 2009) e também entre pacientes com SCA (GONÇALVES et al., 2013; GUL et al., 2012; LAPPÉ et al., 2011; SANGOI et al., 2011) e ICC (ALLEN et al., 2010; CAUTHEN et al., 2012; FELKER et al., 2007). Elevações do MCV também se associam à mortalidade em ICC, mesmo ajustando-se para anemia (UEDA et al., 2013).

Em cirurgia cardíaca, o RDW foi avaliado recentemente em subgrupos seletos de CRM (BENEDETTO et al., 2013; TAŞOĞLU et al., 2013; WARWICK et al., 2013) e na cirurgia pediátrica (MASSIN, 2012), mostrando-se um preditor independente de morte hospitalar e em longo prazo, especialmente quando acima de 14,6% (TAŞOĞLU et al., 2013). O mesmo foi observado em procedimentos cardíacos de menor porte, tais como angioplastia com *stents* (OSADNIK et al., 2013) e troca valvar percutânea (AUNG et al., 2013a). Do mesmo modo, o RDW elevado se associa a um maior sangramento pós-procedimentos (GONÇALVES et al., 2013), hipotetizando-se que o mesmo mecanismo que eleva o RDW poderia inibir a função plaquetária.

### 1.3.3 Plaquetas e índices plaquetários

Estas células anucleadas herdam as características genéticas de sua precursora medular, o megacariócito, tendo suas produções mediadas pela trombopoietina (FARIAS; BÓ, 2010). Reduções na contagem (trombocitopenia) podem ocorrer em virtude de fármacos, doenças imunes, infecções, dentre outros (FAILACE; FERNANDES; FAILACE, 2009, p. 298; TEFFERI; HANSON; INWARDS, 2005). As elevações (trombocitoses) são mais frequentemente secundárias (reativas) a processos infecciosos e inflamatórios (FAILACE; FERNANDES; FAILACE, 2009, p. 298; TEFFERI; HANSON; INWARDS, 2005). As plaquetas mantêm suas funções hemostáticas mesmo com contagens muito abaixo do normal, motivo pelo qual só influenciam decisões cirúrgicas em valores inferiores a 70.000 (FAILACE; FERNANDES; FAILACE, 2009, p. 298). No contexto pré-operatório de cirurgia cardíaca, contagens de plaquetas superiores a 100.000 não parecem ter impacto na predição de sangramento cirúrgico (TETTEY et al., 2009). Por outro lado, a queda desta contagem no pós-operatório é que se associa a sangramentos (TETTEY et al., 2009) e morte (THIELMANN et al., 2010).

Em analogia às alterações volumétricas da série vermelha, os índices plaquetários MPV e PDW são utilizados no diagnóstico diferencial das plaquetopenias e trombocitoses (FAILACE; FERNANDES; FAILACE, 2009, p. 300), refletem alterações na velocidade da trombopoiese e também podem ser influenciados por citocinas inflamatórias (FARIAS; BÓ, 2010). Atualmente sabe-se que as plaquetas têm papel crucial no processo inflamatório que leva à formação da placa aterosclerótica, assim como suas complicações trombóticas agudas (BONOW et al., 2012, p. 61900; LINDEN; JACKSON, 2010). Plaquetas ativadas, ou seja, com maior tendência à agregação, costumam ter volumes maiores (FARIAS; BÓ, 2010; GONCALVES et al., 2011; KLOVAITE et al., 2011). Talvez por esse motivo elevações do MPV se associam à maior incidência de IAM na população geral (KLOVAITE et al., 2011) e maior taxa de morte em pacientes que tiveram este evento (AZAB et al., 2011; CELIK et al., 2013). Este parâmetro já foi avaliado em procedimentos de angioplastia coronária, também demonstrando efeito preditor de mortalidade (CHU et al., 2010; GONCALVES et al., 2011). O PDW já foi avaliado em pós-operatório tardio de CRM demonstrando maior incidência de oclusão das pontes safenas enxertadas (EGE et al., 2012).

Estudos de polimorfismos dos receptores glicoproteicos plaquetários mostraram que alguns se associam com desfechos cirúrgicos adversos, tais como sangramentos (WELSBY et al., 2005), dano miocárdio e resposta inflamatória à CEC (RINDER et al., 2002). Porém estes estudos não avaliaram a repercussão destes polimorfismos na morfologia plaquetária ou seus índices.

#### **1.4 Escore de Risco derivado do Hemograma (CBC-RS)**

Motivados pela crescente aparição de estudos que observaram associações entre diferentes parâmetros do hemograma e mortalidade, Anderson et al (2007) formularam um escore composto de um conjunto destes índices. Este escore foi batizado de *Complete Blood Count Risk Score* (CBC-RS) e analisou os desvios da mediana de cada índice, ajustados para idade e sexo, e sua associação com mortalidade. O CBC-RS foi avaliado e validado em 29.526 pacientes com suspeita de DAC. Nessa população, o CBC-RS se mostrou um preditor acurado de mortalidade a longo prazo (seguimento médio de 4,9 anos), sendo inclusive superior aos fatores de risco cardíaco tradicionais (ANDERSON et al., 2007). Posteriormente,



o CBC-RS foi reformulado em uma população maior e testado isoladamente ou associado com outro escore baseado em exames bioquímicos comuns (*Basic Metabolic Profile Score ou BMPS*). Os dois escores foram chamados conjuntamente de *Intermountain Risk Score (IMRS)*<sup>12</sup> (HORNE et al., 2009). O IMRS se mostrou um bom preditor de expectativa de vida, sendo inclusive disponibilizado para cálculo *online* no site <http://intermountainhealthcare.org/IMRS/>.

#### 1.4.1 Modelagem do CBC-RS

O modelo estatístico para criação do escore CBC-RS baseou-se em dados de regressão logística. Primeiramente, foi realizada uma análise univariada de cada componente do hemograma e de outros fatores de risco para mortalidade. Na análise multivariada, foram incluídas apenas as variáveis que tiveram um papel preditor minimamente significativo ( $p < 0,1$ ), como a idade, o sexo, presença de fatores de risco cardíaco<sup>13</sup>, presença de DAC<sup>14</sup> e os componentes do CBC: HCT, MCV, MCHC, WBC e PC. A Hb, MCH e RBC foram eliminados por colinearidade<sup>15</sup> HCT. Exceto para sexo, DAC e fatores de risco (variáveis *dummy*<sup>16</sup>), as variáveis foram então categorizadas: a idade por décadas e cada componente do hemograma dividido em quintis de sua distribuição populacional (ANDERSON et al., 2007). Isto possibilita avaliar o “efeito em U”, onde extremos da distribuição podem ter efeitos preditores iguais. O coeficiente beta<sup>17</sup> obtido para cada variável foi então transformado em um número inteiro, formando uma escala mais simples de ser utilizada (Tabela 2) (HORNE et al., 2009).

Foi realizada uma comparação entre as estatísticas C dos componentes do hemograma, tanto isoladamente quanto associados com as outras variáveis coletadas. As diferenças foram tão pequenas, que o autor optou por combiná-los

<sup>12</sup> Em referência à instituição destes estudos: *Intermountain Health Care* na cidade de *Salt Lake, US*.

<sup>13</sup> Um (ou mais) dos sete fatores de risco tradicionais: hipertensão, diabetes, dislipidemia, história familiar, fumo, idade avançada e sexo masculino (ANDERSON et al., 2007).

<sup>14</sup> Dado disponível no estudo inicial porque incluiu pacientes que fizeram cateterismo para pesquisa de presença ou não de DAC (ANDERSON et al., 2007), na reformulação foi eliminada.

<sup>15</sup> Variáveis colineares pertencem a uma mesma reta, ou seja, se correlacionam e não podem entrar juntas em um modelo de regressão logística (FIELD, 2009, p. 643).

<sup>16</sup> Variável *dummy* ou dicotômica é aquela que possui duas opções de entrada sim / não, verdadeiro / falso ou 0 / 1 (FIELD, 2009, p. 660).

<sup>17</sup> Obtido pela regressão logística, indica a força do relacionamento entre um previsor e um desfecho avaliado, ou seja, é a mudança causada no desfecho associada à mudança de uma unidade do previsor (FIELD, 2009, p. 642).

apenas com idade e sexo, tornando o cálculo mais prático, porque todas são variáveis disponíveis ao sistema de informática do próprio laboratório que realiza o CBC (ANDERSON et al., 2007).

**Tabela 2** - Cálculo do CBC-RS. (HORNE et al., 2009, seq. supplementary table 5, tradução nossa)

CBC	Quartil	Valor	Mulheres	Homens
HCT	1	$\leq 34,6$	2	3
	2	34,7 – 38,2	0	2
	3	38,3 – 41,0	0	1
	4	41,1 – 44,1	0	1
	5	$\geq 44,2$	0	0
WBC	1	$\leq 5,9$	0	0
	2	6,0 – 7,3	0	0
	3	7,4 – 8,9	1	0
	4	9,0 – 11,2	1	1
	5	$\geq 11,3$	3	3
PC	1	$\leq 183$	1	1
	2	184 – 220	0	0
	3	221 – 254	0	0
	4	255 – 300	0	1
	5	$\geq 301$	0	1
MCV	1	$\leq 86,3$	0	0
	2	86,4 – 89,1	0	0
	3	89,2 – 91,4	1	0
	4	91,5 – 94,0	0	0
	5	$\geq 94,1$	1	1

CBC	Quartil	Valor	Mulheres	Homens
MCHC	1	$\leq 33,3$	1	1
	2	33,4 – 33,8	0	1
	3	33,9 – 34,2	0	0
	4	34,3 – 34,6	0	0
	5	$\geq 34,7$	0	0
RDW	1	$\leq 12,5$	0	0
	2	12,6 – 13,0	1	0
	3	13,1 – 13,5	1	1
	4	13,6 – 14,3	2	2
	5	$\geq 14,4$	5	4
MPV	1	$\leq 7,5$	1	1
	2	7,6 – 8,0	1	0
	3	8,1 – 8,4	0	0
	4	8,5 – 9,1	0	0
	5	$\geq 9,2$	0	0
Idade		18-30	-5	0
		30-39	-2	-1
		40-49	0	0
		50-59	2	1
		60-69	3	1
		70-79	4	2
		$\geq 80$	6	5

#### 1.4.2 Populações avaliadas

Na reformulação de 2009, o CBC-RS foi testado e depois validado em mais três populações distintas (saudáveis, doentes e com suspeita de DAC), perfazendo um total de 138.309 pacientes. O escore foi avaliado tanto isoladamente (sem o BMPS) quanto como parte integrante do IMRS (HORNE et al., 2009). Mesmo isoladamente, o CBC-RS se demonstrou um preditor acurado de morte por todas as causas, com estatística c de 0,81 a 0,85 (HORNE et al., 2009, seq. suplementar).

Em 2014, o CBC-RS foi novamente estudado em uma população de 17.197 indivíduos saudáveis (sem doença cardiovascular) acompanhados durante um período de 5 anos. Nesta população, o CBC-RS também se mostrou excelente

preditor de morte (cardiovascular ou por todas as causas), além de ter a capacidade de prever o desfecho combinado de AVC, IAM, hospitalização, necessidade de revascularização coronária ou morte cardiovascular (ANDERSON et al., 2007; HORNE et al., 2014).

Conforme os autores, a grande vantagem deste escore, em relação aos modelos de predição de risco com muitas variáveis clínicas e subjetivas, seria o fato de poder ser calculado automaticamente e ter seu resultado liberado pelo laboratório (junto com o hemograma), com um custo adicional praticamente insignificante (ANDERSON et al., 2007; HORNE et al., 2009).

No entanto, até o presente momento não há conhecimento de estudos avaliando o CBC-RS em populações adultas cirúrgicas. E, apesar da ampla influência da CEC nos elementos celulares do sangue, particularmente não há estudos investigando o CBC-RS em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com uso de CEC. Nestes pacientes, os modelos de cálculo de predição de risco cirúrgico utilizados até o momento incluem múltiplas variáveis que precisam ser imputadas manualmente pelo médico em *software* específico ou página da Internet. Um modelo que possa ser calculado automaticamente pelo laboratório, tal como o CBC-RS, poderia representar uma alternativa mais prática e de excelente relação custo-benefício para aprimorar a predição de risco cirúrgico, auxiliando a equipe médica na tomada de decisões. Assim, a avaliação dos CBC-RS neste contexto pode ocupar uma lacuna ainda existente nos atuais modelos de predição de risco pré-operatório, o que permitirá à equipe médica e cirúrgica um conhecimento que poderá causar mudanças de condutas, tais como a reavaliação da indicação cirúrgica, intensificação de medidas de vigilância, otimização da reserva de recursos hospitalares e eventualmente até incitar a pesquisa de tratamentos preventivos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar o escore CBC-RS, no pré-operatório, na predição de eventos adversos durante o período de internação hospitalar, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC.

### **2.2 Objetivos específicos**

a) descrever o perfil epidemiológico, fatores de risco e complicações pós-operatórias na população de estudo;

b) avaliar se as variáveis habitualmente avaliadas (*EuroSCORE* II e tempo de circulação extracorpórea) mantêm o seu valor prognóstico nesta amostra como descrito na literatura para outras populações;

c) investigar se há associação entre os valores do CBC-RS obtidos no pré-operatório e a mortalidade cirúrgica intra-hospitalar, bem como sua capacidade de prever este risco em termos de discriminação e calibração;

d) investigar se há associação entre os valores do CBC-RS obtidos no pré-operatório e a incidência de complicações cirúrgicas, o tempo de internação e a necessidade de hemoderivados no período pós-operatório.

e) Avaliar se o CBC-RS é um preditor independente de cada um dos desfechos avaliados, além de comparar sua capacidade preditiva com o *EuroSCORE* e TCEC na população avaliada

### **3 ARTIGO CIENTÍFICO**

O artigo apresentado a seguir inclui as seções “Materiais e Métodos” e “Resultados”. Além disso, também é apresentada uma discussão dos resultados e a relação das referências utilizadas para a elaboração deste artigo, o qual está disposto no formato submetido para a revista *International Journal of Cardiology*. A versão final, publicada em formato resumido do tipo *Letter*, está disponível no Anexo C.

### 3.1 Title page

## **Complete blood cell count risk score as a predictor of in-hospital mortality and morbidity among patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass**

Ana Paula Porto Rödel<sup>1,2,3</sup>, Manuela Borges Sangoi<sup>1,3</sup>, Larissa Garcia de Paiva<sup>4</sup>, Jossana Parcianello<sup>4</sup>, José Edson Paz da Silva<sup>1</sup>, Rafael Noal Moresco<sup>1,3,\*</sup>

<sup>1</sup> Pharmaceutical Sciences Postgraduate Program, Center of Health Sciences, Federal University of Santa Maria, Santa Maria-RS, Brazil

<sup>2</sup> Cardiology Intensive Care, University Hospital, Federal University of Santa Maria, Santa Maria-RS, Brazil

<sup>3</sup> Laboratory of Clinical Biochemistry, Department of Clinical and Toxicological Analysis, Center of Health Sciences, Federal University of Santa Maria, Santa Maria-RS, Brazil

<sup>4</sup> School of Medicine, Center of Health Sciences, Federal University of Santa Maria, Santa Maria-RS, Brazil

**\*Corresponding Author:** Rafael Noal Moresco

Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Avenida Roraima 1000, Prédio 26, Sala 1401, Camobi, 97105-900, Santa Maria-RS, Brazil.

Phone.: +55 55 32208941; Fax: +55 55 32208018;

E-mail: rnmoresco@ufsm.br

**Running title:** Complete Blood Count Risk Score and cardiac surgery mortality

**Declaration of Interest:** There are no conflicts of interest to declare.

### 3.2 Abstract

*Background:* Quantitative changes in cellular elements of the blood increase individual susceptibility to death by surgery. A computational calculated risk score based on median shift of complete blood cell (CBC) count components named the Complete Blood Count Risk Score (CBC-RS) was assessed as a predictor of in-hospital mortality and morbidity in patients who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

*Methods:* A historic cohort 428 cardiac surgery patients was assessed. The CBC-RS was calculated using preoperative CBC count and analyzed using logistic regression analysis and c-statistic. The primary outcome was all-cause in-hospital mortality and secondary outcomes were major morbidity complication and bleeding.

*Results:* CBC-RS was a predictor of in-hospital mortality (OR = 1.28 per 1 point increase in CBC-RS, 95% CI = 1.123, 1.458;  $p < 0.001$ ) and secondary outcomes (OR = 1.208, 95% CI = 1.103, 1.323;  $p < 0.001$ ). The areas under curve (AUC) were 0.697 ( $p < 0.001$ ) and 0.636 ( $p < 0.001$ ) for primary and secondary outcomes, respectively. In the multivariable analysis to classical preoperative risk (EuroSCORE II) and extracorporeal circulation time (ECT), the CBC-RS remained significant and was the strongest predictor of mortality.

*Conclusions:* The CBC-RS was an accurate predictor of perioperative surgical death and complications. This association remained even after adjustment to other well-known predictors of mortality, such as EuroSCORE and ECT.

**Keywords:** Cardiac surgery; Surgical Death; Complete Blood Cell (CBC) count; Complete Blood count Risk Score (CBC-RS); European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II.

### 3.3 Introduction

Patients referred for heart surgery are a heterogeneous population in terms of severity, comorbidities and individual susceptibility to death by surgery. The estimation of surgical risk is based on prediction models, such as the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II, the more contemporary, updated and frequently used worldwide [1]. However, the large number of preoperative variables make this calculation more complex, requiring physician time and bedside specific software, apps or internet access ([www.euroscore.org/calc](http://www.euroscore.org/calc)).

Most of the mortality rates from cardiac surgery are attributable to the effects of cardiopulmonary bypass, which causes pronounced damage to blood cells [2]. The cellular elements are evaluated by complete blood cell (CBC) count, a routinely performed preoperative evaluation that allows indirect inferences about the nutritional, inflammatory and hemostasis status. Interestingly enough, quantitative changes in cellular elements of the blood increase individual susceptibility to death by cardiac surgery [3-5]. In this context, contemporary studies have focused on parameters of standard CBC count, such as red cell distribution width (RDW) and mean platelet volume (MPV). RDW was demonstrated to be an excellent predictor of death in clinical settings [6] and coronary artery bypass grafting (CABG) cardiac surgeries [7-8]. In addition, recent studies by our group have reported a relation between RDW and mortality after acute myocardial infarction (AMI) [9] and suggest that RDW might provide additional information over the GRACE risk score in patients with AMI [10]. Moreover, an increase in MPV, a marker of platelet activation, was associated with death or acute myocardial infarction in patients who underwent percutaneous coronary intervention [11].

Recent studies [12-15] analyzed deviations from the median by quintiles of each of the blood cell indices, in age and sex matched groups, and formulated a score named sex-specific Complete Blood Count Risk Score (CBC-RS). This score has advantages in relation to traditional risk prediction models because it can be automatically calculated and the result released in the laboratory report. Furthermore, a more detailed analysis of routine CBC count represents a cost-benefit alternative for an enhanced prediction of surgical risk and to assist medical staff when making decisions. In this way, additional studies are important to evaluate the role of CBC-



RS as a predictor of outcomes in different clinical conditions: to the best of our knowledge, the present study is the first that has aimed to assess this as a predictor of in-hospital mortality and morbidity in patients who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

### **3.4 Methods**

#### **3.4.1 Study population**

A historic cohort was assessed at the University Hospital of Santa Maria-RS, Brazil. The inclusion time was June 2010 to March 2014. Individuals who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and had at least one preoperative CBC count measurement at admission were included. Patients who received blood products in the preoperative period were excluded from the study. A total of 428 patients were eligible for the present study. This study protocol was approved by the institution's human research committee (number 20487713.9.0000.5346).

#### **3.4.2 Clinical evaluation**

Cardiac surgery was performed for clinical purposes. All patients underwent a preoperative clinical evaluation by the local Heart Team and an institutional checklist was registered in the standard medical records. This routine checklist comprised general cardiovascular risk factors, comorbidities and all of the variables of EuroSCORE II to assess the surgical risk profile. All data from preoperative check list and other transoperative and postoperative clinical characteristics were retrospectively recorded by reviewing the hospital's medical registry by one cardiologist physician.

The primary outcome was all-cause in-hospital mortality. The secondary outcomes in the post-operative period (for patients that survival to operative room) included major morbidity complication or bleeding. The major morbidity composite endpoint was the five complication definition selected by the Surgical Thoracic Society (STS) [16]: permanent stroke, renal dysfunction or renal failure requiring dialysis, cardiac reoperation, ventilation support greater than 48 hours and deep sternal wound infection. Bleeding complication was defined according to the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) [17].

The correct use of specific definition criteria of EuroSCORE II, STS and BARC was warranted by a specific construed Microsoft Access® database with friendly form answers for data entry. The EuroSCORE II mortality prediction was calculated by imputation of formulas in this database based on the original study [1].

#### 3.4.3 Laboratory testing

All laboratory measurements were performed for preoperative purposes at hospitalization. CBC count was determined using the *Sysmex® XE-2100™* (*Sysmex, Kobe, Japan*) automated analyzer.

#### 3.4.4 CBC Risk Score

The CBC-RS calculation was realized by imputed formulas according to data from the study of Horne et al [15] in the specific study database using the following variables: sex, age and seven CBC count available components: hematocrit (HCT), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), mean corpuscular volume (MCV), platelet count, MPV, RDW and white blood cell (WBC) count. The laboratory database (SQL Server, Scola SADT® system, version 6.0.37.36) was used to record the CBC count components. In order to blind the study, the researchers who entered the laboratory predictors were not the same as those who reviewed the hospital medical records.

#### 3.4.5 Statistical analysis

All variables were tested to normality by the Shapiro-Wilks test and the appropriate parametric or non-parametric approach was used. Continuous variables with normal distribution were expressed as mean (standard deviation), whereas those with skewed distribution as median [interquartile range, (IQR)]. To compare parametric continuous variables, the Student's *t* test was used. Nonparametric continuous variables were analyzed using the Mann-Whitney *U* test. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages and compared using the Chi-square ( $X^2$ ) test. The Spearman correlation was used to test the association between CBC-RS and non-parametric continuous variables.

To analyze the ability of calculated CBC-RS (independent variable) to predict dichotomous outcomes (dependent variable) we used the univariable logistic regression method. The b-coefficient value obtained estimates the log odds ratio of

having an outcome vs. no-outcome (ROMERO et al., 2012) and their antilogarithm (odds ratio or OR) was calculated to assess how that probability of outcome changed with each one-unity in CBC-RS increase [19]. The comparison of similarity of beta-coefficient of the new test (CBC-RS) and traditional test (EuroSCORE II) to predict in-hospital mortality was made by the z-test as described by Romero [18]. The multivariable analysis was used to adjust the CBC-RS to confounders by logistic regression (enter method) and were expressed by adjusted odds ratio (AOR). The confounders selected were EuroSCORE II (preoperative) and extracorporeal circulation time (ECT) (transoperative) because they were a previously related powerful cardiac surgery prognostic marker [1,20] or CBC-RS influent [12]. We tested the tolerance (T) and variance inflate factor (FIV) between this variables, considering evidence of collinearity if  $T < 0.1$  or  $FIV > 10$ .

To analyze how well the model predicts outcomes among subgroups (calibration) we used the Hosmer-Lemeshow chi-square ( $HLX^2$ ) goodness-of-fit test. Higher p-values of  $HLX^2$  are observed when the model agrees with the observed data. The receiver operator characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the area under the curve (AUC) and assess the ability of CBC-RS to discriminate between those patients who suffered some outcome and those reached no outcome.

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences, version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) and GraphPad Prism version 4.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA). Two-tailed p values  $< 0.05$  were considered as significant, and confidence intervals (95% CI) are provided where appropriate.

### 3.5 Results

Table 1 summarizes the preoperative characteristics of the study population, stratified according to the CBC-RS median. Among the 436 patients enrolled in this study, seven were excluded because they received blood products in the preoperative period and one patient was excluded because of a missing preoperative CBC count. Therefore, the final study population consisted of 428 patients.

The CBC-RS ranged from -3 to 14 (median 6; IQR 4 – 6). Patients with elevated CBC-RS were more likely to be female, significantly older and non-smokers. Moreover, patients with higher CBC-RS were more commonly class III-IV New York

Heart Association (NYHA), had worse glomerular filtration rate (GFR), elevated pulmonary systolic pressure (PSP), a critical care preoperative status, underwent non-CABG surgeries and presented more EuroSCORE II points.

Table 1. Preoperative clinical profile

Characteristic	Overall (N = 428)	CBC-RS $\geq$ 6 (n = 219)	CBC-RS $<$ 6 (n = 209)	p-value
Age (years)	62 [54-68]	66[58-72]	57[51.5-64.5]	<0.001
Females	125 (29.2%)	79 (36.1%)	46 (22%)	0.001
Black	46 (11.1%)	24 (11.4%)	22 (10.8%)	0.849
BMI <sup>b</sup> (Kg/m <sup>2</sup> )	27 [24.12-29.7]	26.9[23.9-29.6]	27[24.5-29.85]	0.234
Active Smoking	96 (22.6%)	39/217(18%)	57 (27.4%)	0.020
Dyslipidemia	212 (49.6%)	99 (45.4%)	113 (54.1%)	0.074
Hypertension	343 (80.1%)	181 (82.6%)	162 (77.5%)	0.183
Diabetes	142 (33.2%)	71 (32.4%)	71 (34%)	0.733
Insulin therapy	59 (13.8%)	29 (13.3%)	30 (14.4%)	0.753
Pulmonary disease	73 (17.1%)	36 (16.4%)	37 (17.7%)	0.728
Impaired Mobility <sup>a</sup>	31 (7.2%)	15 (6.8%)	16 (7.7%)	0.748
Extra cardiac atherosclerosis <sup>a</sup>	146 (34.1%)	78 (35.6%)	68 (32.5%)	0.502
Recent AMI <sup>c</sup> ( <90 days) <sup>a</sup>	119 (27.8%)	62 (28.3%)	57 (27.3%)	0.811
Previous cardiac surgery <sup>a</sup>	11 (2.6%)	8 (3.7%)	3 (1.4%)	0.147
Current AMI	67 (15.7%)	36 (16.4%)	31 (14.8%)	0.648
Active endocarditis <sup>a</sup>	7 (1.6%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	0.065
Critical status <sup>a</sup>	20 (4.7%)	16 (7.3%)	4 (1.9%)	0.008
CCS <sup>d</sup> 4 Angina	92 (21.5%)	45 (20.5%)	47 (22.5%)	0.625
NYHA <sup>e</sup> III-IV	131 (30.7%)	80 (36.7%)	51 (24.4%)	0.006
Not sinus rhythm	36 (8.5%)	23 (10.6%)	13 (6.2%)	0.101
PSP <sup>f</sup> >30mmHg	72 (16.9%)	45 (20.8)	27 (12.9%)	0.035
Ejection Fraction (%)	64 [54.1-69]	64 [54-69]	64.6 [54.95-69]	0.926
Number of Diseased vessels	3 [1-3]	2 [0-3]	3 [1.5-3]	0.396
GFR <sup>g</sup> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	67.8 (21.6)	62.3 (22.2)	73.7 (19.4)	<0.001
CBC-RS	6 [4-8]	7 [7-9]	4 [3-5]	<0.001

EUROScore II	1.65 [1.05-3.06]	2.12 [1.23-4.31]	1.37 [0.91-2.07]	<0.001
Elective <sup>a</sup>	253 (59.1%)	123 (56.2%)	130 (62.2%)	0.204
Not elective <sup>a</sup>	173 (40.4%)	95 (43.4%)	78 (37.3%)	0.199
Isolated CABG <sup>a</sup>	275 (64.3%)	125 (57.1%)	150 (71.8%)	0.002
1 procedure not-CABG	104 (24.3%)	65 (29.7%)	39 (18.7%)	0.007
>=2 procedures	49 (11.4%)	29 (13.2%)	20 (9.6%)	0.238
Proximal aorta approach <sup>a</sup>	29 (6.8%)	23 (10.5%)	6 (2.9%)	0.002
Perfusion time (min)	93 [76-112]	95 [80-112]	92 [74-112]	0.376

a) European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II) definitions [1]

b) Body mass index

c) AMI: acute myocardial infarction

d) Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris

e) New York Heart Association functional classification of heart failure

f) Pulmonary Systolic Pressure

g) Glomerular filtration rate: estimate formula from Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

### 3.5.1 CBC-RS and mortality

The in-hospital mortality rate was 8.6% (37/428 suffered the primary outcome). Interestingly, the in-hospital mortality rate was four times higher in patients with elevated CBC-RS (13.7% vs. 3.3%,  $p < 0.001$ ). In the univariable logistic regression analysis the OR for in-hospital mortality was 1.28 (95% CI = 1.123, 1.458;  $p < 0.001$ ) per 1 point increase in preoperative CBC-RS. The AUC for CBC-RS was 0.697 (95% CI = 0.609; 0.784;  $p < 0.001$ ) (Figure 1). Furthermore, the model demonstrated an adequate calibration (HLX<sup>2</sup>: 5.848,  $p = 0.440$ ). Excluding operative room deaths, likely due to operative techniques, there were 30 post-operative deaths. The OR was 1.305 (95% CI = 1.13, 1.506;  $p < 0.001$ ; HLX<sup>2</sup> 4.09;  $p = 0.664$ ) per 1 point increase in preoperative CBC-RS.

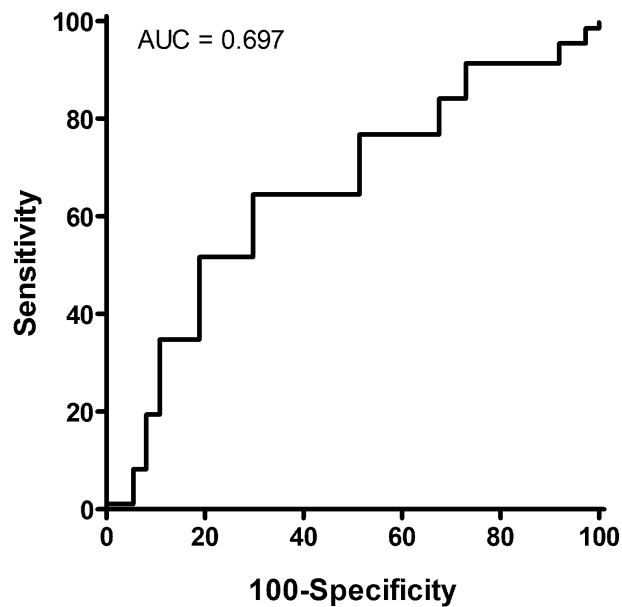


Figure 1. Receive Operating Characteristic (ROC) curve for Complete Blood Count Risk Score (CBC-RS) in prediction of in-hospital death. AUC = 0.697 (95% CI = 0.609, 0.784;  $p < 0.001$ ). AUC: Area under the curve. CI: Confidence interval.

The contribution of the three first CBC-RS components to mortality prediction were as follows: platelet count (OR 2.44, 95% CI = 1.193, 5.00;  $p = 0.015$ ), WBC count (OR 1.810, 95% CI = 1.337, 2.45;  $p < 0.001$ ) and RDW (OR = 1.349, 95% CI = 1.041, 1.747;  $p = 0.024$ ). The observed (proportion) versus predicted (median) in-hospital mortality of the CBC-RS (by terciles, cutoff points at 5 – 7) and the EuroSCORE II are shown in Figure 2.

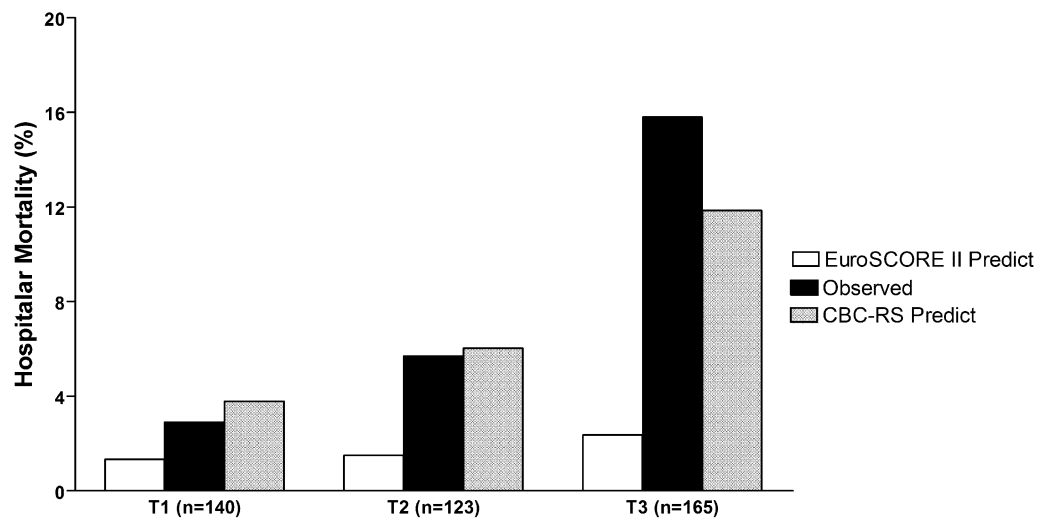
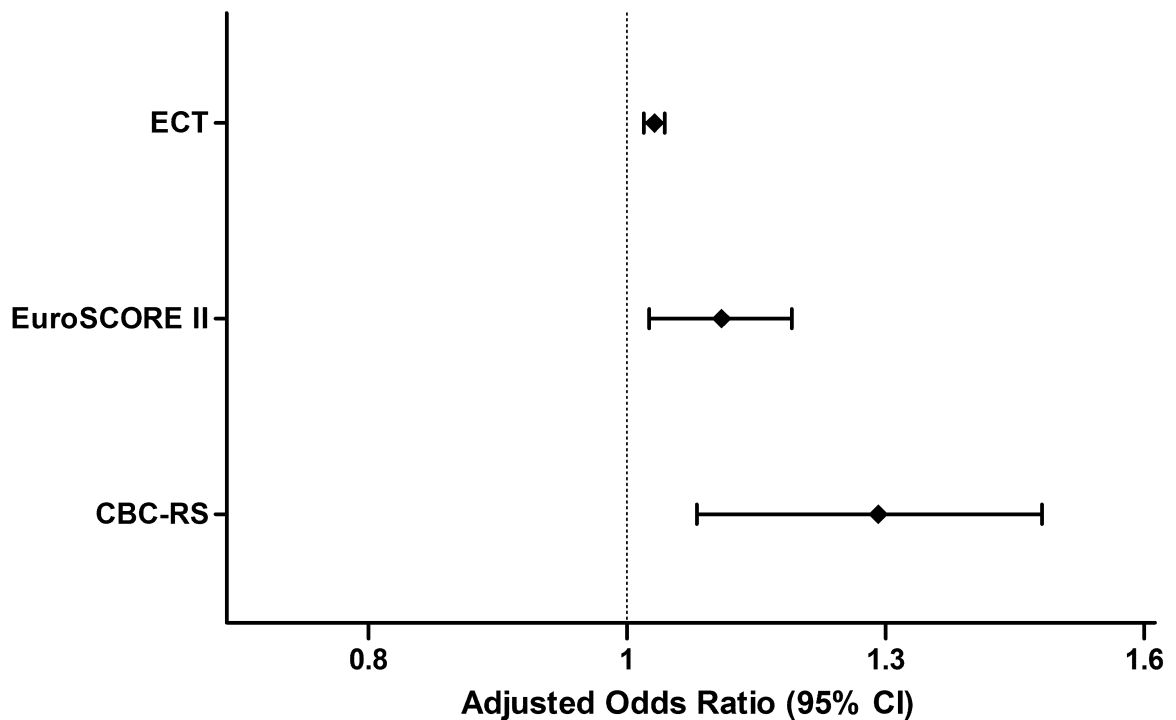


Figure 2. Hospital mortality by Complete Blood Count Risk Score (CBC-RS) tertiles. Observed proportion (%): 2.9, 5.7, 15.8; EuroSCORE II predict in median (IQR): 1.332(0.9-2.0), 1.501(0.99-2.64), 2.358 (1.38-4.65). CBC-RS predict in median (IQR): 3.776 (3.77-4.78), 6.031(6.03-7.58), 11.837(9.5-18.0).

### 3.5.2 Confounding variables

At univariable logistic regression analysis, both the EuroSCORE II and ECT were associated with in-hospital mortality. The OR was 1.143 (95% CI = 1.076, 1.215;  $p < 0.001$ ) and 1.025 (95% CI = 1.016, 1.034;  $p < 0.001$ ), respectively. It also showed adequate calibration (EuroSCORE HLX<sup>2</sup> 9.142;  $p = 0.33$  and ECT HLX<sup>2</sup> 8.78;  $p = 0.361$ ) and discrimination (EuroSCORE AUC = 0.740; 95% CI = 0.646, 0.834;  $p < 0.001$  and ECT AUC = 0.751; 95% CI = 0.670, 0.833;  $p < 0.001$ ). As expected, almost all variables included in the EuroSCORE II calculation were associated with in-hospital mortality. Moreover, there was no evidence of collinearity between EuroSCORE II, ECT and CBC-RS, with  $T > 0.8$  and FIV close to 1.0. After adjusting for multivariable (EuroSCORE II and ECT), the CBC-RS remained an independent predictor of in-hospital mortality (AOR 1.241, 95% CI = 1.064, 1.447;  $p = 0.006$ ) (Figure 3).

The addition of ECT and EuroSCORE II (adjusted model) in relation to the CBC-RS alone (unadjusted model) decreased the b-coefficient (predictive effect) of the CBC-RS by only 12.2%. The z-test comparison between logistic regression beta-coefficients for CBC-RS (+0.246) and EuroSCORE II (+0.134) and their pooled standard errors (0.067 and 0.031, respectively) (ROMERO et al., 2012) suggest no significant differences between scores for predicting hospital mortality ( $p = 0.065$ ).



**Figure 3.** Plots of in-hospital mortality odds ratio from multivariable (adjusted) logistic regression analysis: Extracorporeal circulation time (ECT) AOR = 1.025 (95% CI = 1.015, 1.034;  $p < 0.001$ ;  $b = +0.024$ ). EuroSCORE II AOR = 1.087 (95% CI = 1.02, 1.158;  $p = 0.011$ ;  $b = +0.083$ ). Complete blood count risk score (CBC-RS) AOR = 1.241 (95% CI = 1.064, 1.447;  $p = 0.006$ ;  $b = +0.215$ ). AOR: Adjusted Odds Ratio. CI: Confidence Interval. b: beta-coefficient.

### 3.5.3 CBC-RS and morbidity

The CBC-RS was a predictor of secondary outcomes. The univariable OR was 1.208 (95% CI = 1.103, 1.323;  $p < 0.001$ ) per 1 point increase and CBC-RS remained an independent predictor of secondary outcomes in multivariable analysis (OR = 1.175; 95% CI = 1.066, 1.295;  $p = 0.001$ ). Moreover, the  $HLX^2$  was 3.409 ( $p = 0.756$ ) and AUC was 0.636 (95% CI = 0.574, 0.699;  $p < 0.001$ ). Among the five major morbidity complications, the CBC-RS was the most powerful predictor of three: post-operative dialysis (OR 1.529; 95% CI = 1.222, 1.914;  $p < 0.001$ ), prolonged ventilator support (OR 1.389; 95% CI 1.221, 1.580;  $p < 0.001$ ), and post-operative stroke (OR 1.325; 95% CI = 1.111, 1.580;  $p = 0.002$ ). CBC-RS had no predictive ability for reoperation necessity ( $p = 0.114$ ) or sternal wound infection ( $p = 0.62$ ).

The OR for BARC hemorrhagic event was 1.359 (95% CI = 1.201, 1.538;  $p < 0.001$ ) per 1 point increase in CBC-RS and AUC was 0.701 (95% CI = 0.620-0.782;  $p < 0.001$ ). The CBC-RS was positively correlated with postoperative time to



discharge in days ( $r = 0.201$ ,  $p < 0.001$ ) and numbers of packed red cells used ( $r = 0.332$ ,  $p < 0.001$ ).

The CBC-RS was also predictor of other complications such as post-operative reanimated cardiac death (OR 1.219; 95% CI = 1.005, 1.478;  $p = 0.044$ ), necessity of vasoactive drugs beyond 48 hours (OR 1.232; 95% CI = 1.115, 1.361;  $p < 0.001$ ); symptomatic postoperative cardiac insufficiency (OR 1.094; 95% CI = 1.013, 1.182;  $p = 0.023$ ) and necessity for tracheostomy OR 1.436; 95% CI = 1.157, 1.782;  $p < 0.001$ ). On the other hand, CBC-RS was not a predictor of infection ( $p = 0.073$ ) or post-operative myocardial infarction (universal definition) ( $p = 0.143$ ).

#### 3.5.4 Subgroup analyzes

There were 28 (9.2%) deaths in men and 9 (7.2%) in women ( $p = 0.45$ ). The EuroSCORE II demonstrated an adequate calibration in both group: HLX<sup>2</sup> 8.256 ( $p = 0.409$ ) in men and HLX<sup>2</sup> 6.507 ( $p = 0.591$ ) in women. On the other hand, the predictive ability of CBC-RS decreased in the female group (AOR = 0.924; 95% CI = 0.691, 1.236;  $p = 0.595$ ) while the CBC-RS AOR in the male group was 1.418 (95% CI = 1.173, 1.714;  $p < 0.001$ ). Males had a higher AUC (95% CI = 0.739; 0.633, 0.844;  $p < 0.001$ ) than the entire cohort.

There were 20 (12%) deaths in patients that underwent not-elective procedures and 17 (7%) in those undergoing elective surgeries ( $p = 0.088$ ). The EuroSCORE II and CBC-RS lose this predictive ability in the elective group: EuroSCORE AOR 0,975 (95% CI = 0.772, 1.232;  $p = 0.833$ ) and CBC-RS AOR 1.143 (95% CI = 0.919, 1.422;  $p = 0.231$ ). However, CBC-RS was the most powerful predictor in the group of non-elective procedures (AOR = 1.369; 95% CI = 1.095, 1.713;  $p = 0.006$ ).

### 3.6 Discussion

To the best of our knowledge, this is the first report to assess the CBC-RS in the prediction of in-hospital death and unfavorable outcomes in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. The CBC-RS was an accurate predictor of perioperative surgical death and complications. This association remains even after adjustment for other well-known predictors of mortality, such as EuroSCORE and ECT. Our data also confirmed the predictive value of EuroSCORE and ECT for mortality. Moreover, the log odds ratio of death vs. alive hospital

discharge (beta-coefficient meaning) [18] was very similar between the CBC-RS and EuroSCORE II. Taken together, these findings suggest that CBC-RS may improve risk stratification in patients referred for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Interestingly, several studies [1, 16, 21] have been devoted to identifying prognostic factors and scores that have predictive value for surgical outcomes: the identification of biomarkers that are routinely available and with a good cost-benefit relationship low cost (such as CBC count) is of special interest.

The interventional procedures possess both risks and benefits that must be considered. The goal of risk assessment is to deliver appropriate therapies to strata of patients at low, intermediate and high risk. In patients with low and intermediate surgical mortality, the risk prediction has little impact on clinical decisions, usually it will not change a surgical plan. A mortality risk higher than 10% is considered high risk [21] because it causes too much concern to patients and surgeons. This cutoff point is reached at the third tercile of CBC-RS ( $\geq 7$  points). In our study, the observed mortality above this cutoff point was 15.8% (Figure 2) while the predicted mortality by EuroSCORE in this group was underestimated (2.58%). The estimated risk provided by CBC-RS was closer to the mortality rate observed than to the predicted using the EuroSCORE II. Thus, we speculate that CBC-RS can lead to further improvements in the risk estimation of patients referred for cardiac surgery with the advantage of being obtained by the inclusion of a simple mathematical calculation in automated computer systems and the possibility that they may be reported by the laboratory along with the results of the CBC count.

In this study, we support previous reports that have found an association between hematological parameters and adverse outcomes. We found that the WBC count and platelet count were the main compounds of CBC-RS in predictive power. Even within the reference limits, the WBC and platelets count contributes to expressive points in the CBC-RS. Indeed, preoperative elevations of WBC count, even within normal ranges, were previously associated with unfavorable outcomes in cardiac surgery, such as stroke [4], myocardial injury, renal insufficiency, reoperation [5], 30 day readmission [22] and short and long term mortality [4,5] after CABG. Our findings are also similar to previous studies [4,5] that did not observe significant associations between WBC count and deep sternal wound infection. In addition, the platelet count reduction in trans and post-operative (and not the absolute preoperative count) was associated with bleeding after cardiac surgery [23]. Finally,

RDW was the third most powerful CBC-RS compound to predict mortality. Similar to our study, in patients who underwent CABG, elevated RDW was associated with in-hospital and long term mortality [7,8].

The RDW and other red blood cell indices may be altered by nutritional deficiency [24] or impaired iron availability due to comorbidities or subclinical inflammatory processes [6]. Similarly, the elevated WBC count, a classical marker of baseline inflammatory patient status, can enhance a systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass [2,22] and lead to tissue damage and complications. Alterations in platelet count are also associated with adverse clinical outcomes. Patients with preoperative thrombocytopenia or thrombocytosis are more likely to bleed and receive a blood transfusion [25], which is associated with major complications and death in cardiac surgery [26]. Therefore, even though we found a relation between CBC-RS and mortality and morbidity complications, we did not establish the CBC-RS as being a risk factor per se but probably as a marker of multifactorial causes that increase the surgical risk. On the other hand, even though this would be an epiphenomenon of an underlying process, this does not exclude the CBC count components as useful and easy biomarkers of surgical risk.

There are potential limitations of this study that should be taken into consideration. First, the generalization of our findings must be performed with caution because our population was from a single small center with high urgency demand and a long wait time prior to elective procedures. In comparison with the EuroSCORE II population [1], our cohort had a high mortality (8.6% vs 4.18%) but similar to previously reported in our country [27]. It would be explained by fewer elective surgeries (59.1% vs. 76.7%), worst renal function (creatinine clearance 67.8 vs 83.6) and more pulmonary disease (17.1% vs 10.7%). Moreover, our analysis was retrospective in nature and thus, we cannot standardize the sample time of measurements, to investigate the causes of preoperative alterations in CBC count and study biomarkers of nutrition, inflammation and hemostasis such as albumin, iron, C-reactive protein, interleukin and fibrinogen.

In summary, our findings suggest that the CBC-RS has the potential to be very useful as a predictor of in-hospital mortality in cardiac surgery with incremental mortality rate of 24.2% (adjusted) to 28% (unadjusted) per 1 point increase in preoperative CBC-RS. Furthermore, there was a 17.5% (adjusted) to 20.8% (unadjusted) increase in major morbidity rate. Particularly attractive, the CBC count

represents the simplest and most readily available preoperative marker and thus, the CBC-RS can be easily calculated and incorporated in hospital a laboratory. Therefore, the high CBC-RS score should stimulate a patient investigation for a reversible causes and, perhaps, inspire a future trial of therapeutic interventions. However, further larger prospective cohort plus multicenter studies in cardiac surgery populations are required to test whether the addition of CBC-RS with the EuroSCORE would increase their predictive ability or surrogate their prognostic tool.

### 3.7 Acknowledgments

The authors thank Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes, Brazil) for providing fellowships.

### 3.8 References

- [1] Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al., EuroSCORE II, *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2012;41:734-744. doi:10.1093/ejcts/ezs043.
- [2] Papp J, Toth A, Sandor B, et al., The influence of on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting on hemorheological parameters. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011;49:331-346. doi:10.3233/CH-2011-1484.
- [3] Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study, *Circulation* 2008;117:478-484. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.718353.
- [4] Dacey LJ, DeSimone J, Braxton JH, et al., Preoperative white blood cell count and mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting, *Ann Thorac Surg* 2003;76:760–764. doi:10.1016/S0003-4975(03)00675-1.
- [5] Newall N, Grayson AD, Oo AY, et al., Preoperative white blood cell count is independently associated with higher perioperative cardiac enzyme release and increased 1-year mortality after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2006;81:583–589. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.08.051.
- [6] Allen LA, Felker GMM, Mehra MR, et al., Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:230–238. doi:10.1016/j.cardfail.2009.11.003.
- [7] Benedetto U, Angeloni E, Melina G, et al., Red blood cell distribution width predicts mortality after coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol* 2013;165:369–371. doi:10.1016/j.ijcard.2012.08.029.

- [8] Warwick R, Mediratta N, Shaw M, et al., Red cell distribution width and coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2013;43:1165–1169. doi:10.1093/ejcts/ezs609.
- [9] Sangoi MB, Silva SHD, Silva JEPD, et al., Relation between red blood cell distribution width and mortality after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011;146:278–280. doi:10.1016/j.ijcard.2010.10.084.
- [10] Sangoi MB, Guarda NDS, Rödel APP, et al., Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Prediction of In-Hospital Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction, *Clin Lab* 2013;59:1351–1356. doi:10.7754/Clin.Lab.2013.130907.
- [11] Gonçalves, S.C., Labinaz, M., Le May, M., et al., Usefulness of mean platelet volume as a biomarker for long-term outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011;107:204-209. Doi: 10.1016/j.amjcard.2010.08.068
- [12] Horne BD, Anderson JL, Muhlestein JB, et al., Complete blood count risk score and its components, including RDW, are associated with mortality in the JUPITER trial. *Eur J Prev Cardiol* 2014; Ahead of print:1–8. doi:10.1177/2047487313519347.
- [13] Lappé JM, Horne BD, Shah SH, et al., Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta* 2011;412:2094-2099. doi:10.1016/j.cca.2011.07.018.
- [14] Anderson JL, Ronnow BS, Horne BD, et al., Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007;99:169-174. doi:10.1016/j.amjcard.2006.08.015.
- [15] Horne BD, May HT, Muhlestein JB, et al., Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *Am J Med* 2009;122:550-558. doi:10.1016/j.amjmed.2008.10.043.
- [16] Shroyer ALW, Coombs LP, Peterson ED, et al., The society of thoracic surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models, *Ann Thorac Surg* 2003;75:1856-1865. doi:10.1016/S0003-4975(03)00179-6.
- [17] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al., Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-2747. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
- [18] Romero C, Velde LT, Ponsen H, et al., C-statistics versus logistic regression for assessing the performance of qualitative diagnostic tests. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:73-76. doi:10.1515/CCLM.2011.726.

- [19] Katz M, Multivariable analysis: a primer for readers of medical research, *Ann Intern Med* 2003;138:644–50. doi:10.7326/0003-4819-138-8-200304150-00012
- [20] Salis S, Mazzanti VV, Merli G, et al., Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:814–22. doi:10.1053/j.jvca.2008.08.004.
- [21] Nashef SAM, Roques F, Michel P, et al., European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE), *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 1999;16:9–13. doi:10.1016/S1010-7940(99)00134-7.
- [22] Brown JR, Landis RC, Chaisson K, et al., Preoperative white blood cell count and risk of 30-day readmission after cardiac surgery. *Int J Inflam* 2013;2013:1-7. doi:10.1155/2013/781024.
- [23] Tettey M, Aniteye E, Sereboe L, et al., Predictors of post operative bleeding and blood transfusion in cardiac surgery, *Ghana Med J* 2009;2:71-77. doi: 10.4314/gmj.v43i2.55316.
- [24] Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ, How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. *Mayo Clin Proc* 2005;80:923-936. doi:10.4065/80.7.923.
- [25] Glance LG, Blumberg N, Eaton MP, et al., Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2014;120:62-75. doi:10.1097/ALN.0b013e3182a4441f.
- [26] Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, et al., Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann Thorac Surg* 2012;94:460-467. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.04.005.
- [27] Lisboa L, Moreira L, Mejia O. Evolution of cardiovascular surgery at the Instituto do Coração: analysis of 71,305 surgeries. *Arq Bras Cardiol* 2010;94:174–81.

## 4 CONCLUSÕES

- O papel preditor de morte hospitalar do tradicional *EuroSCORE* e o tempo de circulação extracorpórea foram confirmados nesta população.
- O CBC-RS pré-operatório se mostrou um preditor acurado e calibrado para morte hospitalar em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea;
  - Valores do CBC-RS acima do terceiro tercil ( $\geq 7$  pontos) identificou corretamente pacientes com alto risco cirúrgico (mortalidade prevista acima de 10% e observada de 15,8%);
  - Esta habilidade do CBC-RS foi mais expressiva em homens e pacientes submetidos à cirurgias não eletivas do que para mulheres e cirurgias eletivas. O mesmo ocorreu com o *EuroSCORE* nesta população.
  - O CBC-RS se mostrou preditor acurado e calibrado para 3 das 5 complicações pós-operatórias consideradas mais graves: necessidade de diálise, ventilação prolongada e AVC;
  - O mesmo efeito foi observado para complicações menores tais como: necessidade de uso de drogas vasopressoras, inotrópicas, insuficiência cardíaca sintomática, parada cardíaca reanimada e necessidade de traqueostomia;
  - O CBC-RS foi preditor de hemorragias graves pelo critério BARC;
  - O CBC-RS não teve boa capacidade preditiva na necessidade de reoperação, infartos, arritmias ou infecções no pós-operatório;
  - Houve correlação positiva entre o CBC-RS e o número de transfusões e tempo de internação pós-operatória;
  - A habilidade preditiva permaneceu mesmo após ajuste para o *EuroSCORE* e tempo de circulação extracorpórea;
  - O poder preditor do CBC-RS isoladamente aparenta similaridade ao do tradicional *EuroSCORE* pelo teste estatístico Z, tendo a vantagem da sua facilidade de cálculo, desde que incorporado ao sistema de informática do laboratório.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERT, A. A et al. Preoperative high leukocyte count: a novel risk factor for stroke after cardiac surgery. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 75, n. 5, p. 1550-1557, maio 2003.

ALBUQUERQUE, L. C. et al. Diretrizes para o tratamento cirúrgico das doenças da aorta da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 22, n. 2, p. 137-150, jun. 2007.

ALLEN, L. A. et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. **Journal of cardiac failure**, v. 16, n. 3, p. 230-8, mar. 2010.

ALMEIDA, F. F. et al. Fatores preditores da mortalidade hospitalar e de complicações per-operatórias graves em cirurgia de revascularização do miocárdio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 80, n. 1, p. 41-50, jan. 2003.

ANDERSON, J. L. et al. Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. **The American journal of cardiology**, v. 99, n. 2, p. 169-174, 15 jan. 2007.

ARBEL, Y. et al. Red blood cell distribution width and 3-year outcome in patients undergoing cardiac catheterization. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 37, n. 4, p. 469-74, maio 2014.

AUNG, N. et al. Progressive rise in red cell distribution width is associated with poor outcome after transcatheter aortic valve implantation. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 99, n. 17, p. 1261-6, set. 2013a.

AUNG, N. et al. Expansion of the red cell distribution width and evolving iron deficiency as predictors of poor outcome in chronic heart failure. **International journal of cardiology**, v. 168, n. 3, p. 1997-2002, 3 out. 2013b.

AZAB, B. et al. Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. **Platelets**, v. 22, n. 8, p. 557-66, jan. 2011.

BELL, M. L. et al. Does preoperative hemoglobin independently predict short-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery? **The Annals of thoracic surgery**, v. 86, n. 5, p. 1415-23, dez. 2008.

BENEDETTO, U. et al. Red blood cell distribution width predicts mortality after coronary artery bypass grafting. **International journal of cardiology**, v. 165, n. 2, p. 369-71, 10 maio 2013.

BOJAR, R. **Manual of perioperative care in adult cardiac surgery**. 5. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011.



BONOW, R. O. et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to. **Circulation**, v. 118, n. 15, p. e523–661, 7 out. 2008.

BONOW, R. O. et al. **Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine** (kindle e-book). 9th. ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2012.

BRAILE, D. M.; GODOY, M. F. DE. História da cirurgia cardíaca. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 27, n. 1, p. 125–134, 2012.

BRASIL. Ministério da Previdência Social. **Benefícios por incapacidade ativos urbanos por CID**. Disponível em: <<http://www3.dataprev.gov.br>>. Acesso em: 13 mar.2014.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Sistema de informações sobre mortalidade (SIM)**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10>>. Acesso em: 30 mar.2014.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. **Sistema de Informações hospitalares do SUS (SIH/SUS)**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/qj>>. Acesso em: 30 mar.2014.

BREISBLATT, W. M. et al. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 15, n. 6, p. 1261–9, maio 1990.

BRIDGEWATER, B. et al. The 4th European Association for Cardio-Thoracic Surgery adult cardiac surgery database report. **Interactive cardiovascular and thoracic surgery**, v. 12, n. 1, p. 4-5, jan. 2011.

BROWN, J. R. et al. Preoperative white blood cell count and risk of 30-day readmission after cardiac surgery. **International journal of inflammation**, v. 2013, n. 781024, p. 1-7, jan. 2013.

CARVALHO, M. R. M. DE et al. Aplicação do EuroSCORE na cirurgia de revascularização miocárdica em hospitais públicos do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 25, n. 2, p. 209–217, jun. 2010.

CAUTHEN, C. A. C. et al. Progressive rise in red cell distribution width is associated with disease progression in ambulatory patients with chronic heart failure. **Journal of cardiac failure**, v. 18, n. 2, p. 146-152, fev. 2012.

CELIK, T. et al. Predictive value of admission platelet volume indices for in-hospital major adverse cardiovascular events in acute ST - segment elevation myocardial infarction. **Angiology**, v. epub ahead, 3 dez. 2013.

CHU, S. G. et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 8, n. 1, p. 148–56, jan. 2010.

CUMMINGS, S. R. et al. Delineando estudos de coorte. In: CUMMINGS, S. R.; HULLEY, S. B.; NEWMAN, S. B. **Delineando a Pesquisa Clínica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 202–223.

DACEY, L. J. et al. Preoperative white blood cell count and mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 76, n. 3, p. 760–764, set. 2003.

DE SOMER, F. Recent advances in the comprehension and the management of perioperative systemic host response during cardiopulmonary bypass. **Recent patents on cardiovascular drug discovery**, v. 7, n. 3, p. 180-5, dez. 2012.

EGE, M. R. et al. Platelet distribution width and saphenous vein disease in patients after CABG : Association with graft occlusion. **Herz**, n. February, 8 set. 2012.

EISEN, A. et al. Mean platelet volume as a predictor for long-term outcome after percutaneous coronary intervention. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 36, n. 4, p. 469–74, nov. 2013.

ELIAS, D. O.; SOUZA, M. H. L. Complicações da Circulação extracorporea. In: **Fundamentos da circulação extracorpórea**. 2. ed. Rio de Janeiro: [s.n.]. p. 377–406.

EUROSCORE STUDY GROUP. **EuroSCORE II calculator**. Disponível em: <<http://www.euroscore.org/calc.html>>. Acesso em: 25 out.2014.

FADINI, G. P. et al. Elevated white blood cell count is associated with prevalence and development of the metabolic syndrome and its components in the general population. **Acta diabetologica**, v. 49, n. 6, p. 445–51, dez. 2012.

FAILACE, R.; FERNANDES, F. B.; FAILACE, R. **Hemograma**: manual de interpretação. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FARHANGI, M. A. et al. White blood cell count in women: relation to inflammatory biomarkers, haematological profiles, visceral adiposity, and other cardiovascular risk factors. **Journal of health, population, and nutrition**, v. 31, n. 1, p. 58-64, mar. 2013.

FARIAS, M. M. G. M.; BÓ, S. D. Importância clínica e laboratorial do volume plaquetário médio. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 4, p. 275–281, ago. 2010.

FATEMI, O. et al. Red cell distribution width is a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 35, n. 1, p. 57-64, 2013.

FELKER, G. M. et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 1, p. 40-7, 3 jul. 2007.

FELLAHI, J.-L. et al. Simultaneous measurement of cardiac troponin I, B-type natriuretic peptide, and C-reactive protein for the prediction of long-term cardiac outcome after cardiac surgery. **Anesthesiology**, v. 111, n. 2, p. 250–7, ago. 2009.

FIELD, A. **Descobrimdo a estatística usando o SPSS**. Traduzido por Lorí Viali. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FIGUEIREDO, M. S. Impacto da inflamação na regulação do ferro e deficiência funcional de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 55 11, p. 18-21, jun. 2010.

GABRIEL, E. A. et al. On-pump coronary artery bypass graft surgery: biochemical, hormonal and cellular features. **Revista brasileira de cirurgia cardiovascular**, v. 26, n. 4, p. 525-31, 2011.

GARCÍA SERRANO, L. et al. Incidence and prognosis implication of anemia in patients admitted with acute coronary syndrome. **Medicina clínica**, v. 140, n. 9, p. 425–6, 4 maio 2013.

GELAPE, C. L. et al. Preoperative plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor type I (sTNF-RI) predicts adverse events in cardiac surgery. **Cytokine**, v. 38, n. 2, p. 90-5, maio 2007.

GEORGE-GAY, B.; PARKER, K. Understanding the complete blood count with differential. **Journal of Perianesthesia Nursing**, 2003.

GOMES, R. V. et al. Avaliação pré operatória em cirurgia cardíaca. In: ESPOCATTE, R.; RANGEL, F. O. D.; ROCHA, R. M. **Cardiologia Intensiva: Bases práticas**. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. p. 175–180.

GONÇALVES, S. et al. Impact of red blood cell distribution width on risk for bleeding events in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 32, n. 1, p. 27-33, jan. 2013.

GONCALVES, S. C. et al. Usefulness of mean platelet volume as a biomarker for long-term outcomes after percutaneous coronary intervention. **The American journal of cardiology**, v. 107, n. 2, p. 204-9, 15 jan. 2011.

GONZÁLEZ-FERRER, J. J. et al. Influence of hemoglobin level on in-hospital prognosis in patients with acute coronary syndrome. **Revista Española de Cardiología (English ed.)**, v. 61, n. 9, p. 945-52, jan. 2008.

GUL, M. et al. The relationship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up. **Coronary artery disease**, v. 23, n. 5, p. 330-336, ago. 2012.

- HAGAN, P. G. et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 283, n. 7, p. 897-903, 16 fev. 2000.
- HAJJAR, L. A. et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. **JAMA**, v. 304, n. 14, p. 1559-1567, 2014.
- HEMINGWAY, H. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of biomarkers for the prioritisation of patients awaiting coronary revascularisation: a systematic review and decision model. **Health technology assessment**, v. 14, n. 9, p. 1-151, iii-iv, fev. 2010.
- HILLIS, L. D. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 58, n. 24, p. e123-210, 6 dez. 2011.
- HIRATZKA, L. F. et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. **Circulation**, v. 121, n. 13, p. 1544-1579, 16 ago. 2010.
- HOCHMAN, J.; SLEEPER, L. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 9, p. 625-634, ago. 1999.
- HORNE, B. D. et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. **The American journal of medicine**, v. 122, n. 6, p. 550-558, jun. 2009.
- HORNE, B. D. et al. Complete blood count risk score and its components, including RDW, are associated with mortality in the JUPITER trial. **European journal of preventive cardiology**, v. Ahead of p, p. 1-8, 8 jan. 2014.
- HUEB, W. et al. Ten-year follow-up survival of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. **Circulation**, v. 122, n. 10, p. 949-57, 7 set. 2010.
- KARKOUTI, K.; WIJEYSUNDERA, D. N.; BEATTIE, W. S. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. **Circulation**, v. 117, n. 4, p. 478 - 484, 29 jan. 2008.
- KLOVAITE, J. et al. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39,531 participants from the general population. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 9, n. 1, p. 49-56, jan. 2011.
- KOYNER, J.; BENNETT, M.; WORCESTER, E. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. **Kidney Int**, v. 74, n. 8, p. 1059-1069, out. 2008.

- KULIER, A. et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. **Circulation**, v. 116, n. 5, p. 471–9, 31 jul. 2007.
- LAPPÉ, J. M. et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. **Clinica chimica acta**, v. 412, n. 23-24, p. 2094 – 2099, 20 nov. 2011.
- LIMA, R. D. C. et al. Diretrizes da cirurgia de revascularização miocárdica valvopatias e doenças da aorta. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 82, n. Supl V, p. 1-20, mar. 2004.
- LINDEN, M. D.; JACKSON, D. E. Platelets: pleiotropic roles in atherogenesis and atherothrombosis. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 42, n. 11, p. 1762-6, nov. 2010.
- LINDSAY, A. J. et al. Lactate clearance time and concentration linked to morbidity and death in cardiac surgical patients. **The Annals of thoracic surgery**, v. 95, n. 2, p. 486-92, fev. 2013.
- LIPPI, G. et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 133, p. 628-632, 2009.
- LISBOA, L. A. F. et al. Evolução da cirurgia cardiovascular no Instituto do Coração: análise de 71.305 operações. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 2, p. 174-181, fev. 2010.
- LISBOA, L. A. F. et al. EuroSCORE II and the importance of a local model, InsCor and the future SP-SCORE. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular: órgão oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 29, n. 1, p. 1-8, 2014.
- MASSIN, M. M. Relation between red cell distribution width and clinical outcome after surgery for congenital heart disease in children. **Pediatric Cardiology**, v. 33, n. 7, p. 1021–5, out. 2012.
- MEHRAN, R. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. **Circulation**, v. 123, n. 23, p. 2736-2747, 14 jun. 2011.
- MOTA, A. L.; RODRIGUES, A. J.; ÉVORA, P. R. B. Circulação extracorpórea em adultos no século XXI. Ciência, arte ou empirismo. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 23, n. 1, p. 78-92, 2008.
- NASHEF, S. A. M. et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 16, n. 1, p. 9-13, 1 jul. 1999.

NASHEF, S. A. M. et al. EuroSCORE II. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 41, n. 4, p. 734-44, 1 abr. 2012.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION; U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **PubMed**. Disponível em: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=euroscore\[Title/Abstract\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=euroscore[Title/Abstract])>. Acesso em: 10 mar.2015.

NDREPEPA, G. et al. Total leucocyte count, but not C-reactive protein, predicts 1-year mortality in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. **Clinical Science**, v. 116, n. 8, p. 651-8, abr. 2009.

NEWALL, N. et al. Preoperative white blood cell count is independently associated with higher perioperative cardiac enzyme release and increased 1-year mortality after coronary artery bypass grafting. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 81, n. 2, p. 583–9, mar. 2006.

OSADNIK, T. et al. Red cell distribution width is associated with long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 13, p. 113, jan. 2013.

PAI, R. G. et al. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 82, n. 6, p. 2116-22, dez. 2006.

PALMERINI, T. et al. Association among leukocyte count, mortality, and bleeding in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy [ACUITY] trial). **The American Journal of Cardiology**, v. 111, n. 9, p. 1237–45, 1 maio 2013.

PAPP, J. et al. The influence of on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting on hemorheological parameters. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, v. 49, n. 1-4, p. 331 – 346, jan. 2011.

PATEL, K. V et al. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 765, p. 211-6, jan. 2013.

PERLSTEIN, T. S. et al. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 6, p. 588-94, 23 mar. 2009.

REYNOLDS, T. M. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines on preoperative tests: the use of routine preoperative tests for elective surgery. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 43, n. Pt 1, p. 13-6, jan. 2006.

RINDER, C. S. et al. Platelet PIA2 polymorphism and platelet activation are associated with increased troponin I release after cardiopulmonary bypass. **Anesthesiology**, v. 97, n. 5, p. 1118-22, dez. 2002.

ROMERO, C. et al. C-statistics versus logistic regression for assessing the performance of qualitative diagnostic tests. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 50, n. 1, p. 73 – 76, jan. 2012.

SALIS, S. et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 22, n. 6, p. 814-22, dez. 2008.

SANGOI, M. B. et al. Relation between red blood cell distribution width and mortality after acute myocardial infarction. **International Journal of Cardiology**, v. 146, n. 2, p. 278-80, 21 jan. 2011.

SHROYER, A. L. W. et al. The society of thoracic surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 75, n. 6, p. 1856-1865, jun. 2003.

SOARES, G. M. T. et al. Prevalência das principais complicações pós-operatórias em cirurgias cardíacas. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 24, n. 3, p. 139-146, 2011.

SOLEIMANI, A. et al. Can white blood cell count be used as a predictor of atrial fibrillation following cardiac surgery? A short literature review. **Anatolian Journal of Cardiology**, v. 14, n. 2, p. 216-7, mar. 2014.

SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. Resposta do organismo humano à circulação extracorpórea. In: \_\_\_\_\_. **Fundamentos da circulação extracorpórea**. 2. ed. Rio de Janeiro: Alfa Rio, 2006a. p. 336–356.

\_\_\_\_\_. Introdução à circulação extracorpórea. In: \_\_\_\_\_. **Fundamentos da circulação extracorpórea**. 2. ed. Rio de Janeiro: Alfa Rio, 2006b. p. 33–50.

\_\_\_\_\_. Hipotermia. In: \_\_\_\_\_. **Fundamentos da circulação extracorpórea**. 2. ed. Rio de Janeiro: Alfa Rio, 2006c. p. 253–268.

SPONHOLZ, C. et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. **Critical Care**, v. 10, n. 5, p. R145, jan. 2006.

TARANTINI, L. et al. Prevalence and prognostic role of anaemia in patients with acute heart failure and preserved or depressed ventricular function. **Internal and Emergency Medicine**, v. 8, n. 2, p. 147-55, mar. 2013.

TARASOUTCHI, F. et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, n. 5 (supl 3), p. 1-67, nov. 2011.

TAŞOĞLU, İ. et al. Preoperative Red Cell Distribution Width as a Predictor of Mortality in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting. **Kosuyolu Kalp Dergisi**, v. 16, n. 1, p. 1-6, 20 mar. 2013.

TEFFERI, A.; HANSON, C. A.; INWARDS, D. J. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 80, n. 7, p. 923 – 936, jul. 2005.

TETTEY, M. et al. Predictors of post operative bleeding and blood transfusion in cardiac surgery. **Ghana Medical Journal**, v. 2, n. 43, p. 71-76, 2009.

THIELMANN, M. et al. Perioperative thrombocytopenia in cardiac surgical patients - incidence of heparin-induced thrombocytopenia, morbidities and mortality. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 37, n. 6, p. 1391-5, jun. 2010.

THYGESEN, K. et al. Third universal definition of myocardial infarction. **Circulation**, v. 126, n. 16, p. 2020-35, 16 out. 2012.

UEDA, T. et al. High mean corpuscular volume is a new indicator of prognosis in acute decompensated heart failure. **Circulation Journal**, v. 77, n. 11, p. 2766–2771, 2013.

WARNES, C. A et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for. **Circulation**, v. 118, n. 23, p. 2395-451, 2 dez. 2008.

WARREN, O. J. et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 - mechanisms of pathogenesis. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 23, n. 2, p. 223–31, maio 2009.

WARWICK, R. et al. Red cell distribution width and coronary artery bypass surgery. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 43, n. 6, p. 1165–9, 31 jun. 2013.

WELSBY, I. J. et al. Genetic factors contribute to bleeding after cardiac surgery. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, n. 6, p. 1206–12, jul. 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The top 10 causes of death**. Disponível em: <<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>>. Acesso em: 30 mar. 2015.



## **ANEXOS**

# ANEXO A

## INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

1) **NID:**..... **IDADE:**...**SEXO:**  Masc  Fem

2) **DATAS:** Cirurgia:.....Alta:..... Tempo Internação PósOperatória:..dias

3) **DADOS DA AV.PRÉ-OPERATÓRIA: Peso:..... Kg Altura:.... m IMC:.....**

Condições cirurgicas:  E:Eletiva  U:Urgência  M:Emergência  Desconhecido

Situação crítica Pré-Op:  Não  Em VM  IRA  Choque  PCRR ou TV  Tratando Endocardite

<b>FAT.RISCO:</b>	Hipertensão: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S	Dislipidemia: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S
	Tabagismo: <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Ativo <input type="checkbox"/> Abstinência	Etilismo: <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Ativo <input type="checkbox"/> Abst
<b>SINTOMAS:</b>	Angina: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> Indefinido, CF:...	Dispneia: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S, <input type="checkbox"/> ? CF:...
	Síncope: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> Indefinido	Outros: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> Indefinido
<b>EVENTOS:</b>	IAM(Q) prévio: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S: Data:.././..	AVC prévio: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S: Tipo:....
	SCA / IAM não Q: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S: Data:.././..	EAP: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S
<b>PROCEDIM PRÉVIO</b>	CardioCirurgia: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> CRM <input type="checkbox"/> Valva <input type="checkbox"/> Outra	Marcapasso: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S
	Percutâneo: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ICP/Stent <input type="checkbox"/> Valva <input type="checkbox"/> Outro	<input type="checkbox"/> Carótica <input type="checkbox"/> Vascular mmii
<b>COMOR-BIDADES:</b>	Redução da Mobilidade: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S	Doença Cerebro Vascular: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S
	DPOC: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S. Se Sim: Em tto? <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S	Doença Vascular Periférica: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S
	Diabete Melitus: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S Se sim: Insulina? <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S. Metformina? <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S	IRC: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S Se sim:: em Hemodiálise? <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S

#### 4) EXAMES PRÉ-OP ROTINA:

<b>ECG:</b>	<input type="checkbox"/> Sinusal <input type="checkbox"/> FA <input type="checkbox"/> Outros
<b>ECO:</b>	FE...% <input type="checkbox"/> DVE CIV: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S
	HAP: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> S. Se sim: PSP:....mmHg
	<input type="checkbox"/> EA <input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> EM <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IT
<b>USC:</b>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> 0-49% <input type="checkbox"/> 50-70% <input type="checkbox"/> >70%
<b>CAT</b>	N°Vasos: (0)(1)(2)(3)(?)
	Gravidade: (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

#### 5) DADOS DA CIRURGIA

	N	S	OBS	Valores:	N
CRM				N°Pontes	
Valva				N°Valvas	
ASP				TCEC	
AOP				TClamp	
Outras Cardio				Autolog	
Outras Não-C				CHAD	

#### 6) EVENTOS ADVERSOS PÓS-OPERATÓRIO ATÉ ALTA:

Maiores	Não	Sim	Menores	Não	Sim:	Uso de:	Não	Sim:
Morte			PCR abortada			Sangue		
Reoperação cardíaca			Arritmia			Hemoderivados		
Hemodiálise			Edema pulmonar			Prótrombóticos		
Ventilação prolongada			IAM			Pesquisador:		
Choque prolongado			AVC					
Infecção profunda FO			Infecções (outras)					
Drenagem Pleural longa			Reoperações (outras)			Data:		
Dependência funcional								

#### PESQUISA DE EXAMES NO SISTEMA SDAT-LAC

PRÉ-OPERATÓRIO			
<b>Data/h:</b>		Eritroc	
Creat		Plaquet	
TP		Ht	
TTP		Hb	
Fibrinog		RDW	
Albumina		VCM	
Glicose		PDW	
Leucoc.		VPM	

#### N°ID:.....

PO1	
<b>Data/H:</b>	
Ht	
Hb	
Plaq	
RDW	
VCM	
PDW	
VPM	

PO2	
<b>Data/H:</b>	
Ht	
Hb	
Plaq	
RDW	
VCM	
PDW	
VPM	

**ANEXO B**  
**FOLHA DE APROVAÇÃO DO CEPE**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS NA PREDIÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM CIRURGIA CARDÍACA DE ADULTOS

**Pesquisador:** ANA RODEL

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 20487713.9.0000.5346

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 433.880

**Data da Relatoria:** 08/10/2013

**Apresentação do Projeto:**

As doenças cardiovasculares lideram as causas morte no Brasil e no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008), além de ser a segunda causa de incapacidade por doenças crônicas (SCHIMIDT, 2011). O número de cirurgias cardíacas realizadas vem crescendo nas últimas décadas. A cirurgia é indicada para reduzir a mortalidade (em longo prazo)

por diversas patologias cardíacas, portanto a mortalidade causada pela própria cirurgia (em curto prazo) deve ser baixa o suficiente para tornar seu

risco aceitável. A mortalidade cirúrgica sofre uma ampla variação individual, sendo de difícil estimativa.

Grande parte da mortalidade pela cirurgia cardíaca é atribuível aos efeitos do bombeamento do sangue por fora do corpo enquanto o coração está parado (circulação extracorpórea), o que conhecidamente causa danos pronunciados aos elementos sanguíneos (em especial as plaquetas e hemácias). Sabe-se que alterações grosseiras nestes elementos, como a redução quantitativa do número de hemácias e plaquetas aumentam o risco cirúrgico, sendo assim plausível acreditar que alterações qualitativas destes também possam aumentar a susceptibilidade

individual à morte pela cirurgia com circulação extracorpórea. Apesar dos índices hematimétricos, parâmetros disponíveis no hemograma préoperatório

**Endereço:** Av. Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria 2º andar

**Bairro:** Cidade Universitária - Camobi

**CEP:** 97.105-900

**UF:** RS

**Município:** SANTA MARIA

**Telefone:** (55)3220-9362

**E-mail:** cep.ufsm@gmail.com

Continuação do Parecer: 433.880

rotineiro, poderem refletir alterações qualitativas hematológicas, a literatura carece da avaliação destes parâmetros como preditores de risco operatório. Para explorar esta questão, será realizado um estudo de coorte retrospectiva envolvendo 530 pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Serão coletados e analisados dados do hemograma pré e pós operatório, mortalidade e eventos mórbidos pós operatórios. Para ver se as associações encontradas tem correlação independente com outras variáveis conhecidamente associadas a maior risco, estas também serão coletadas, tais como idade, sexo, creatinina, características da cirurgia e alguns parâmetros de exames perioperatórios realizados rotineiramente.

A Hipótese:

Os valores dos índices hematimétricos, em especial o PDW e RDW, correlacionam-se com a mortalidade cirurgica de forma independente das variáveis de risco conhecidas (EUROSCORE)

Será realizado um estudo de coorte retrospectiva dos prontuários de todos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca de grande porte, entre 1/1/2009

até a data de aprovação do comitê de ética. A busca dos prontuários será baseada no nome e registro de todos pacientes operados no período

definido, totalizando até o momento 500 casos, conforme os cadernos de registro do bloco cirúrgico do HUSM. Estes dados já fazem parte da rotina

interna do Serviço de Cardiologia do HUSM, onde é preenchida uma ficha de avaliação pré-operatória, um relatório cirúrgico e uma ficha de

complicações pós-operatória. Os dados laboratoriais (variáveis preditoras) serão analisados separadamente (cegados para os achados dos

prontuários), através do banco de dados do Laboratório de Análises Clínicas (SQL Server Scola SADT).

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar o papel dos índices hematimétricos (PDW, VPM, RDW, VCM) na avaliação pré-operatória de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea em adultos.

Objetivo Secundário:

- Investigar o potencial prognóstico de alguns índices hematimétricos como RDW, VCM, PDW, VPM, avaliados no pré-operatório de rotina, buscando uma associação destes com desfechos adversos pós-operatórios;-Investigar o potencial

**Endereço:** Av. Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria 2º andar

**Bairro:** Cidade Universitária - Camobi

**CEP:** 97.105-900

**UF:** RS

**Município:** SANTA MARIA

**Telefone:** (55)3220-9362

**E-mail:** cep.ufsm@gmail.com

Continuação do Parecer: 433.880

prognóstico da variação pré e pós-operatória dos índices hematimétricos, hemoglobina, contagem de plaquetas, RDW, VCM, PDW, VPM, buscando uma associação desta variação com desfechos adversos pós-operatórios;-Avaliar se as alterações detectadas nos índices hematimétricos são independentes de outras variáveis prognósticas, como as demográficas, transoperatórias e as do EUROSCORE;

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Por não tratar-se de pesquisa experimental, os participantes não estão expostos a risco de saúde com a participação neste projeto. O único risco seria a exposição acidental dos dados por perda ou roubo. Para minimizar este risco, o registro dos dados será dividido em dois bancos de dados virtuais (BD1 e BD2), armazenados em computadores geograficamente separados, além do registro físico (BD3, representado pelas fichas de coleta de dados) em um terceiro local. O BD1 irá gerar automaticamente um nº de identificação (NID)

As doenças cardiovasculares lideram as causas morte no Brasil e no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008), além de ser a segunda causa de incapacidade por doenças crônicas (SCHIMIDT, 2011). Segundo consulta à base de dados do MINISTÉRIO DA PREVIDÊNCIA SOCIAL, em 2011 foram pagos 164.960 auxílios doença em virtude destas patologias. Dentre as doenças cardiovasculares, as doenças cardíacas causam 15,9% das mortes no mundo, sendo mais de 80% destas representadas pela cardiopatia isquêmica (CI) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

No Brasil, morreram 106.557 pessoas por cardiopatia isquêmica em 2009, sendo que o Rio Grande do Sul lidera com taxas com 71,2 óbitos / 100mil habitantes (AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE COMPLEMENTAR, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). A partir da década de 50, a cirurgia cardíaca à céu aberto surgiu como opção de tratamento para uma parte destas patologias fatais, sendo que no ano de 2011 foram realizadas 100 mil operações no Brasil, conforme BRAYLE e GODOY (2012, p.133). Dentre estas, a mais comumente realizada é a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) como tratamento para a CI (KINSMAN, 2010; LISBOA, 2010), chegando a uma taxa de 60/100mil habitantes na região sul do Brasil (PIEGAS, 2009). A cirurgia cardíaca visa aliviar sintomas ou reduzir a

**Endereço:** Av. Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria 2º andar

**Bairro:** Cidade Universitária - Camobi

**CEP:** 97.105-900

**UF:** RS

**Município:** SANTA MARIA

**Telefone:** (55)3220-9362

**E-mail:** cep.ufsm@gmail.com

Continuação do Parecer: 433.880

mortalidade pela cardiopatia a ser corrigida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2004). A redução da mortalidade em curto prazo é notável em cardiopatias agudas graves, quando o óbito sem cirurgia chega próximo a 60% (EAGLE, 2000; HOCHMAN, 1999). Já a capacidade da cirurgia em reduzir a mortalidade de longo prazo nas cardiopatias crônicas é menos expressiva, limitada à pacientes com cardiopatias mais graves e com baixo risco cirúrgico. Assim, antes de indicar a cirurgia é fundamental a correta estimativa do risco individual em termos de morbimortalidade cirúrgica. A mortalidade cirúrgica sofre ampla variação entre os indivíduos, podendo ser tão baixa quanto 0,8% ou tão alta quanto 11%, elevando-se com a idade, doenças concomitantes e gravidade das alterações cardíacas (NASHEF, 2002). Já as taxas de morbidade hospitalar são mais elevadas, entre 21,2 a 49% (ALMEIDA, 2003; IGLEZIAS, 2001). Nesse contexto, considerando a importância da correta estimativa do risco cirúrgico e a ampla variação individual na incidência de complicações, a utilização de biomarcadores laboratoriais poderia contribuir significativamente na predição de desfechos adversos perioperatórios. Alguns biomarcadores já foram avaliados (FELLAHI, 2009; KOYNER, 2008; KANDO, 2012; PERRY, 2008; SPONHOLZ, 2006), porém a maioria destes só existe em laboratórios de pesquisa ou são de alto custo. Sob este aspecto, destaca-se a relevância da avaliação do hemograma, um exame que avalia os elementos celulares do sangue, justamente os mais danificados durante a cirurgia cardíaca devido a sua peculiar necessidade de bombeamento do sangue por fora do corpo (circulação extracorpórea) (BOJAR, 2011; SOUZA e ELIAS, 2006a). Além das informações básicas tradicionais do hemograma (hemoglobina, plaquetas e leucócitos), este fornece vários parâmetros tais como a amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW), o volume corpuscular médio (VCM), o volume plaquetário médio (VPM) e a amplitude de distribuição das plaquetas (PDW). Sabese que alterações quantitativas destes elementos, como a redução do número de hemácias ou plaquetas, aumentam o risco cirúrgico (CARRASCAL, 2010; KARKOUTI, 2008). Sendo assim, é plausível acreditar que alterações qualitativas, detectáveis por análise dos índices hematimétricos,

**Endereço:** Av. Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria 2º andar

**Bairro:** Cidade Universitária - Camobi

**CEP:** 97.105-900

**UF:** RS

**Município:** SANTA MARIA

**Telefone:** (55)3220-9362

**E-mail:** cep.ufsm@gmail.com

Continuação do Parecer: 433.880

também possam aumentar a susceptibilidade individual à morte pela cirurgia. Estes índices já foram avaliados em outras condições cardiovasculares como insuficiência cardíaca e infarto (ALLEN, 2010; CAUTHEN, 2012; CHU, 2010; EGE, 2012; FELKER, 2007; GUL, 2012; SANGOI, 2011; WANG, 2011), demonstrando correlação com a morbimortalidade.

**Introdução:**

Tamanho da Amostra no Brasil: 500

apenas de acesso ao pesquisador principal. O BD2 e BD3 conterão os dados médicos dos pacientes, utilizando apenas o NID como identificador de registros, sendo o último armazenado em armário chaveado no Hospital Universitário e destruído ao final do estudo. Utilizando este sistema, reduz-se a possibilidade de exposição acidental de dados pessoais, pois isto só seria possível mediante perda ou roubo concomitante destes três bancos de dados.

**Benefícios:** Este projeto de pesquisa propiciará um conhecimento que contribuirá para o aprimoramento da estimativa de risco cirúrgico para os pacientes com previsão de realizar cirurgia cardíaca, sem adicionar custos ao sistema de saúde. Esta estimativa auxiliará na tomada de decisões por clínicos, anestesistas, cirurgiões, perfusionistas e demais membros da equipe pré operatória. Estas decisões podem envolver reavaliação da indicação cirúrgica, intensificação de medidas de vigilância, otimização da reserva de recursos hospitalares e eventualmente até incitar a pesquisa de tratamentos preventivos ou profiláticos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo de muita relevância, bem justificado e metodologicamente adequado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Presentes e adequados.

**Recomendações:**

Aprovar

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

aprovado

**Endereço:** Av. Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria 2º andar

**Bairro:** Cidade Universitária - Camobi

**CEP:** 97.105-900

**UF:** RS

**Município:** SANTA MARIA

**Telefone:** (55)3220-9362

**E-mail:** cep.ufsm@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA MARIA/ PRÓ-REITORIA  
DE PÓS-GRADUAÇÃO E



Continuação do Parecer: 433.880

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

SANTA MARIA, 23 de Outubro de 2013

---

**Assinador por:**

**Félix Alexandre Antunes Soares  
(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria 2º andar

**Bairro:** Cidade Universitária - Camobi

**CEP:** 97.105-900

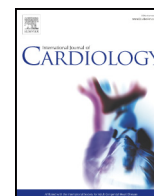
**UF:** RS

**Município:** SANTA MARIA

**Telefone:** (55)3220-9362

**E-mail:** cep.ufsm@gmail.com

**ANEXO C**  
**ARTIGO CIENTÍFICO NA FORMA PUBLICADA**



## Letter to the Editor

## Complete blood cell count risk score as a predictor of in-hospital mortality and morbidity among patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass



Ana Paula Porto Rödel<sup>a,b,c</sup>, Manuela Borges Sangoi<sup>b,c</sup>, Larissa Garcia de Paiva<sup>d</sup>, Jossana Parcianello<sup>d</sup>, José Edson Paz da Silva<sup>c</sup>, Rafael Noal Moresco<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Cardiology Intensive Care, University Hospital, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil

<sup>b</sup> Laboratory of Clinical Biochemistry, Department of Clinical and Toxicological Analysis, Center of Health Sciences, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil

<sup>c</sup> Pharmaceutical Sciences Postgraduate Program, Center of Health Sciences, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil

<sup>d</sup> School of Medicine, Center of Health Sciences, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 25 February 2015

Accepted 17 March 2015

Available online 18 March 2015

## Keywords:

Cardiac surgery

Surgical death

Preoperative evaluation

Complete blood cell (CBC) count

Complete Blood Count Risk Score (CBC-RS)

EuroSCORE II

The preoperative estimation of individual risk in cardiac surgery (CS) is based on prediction models, such as the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II [1], which requires software or internet access to perform their complex calculation. Most complications are attributable to the harmful effects of cardiopulmonary bypass (CPB) to blood cells, which are evaluated by routinely performed preoperative complete blood cell count (CBC-c). Changes in some parameters of CBC-c can increase the mortality rate by cardiac [2,3] and non-cardiac [4] surgery. Some studies in the U.S. previously formulated and validated a CBC Risk Score (CBC-RS) [5,6], which strongly predicted the risk of mortality in multiple sets of general medical patients. It can be automatically calculated using sex, age and CBC-c variables [6]. We hypothesized that CBC-RS would be an easy, good predictor of in-hospital mortality and morbidity in patients who underwent CS with CPB.

A historic cohort was assessed at the University Hospital of Santa Maria, RS, Brazil, between June 2010 and March 2014. The institution's

human research committee approved this study protocol. Individuals were included if they underwent CS with CPB for clinical purposes, had one preoperative admission CBC-c measurement, and did not receive blood products. All patients had a routinely recorded institutional checklist that comprised cardiovascular risk factors, all variables of EuroSCORE II, and transoperative and postoperative characteristics. All CBC-c measurements were performed in Sysmex® XE-2100™ automated analyzer. The EuroSCORE II and CBC-RS calculation was made by imputation of formulas in study databases based on the original publications [1,6].

The primary outcome was all-cause in-hospital mortality, and secondary outcomes included five major post-operative complications (STS definition [7]) or bleeding (BARC definition [8]). Univariable logistic regression was used to analyze the ability of CBC-RS to predict outcomes and was expressed by odds ratio (OR) per 1 point increase in CBC-RS. After excluded collinearity, the multivariable logistic regression was used to adjust the OR (AOR) to EuroSCORE II and extracorporeal circulation time (ECT). The comparison of similarity of beta-coefficient of the new (CBC-RS) and traditional test (EuroSCORE II) was made by the z-test as described by Romero [9]. We assessed calibration and discrimination performance using Hosmer–Lemeshow chi-square (HLX<sup>2</sup>) test and area under curve (AUC). All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Two-tailed p values <0.05 were considered as significant, and confidence intervals (95% CI) are provided.

Among the 436 patients enrolled in this study, eight were excluded. Table 1 summarizes the preoperative characteristics of the study population, stratified according to the CBC-RS median. The CBC-RS ranged from −3 to 14 (median 6; IQR 4–6). Patients with elevated CBC-RS were more likely to be female, older, non-smokers, class III–IV NYHA, had worse glomerular filtration rate, elevated pulmonary systolic pressure, a critical care preoperative status and presented more EuroSCORE II points.

The in-hospital mortality rate was 8.6% and four times higher in patients with elevated CBC-RS (13.7% vs. 3.3%,  $p < 0.001$ ). The CBC-RS OR for in-hospital mortality was 1.28 (95% CI = 1.123, 1.458;  $p < 0.001$ ). The AUC for CBC-RS was 0.697 (95% CI = 0.609; 0.784;  $p < 0.001$ ) and calibration was adequate (HLX<sup>2</sup>: 5.848,  $p = 0.440$ ). Both EuroSCORE

\* Corresponding author at: Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Avenida Roraima 1000, Prédio 26, Sala 1401, Camobi, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil.

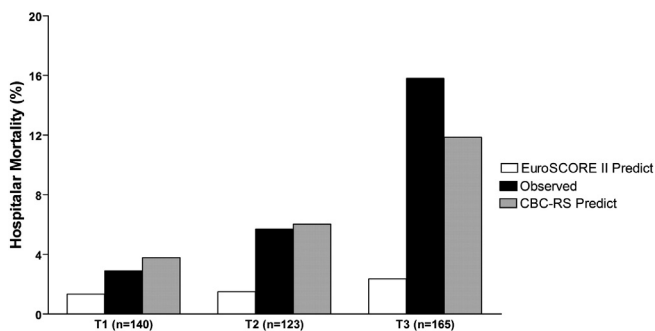
E-mail address: [rnmoresco@ufsm.br](mailto:rnmoresco@ufsm.br) (R.N. Moresco).

**Table 1**  
Preoperative clinical profile of the study population.

Characteristic	Overall (n = 428)	CBCS $\geq$ 6 (n = 219)	CBCS < 6 (n = 209)	p-value
Age (years)	62 [54–68]	66 [58–72]	57 [51.5–64.5]	<0.001
Females	125 (29.2%)	79 (36.1%)	46 (22%)	0.001
Black	46 (11.1%)	24 (11.4%)	22 (10.8%)	0.849
BMI <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	27 [24.12–29.7]	26.9 [23.9–29.6]	27 [24.5–29.85]	0.234
Active smoking	96 (22.6%)	39/217 (18%)	57 (27.4%)	0.020
Dyslipidemia	212 (49.6%)	99 (45.4%)	113 (54.1%)	0.074
Hypertension	343 (80.1%)	181 (82.6%)	162 (77.5%)	0.183
Diabetes	142 (33.2%)	71 (32.4%)	71 (34%)	0.733
Insulin therapy	59 (13.8%)	29 (13.3%)	30 (14.4%)	0.753
Pulmonary disease	73 (17.1%)	36 (16.4%)	37 (17.7%)	0.728
Impaired mobility <sup>b</sup>	31 (7.2%)	15 (6.8%)	16 (7.7%)	0.748
Extra cardiac atherosclerosis <sup>b</sup>	146 (34.1%)	78 (35.6%)	68 (32.5%)	0.502
Recent AMI <sup>c</sup> (<90 days) <sup>b</sup>	119 (27.8%)	62 (28.3%)	57 (27.3%)	0.811
Previous cardiac surgery <sup>b</sup>	11 (2.6%)	8 (3.7%)	3 (1.4%)	0.147
Active endocarditis <sup>b</sup>	7 (1.6%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	0.065
Critical status <sup>b</sup>	20 (4.7%)	16 (7.3%)	4 (1.9%)	0.008
CCS <sup>d</sup> 4 angina	92 (21.5%)	45 (20.5%)	47 (22.5%)	0.625
NYHA <sup>e</sup> III–IV	131 (30.7%)	80 (36.7%)	51 (24.4%)	0.006
Not sinus rhythm	36 (8.5%)	23 (10.6%)	13 (6.2%)	0.101
PSP <sup>f</sup> >30 mm Hg	72 (16.9%)	45 (20.8%)	27 (12.9%)	0.035
Ejection fraction (%)	64 [54.1–69]	64 [54–69]	64.6 [54.95–69]	0.926
Number of diseased vessels	3 [1–3]	2 [0–3]	3 [1.5–3]	0.396
GFR <sup>g</sup> (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	67.8 (21.6)	62.3 (22.2)	73.7 (19.4)	<0.001
CBC-RS	6 [4–8]	7 [7–9]	4 [3–5]	<0.001
EUROSCORE II	1.65 [1.05–3.06]	2.12 [1.23–4.31]	1.37 [0.91–2.07]	<0.001
Elective <sup>b</sup>	253 (59.1%)	123 (56.2%)	130 (62.2%)	0.204
Not elective <sup>b</sup>	173 (40.4%)	95 (43.4%)	78 (37.3%)	0.199
Isolated CABG <sup>b</sup>	275 (64.3%)	125 (57.1%)	150 (71.8%)	0.002
1 procedure not-CABG	104 (24.3%)	65 (29.7%)	39 (18.7%)	0.007
$\geq$ 2 procedures	49 (11.4%)	29 (13.2%)	29 (9.6%)	0.238
Proximal aorta approach <sup>b</sup>	29 (6.8%)	23 (10.5%)	6 (2.9%)	0.002
Perfusion time (min)	93 [76–112]	95 [80–112]	92 [74–112]	0.376

<sup>a</sup> Body mass index.<sup>b</sup> European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II) definitions [1].<sup>c</sup> AMI: acute myocardial infarction.<sup>d</sup> Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris.<sup>e</sup> New York Heart Association functional classification of heart failure.<sup>f</sup> Pulmonary systolic pressure.<sup>g</sup> Glomerular filtration rate: estimate formula from Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

and ECT were associated with in-hospital mortality. After adjusting for them, the CBC-RS remained an independent predictor of in-hospital mortality (AOR 1.241, 95% CI = 1.064, 1.447;  $p = 0.006$ ) and the b-coefficient (predictive effect) of the CBC-RS decreased only by 12.2%. The comparison between beta-coefficients for CBC-RS (+0.246) and EuroSCORE II (+0.134) [9] suggests no significant differences ( $p = 0.065$ ). The observed (proportion) versus predicted (median) in-hospital mortality of the CBC-RS (by terciles) and the EuroSCORE II are shown in Fig. 1.



**Fig. 1.** Hospital mortality by Complete Blood Count Risk Score (CBC-RS) terciles (cutoff points at 5–7). Observed proportion (%): 2.9, 5.7, 15.8; EuroSCORE II predict in median (IQR): 1.332 (0.9–2.0), 1.501 (0.99–2.64), 2.358 (1.38–4.65). CBC-RS predict in median (IQR): 3.776 (3.77–4.78), 6.031 (6.03–7.58), 11.837 (9.5–18.0).

The CBC-RS was a predictor of secondary outcomes. The OR of STS major complication was 1.208 (95% CI = 1.103, 1.323;  $p < 0.001$ ) and remained independent after adjustment (AOR = 1.175; 95% CI = 1.066, 1.295;  $p = 0.001$ ). Moreover, the HLX<sup>2</sup> was 3.409 ( $p = 0.756$ ) and AUC was 0.636 (95% CI = 0.574, 0.699;  $p < 0.001$ ). The OR for BARC hemorrhagic event was 1.359 (95% CI = 1.201, 1.538;  $p < 0.001$ ) and AUC was 0.701 (95% CI = 0.620–0.782;  $p < 0.001$ ).

To the best of our knowledge, this is the first report to assess the CBC-RS in patients undergoing CS with CPB. The score was an accurate predictor of perioperative surgical death with incremental mortality rate of 28% per CBC-RS point. This association remains even after adjustment for other well-known predictors of mortality. Moreover, the comparison between EuroSCORE and CBC-RS beta-coefficients suggests a similar predictive effect of mortality [9]. In low to intermediary risk patients, the risk assessment has little impact on surgical plan. A high risk is considered above 10% [1], and is reached if CBC-RS  $\geq$  7 points. In our study, the observed mortality above this cutoff point was 15.8%, while the predicted mortality by EuroSCORE in this group was underestimated (2.58%) (Fig. 1).

We support previous reports that have found an association between alterations in hematological parameters and adverse outcomes after CABG [2,3]. Beyond the small and retrospective nature of our study, the other potential limitation is the generalization, because our cohort was from a single small center with higher mortality than the EuroSCORE II population [1], but similar to our country rates [10]. Interestingly, the identification of this biomarker with a good cost-benefit relationship is of special interest after several studies dedicated to

finding factors with a role in predicting surgical mortality [1,7]. The CBC-RS presents the advantage of being obtained by the inclusion of a simple mathematical calculation in automated computer systems that release CBC-c reports. However, a further and larger prospective multicenter CS cohort is required to test whether the addition of CBC-RS with the EuroSCORE would increase their predictive ability or surrogate their prognostic tool.

### Conflict of interest

All authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation. All authors disclose any potential conflicts of interest in connection with this manuscript, including related consultancies, shareholdings and funding grants.

### References

- [1] S.A.M. Nashef, F. Roques, L.D. Sharples, J. Nilsson, C. Smith, A.R. Goldstone, et al., EuroSCORE II, *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 41 (2012) 734–744, <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>.
- [2] L.J. Dacey, J. DeSimone, J.H. Braxton, B.J. Leavitt, S.J. Lahey, J.D. Klemperer, et al., Preoperative white blood cell count and mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting, *Ann. Thorac. Surg.* 76 (2003) 760–764, [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00675-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00675-1).
- [3] U. Benedetto, E. Angeloni, G. Melina, C. Pisano, A. Lechiancole, A. Roscitano, et al., Red blood cell distribution width predicts mortality after coronary artery bypass grafting, *Int. J. Cardiol.* 165 (2013) 369–371, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.08.029>.
- [4] L.G. Glance, N. Blumberg, M.P. Eaton, S.J. Lustik, T.M. Osler, R. Wissler, et al., Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery, *Anesthesiology* 120 (2014) 62–75, <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a4441f>.
- [5] B.D. Horne, J.L. Anderson, J.B. Muhlestein, P.M. Ridker, N.P. Paynter, Complete blood count risk score and its components, including RDW, are associated with mortality in the JUPITER trial, *Eur. J. Prev. Cardiol.* (2014) 1–8, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487313519347> (Ahead of).
- [6] B.D. Horne, H.T. May, J.B. Muhlestein, B.S. Ronnow, D.L. Lappé, D.G. Renlund, et al., Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests, *Am. J. Med.* 122 (2009) 550–558, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.10.043>.
- [7] A.L.W. Shroyer, L.P. Coombs, E.D. Peterson, M.C. Eiken, E.R. DeLong, A. Chen, et al., The society of thoracic surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models, *Ann. Thorac. Surg.* 75 (2003) 1856–1865, [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00179-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00179-6).
- [8] R. Mehran, S.V. Rao, D.L. Bhatt, C.M. Gibson, A. Caixeta, J. Eikelboom, et al., Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium, *Circulation* 123 (2011) 2736–2747, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>.
- [9] C. Romero, L. Te Velde, H. Ponsen, T.J. Cleophas, C-statistics versus logistic regression for assessing the performance of qualitative diagnostic tests, *Clin. Chem. Lab. Med.* 50 (2012) 73–76, <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2011.726>.
- [10] L.A.F. Lisboa, L.F.P. Moreira, O.V. Meji, L.A.O. Dallan, P.M.A. Pomerantzeff, R. Costa, et al., Evolution of cardiovascular surgery at the Instituto do Coração: analysis of 71,305 surgeries, *Arq. Bras. Cardiol.* 94 (2010) 174–181, <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000200006>.