

## Proteína C Reativa Pré-operatória prediz Infecção Respiratória após Cirurgia de Revascularização Miocárdica

*Preoperative C-Reactive Protein Predicts Respiratory Infection after Coronary Artery Bypass Graft Surgery*

Agda Mezzomo, Odemir Luiz Bordin Junior, Vera Lúcia Portal

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), Porto Alegre, RS, Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Níveis elevados de proteína C reativa ultrasensível - (PCRus) na avaliação pré-operatória para cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) têm sido associados a pior evolução no pós-operatório.

**Objetivo:** Avaliar a associação entre níveis elevados de PCRus e os desfechos em curto prazo após cirurgia cardíaca.

**Métodos:** Coorte prospectiva com 331 pacientes submetidos à CRM com circulação extracorpórea (CEC) em nossa instituição. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com os níveis de PCRus, medidos antes da cirurgia: normal (grupo N), nível de PCRus menor do que 3mg/l e elevado (grupo A), nível de PCRus maior ou igual a 3mg/l. O grupo N apresentou uma sensibilidade e uma especificidade de 60% para a previsão de infecção respiratória, com uma aproximação de 90%. Os pacientes foram acompanhados durante o período em que permaneceram hospitalizados.

**Resultados:** A idade média foi de 60 anos e 71,6% dos pacientes eram do sexo masculino. A PCR(us) estava elevada (grupo A) em 144 pacientes (43,5%). A mortalidade hospitalar foi de 4,8% e as complicações mais frequentes nos dois grupos foram: infecções em geral (18%), infecções respiratórias (16%), fibrilação atrial (15%) e infarto agudo do miocárdio (7,6%). A incidência de infecções pós-operatórias gerais foi de 14,4% no grupo N e de 23,6% no grupo A ( $p = 0,046$ ). As infecções respiratórias também foram mais frequentes no grupo A (21,5% vs. 11,8%;  $p = 0,024$ ). A análise multivariada mostrou que a PCRus representou um preditor independente para a infecção respiratória no pós-operatório (RC = 2,08, CI de 95% = 1,14 - 3,79).

**Conclusão:** Um nível elevado de PCRus no pré-operatório é um preditor independente para infecções respiratórias em curto prazo no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio eletiva. (Arq Bras Cardiol 2011;97(5):365-371)

**Palavras-chave:** Proteína C/efeitos adversos, cuidados pré-operatórios, infecção, sistema respiratório, revascularização miocárdica.

### Abstract

**Background:** Increased levels of high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) in the preoperative evaluation for coronary artery bypass graft surgery (CABG) have been associated to poor outcomes in the postoperative period.

**Objective:** To evaluate the association of high levels of hsCRP with short-term outcomes after cardiac surgery.

**Methods:** Prospective cohort with 331 patients who underwent CABG surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) at our Institution. Patients were assigned to two groups according to hsCRP levels, measured before surgery: normal (N group) with  $<3$  mg/l hsCRP; and increased (A group) with  $\geq 3$  mg/l hsCRP. This cutoff of 3 mg/l had a sensitivity and specificity of 60% for predicting respiratory infection, with a power of 90%. The patients were followed-up during the in-hospital period.

**Results:** The mean age was 60 years, and 71.6% of the patients were male. HsCRP was increased (group A) in 144 patients (43.5%). In-hospital mortality was 4.8% and the most frequent complications in both groups were: overall infections (18%), respiratory infections (16%), atrial fibrillation (15%) and acute myocardial infarction (7.6%). The incidence of postoperative overall infections was 14.4% in the N group and 23.6% in the A group ( $P=0.046$ ). Respiratory infections were also more frequent in the A group (21.5% vs. 11.8%;  $p = 0.024$ ). Multivariate analyses showed that hsCRP level represented an independent predictor of postoperative respiratory infection (OR=2.08, 95% IC = 1.14-3.79).

**Conclusion:** High preoperative hsCRP level is an independent predictor of respiratory infections in the short-term postoperative period of elective coronary artery bypass graft surgery. (Arq Bras Cardiol 2011;97(5):365-371)

**Keywords:** Respiratory infection, C-reactive protein, inflammation, coronary artery bypass graft

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Vera Lucia Portal •

Rua Luciana de Abreu 471, sala 603 - Moinhos de Vento - 90570-080 - Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: veraportal@cardiol.br, verap.pesquisa@cardiologia.org.br, vera.portal@hotmail.com

Artigo recebido em 26/01/11; revisado recebido em 27/01/11; aceito em 26/04/11.

## Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é a causa mais frequente de morte e hospitalização no mundo ocidental<sup>1</sup>. A doença cardiovascular foi responsável por 34,2% das mortes nos Estados Unidos, em comparação a 2006<sup>2</sup>, o que se assemelha ao que foi descrito no Brasil<sup>3</sup>.

Evidências mostram um papel fundamental da inflamação em todos os aspectos da síndrome coronariana, da patogênese da aterosclerose à ruptura da placa e morte de células miocárdicas. Em cada um destes estágios, a infiltração do tecido cardiovascular com células inflamatórias é evidente e comandada por citocinas e moléculas de adesão. Além disso, marcadores solúveis de inflamação estão presentes em diferentes estágios da DAC e estes marcadores podem ser usados para prever subsequentes eventos cardiovasculares<sup>4</sup>.

Diversos marcadores inflamatórios estão associados com doença cardíaca. Destes, a PCRus parece ser o mais significativamente associado com eventos cardiovasculares. Já está bem demonstrado que em indivíduos saudáveis, a PCRus é um preditor de mortalidade e infarto isolado<sup>5,6,7</sup>. Também em pacientes submetidos à angioplastia<sup>8,9,10</sup> e em vigência de IAM<sup>11,12</sup> a elevação deste marcador está associada a um pior prognóstico.

Alguns estudos demonstraram que níveis pré-operatórios elevados de PCRus estão associados a eventos adversos após a cirurgia de revascularização miocárdica<sup>13-16</sup>, ao passo que outros não encontraram uma associação<sup>17</sup>. As principais complicações no pós-operatório precoce, que estão diretamente associadas a níveis pré-operatórios elevados de PCRus, não são conhecidas.

O objetivo principal deste estudo é avaliar a associação da PCRus elevada no pré-operatório com complicações no pós-operatório precoce de revascularização miocárdica e identificar quais complicações estão associadas com a PCR elevada.

## Métodos

### População

A amostra compôs-se de pacientes de ambos os sexos, entre 20 e 80 anos, submetidos à CRM eletiva com circulação extracorpórea, no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (RS), com níveis de PCRus medidos no pré-operatório. Os critérios de exclusão abrangem: indicação para cirurgia de emergência, angina instável, IAM recente (menos de três meses), creatinina maior que 2,0 mg/dl, doença pulmonar obstrutiva crônica grave (DPOC) (volume expiratório forçado previsto [VEF1] < 40%), presença de infecção ativa, uso atual de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou corticosteroides, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) de classe IV ou Fração de ejeção (Fe) menor que 30%, malignidade ou doenças imunodepressivas, acidente cerebral encefálico (AVC) recente (menos de um ano), colagenoses e distúrbios de coagulação.

### Estudo

Inicialmente, os pacientes foram avaliados no pré-operatório, foram apresentados ao protocolo de pesquisa e assinaram o Termo de Anuência (registro nº 3.809/06). O protocolo de pesquisa incluía, entre outras variáveis, as características clínicas dos pacientes, os fatores de risco para

doença cardiovascular, o histórico médico e as medicações utilizadas. Os dados do estudo foram registrados e o protocolo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética da instituição.

Um exame físico completo foi realizado posteriormente e amostras de sangue foram coletadas para exames laboratoriais (glicemia de jejum, hemograma, plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada [TTPa], antígeno da imunodeficiência humana [anti-HIV], ureia, creatinina, sódio, potássio, análise de gasimetria arterial e exame qualitativo de urina). Os níveis de PCRus foram determinados na mesma amostra de sangue por nefelometria (nefelometria de Dade Behring) e o tempo entre a coleta de sangue e a cirurgia não excedeu três dias. Os pacientes foram acompanhados durante a internação, nos períodos intraoperatório, pós-operatório imediato (até 48 horas) e pós-operatório recente (48 horas até a alta), para que fossem registradas todas as complicações decorrentes da cirurgia.

Os desfechos clínicos analisados foram: (a) morte; (b) infarto do miocárdio durante e após a cirurgia (diagnóstico confirmado por dois dos seguintes fatores: presença de nova onda Q em duas ou mais derivações do eletrocardiograma; elevação da creatina fosfoquinase [CK] ou da isoenzima CK-MB quatro vezes acima do limite normal; nova miocardiopatia segmentar com acinesia demonstrada em ecocardiograma); (c) infecções em geral (endocardite, infecção urinária, ferida cirúrgica e mediastinite); (d) infecção respiratória (presença de tosse produtiva e secreção nasal purulenta, radiograma do tórax com ou sem consolidação, contagem de leucócitos acima de 10,000/ $\mu$ l); (e) AVC (diagnosticado por exame clínico com paralisia parcial ou total, depressão sensorial e tomografia computadorizada com áreas isquêmicas); (f) ICC (insuficiência cardíaca definida como congestão pulmonar ou baixo débito cardíaco); (g) necessidade de intervenção coronariana percutânea (ICP); (h) reoperação; (i) distúrbio de condução exigindo marca-passo temporário; (j) hemorragia aumentada (drenos torácicos com volumes de sangue excedendo 10 ml/kg/h em uma hora, 5 ml/kg/h em mais de três horas consecutivas ou 100 ml/h durante quatro horas); (k) pericardite (diagnosticada pelo eletrocardiograma como elevação do segmento ST na maioria das derivações; atrito pericárdico na ausculta cardíaca ou dor torácica); (l) flutter ou fibrilação atrial (diagnosticada por eletrocardiograma).

O grupo de pacientes foi dividido em dois grupos de acordo com o nível de PCRus: o grupo A, com PCRus aumentada ( $\geq 3$  mg/l), incluiu 144 pacientes, e o grupo N, com PCRus normal (< 3 mg/l), foi composto pelos 187 pacientes restantes.

### Análise Estatística

O tamanho da amostra foi determinado a partir dos dados sobre a incidência de complicações após a CRM, que varia de 2 a 15%, dependendo do tipo de complicação. Presumindo uma incidência superior a 5% para as complicações mais frequentes, uma aproximação de 80% e  $p \leq 0,05$ , o tamanho da amostra foi estimado em 302 pacientes.

A análise estatística foi realizada com o Pacote Estatístico para Ciências Sociais (SPSS), versão 17.0. As variáveis

numéricas foram apresentadas como média e desvio padrão, e as variáveis categóricas foram descritas como percentagens. O teste do qui-quadrado foi utilizado para as variáveis categóricas; e o teste t de Student, para as variáveis numéricas.

Os testes ANOVA e Kruskal-Wallis foram utilizados para comparações entre mais de dois grupos (síndromes clínicas). Um valor de *p* menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Associações entre os níveis elevados de PCrUs e as complicações pós-operatórias foram pesquisadas apenas para aqueles com incidência maior do que 4,8%. Esse ponto de corte foi definido por meio da análise da taxa de mortalidade de 4,8% observada em nosso estudo. Verificamos também que os desfechos com incidência inferior a 4,8% não apresentaram diferença estatística para serem incluídos na análise.

A regressão logística multivariada foi utilizada para avaliar preditores independentes de eventos pós-operatórios. Apenas as variáveis que possuísem um valor de *p* menor que 0,20 na análise univariada ou que pudessem aumentar o risco de infecção respiratória (uma complicação associada com a PCR na análise anterior) foram submetidas à análise multivariada. O modelo foi utilizado para as seguintes variáveis: idade avançada, tabagismo, diabetes melito (DM), DPOC, obesidade, PCrUs e duração da ventilação mecânica (VM).

## Resultados

Um total de 331 pacientes submetidos à CRM eletiva com CEC foi avaliado. A idade média dos pacientes era de 60,92 anos; 71,6% eram do sexo masculino, e 93,7%, caucasianos. O fator de risco mais prevalente para a doença isquêmica do coração foi hipertensão (91,8%), seguido de dislipidemia (68%) e histórico familiar positivo para doenças isquêmicas do coração (61,9%). Entre os 331 pacientes, 144 (43,5%) tinham níveis elevados de PCrUs pré-operatórios ( $\geq 3$  mg/l).

A análise das características apresentadas pelos pacientes durante o período pré-operatório (Tabela 1) mostrou que os pacientes caucasianos tinham níveis de PCrUs inferiores aos dos pacientes não caucasianos (88,2% vs. 97%, *p* = 0,001). A obesidade foi associada a um maior nível de PCrUs (19,4% vs. 10,3%, *p* = 0,028). Entre os pacientes que utilizavam estatinas durante o período pré-operatório, 73,3% tinham PCrUs normal, em comparação a 59,7% com níveis de PCrUs elevados (*p* = 0,013).

Um total de 16 mortes (4,8%) foi registrado durante a hospitalização para a cirurgia de revascularização miocárdica, considerando os períodos transoperatório e pós-operatório. Conforme apresentado na Tabela 2, as complicações de maior incidência incluíam infecção respiratória (53 casos, 16,0%), fibrilação atrial (51 casos, 15,4%), pericardite (30 casos, 9,1%) e IAM (26 casos, 7,9%). As infecções, particularmente do trato respiratório (Tabela 3), foram significativamente mais frequentes

**Tabela 1 - Características basais dos pacientes de acordo com o nível de proteína C reativa ultrasensível (PCrUs)**

	PCrUs $\geq 3$ mg/L (144 pacientes) %(n)	PCrUs < 3 mg/L (187 pacientes) %(n)	p
Idade média	60,44 $\pm$ 9,5	61,4 $\pm$ 9,2	61,4 $\pm$ 9,2
< 65 anos	66	64	0,863
65 a 75 anos	28	28	
> 75 anos	5,6	7,0	
Sexo (masculino)	66,7 (96)	75,4 (41)	0,104
Cor (caucasiana)	88,2 (127)	97 (183)	0,001
Tabaco	31,3 (45)	24,6 (46)	0,222
HAS	91,7 (132)	92 (172)	0,918
Diabete	34 (49)	32,6 (61)	0,878
Dislipidemia	61 (93)	71,7 (134)	0,209
FH + DIC	15,3 (22)	19,8 (27)	0,565
DPOC	9,7 (14)	4,3 (8)	0,08
Doença vascular periférica	18,8 (27)	12,3 (23)	0,142
Obesidade	19,4 (28)	10,3 (19)	0,028
IAM prévio	34,7 (50)	38 (71)	0,622
Lesão trivascular	69,4 (100)	67,9 (127)	0,756
Lesão da ADA	91 (131)	93,6 (175)	0,496
Lesão da TCE	13,2 (19)	12,3 (23)	0,939
Uso de estatina	13,2 (19)	73,3 (137)	0,013

HAS - hipertensão arterial sistêmica; FH + DIC - histórico familiar positivo de doença isquêmica do coração; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; IAM - infarto agudo do miocárdio; ADA - artéria descendente anterior; TCE - tronco da coronária esquerda.

nos pacientes do grupo A do que no grupo com PCRus normal (23,6% vs. 14,4%,  $p = 0,046$ ; 21,5% vs. 11,8%,  $p = 0,024$ , respectivamente) (Figura 1). A associação a outras variáveis não foi analisada devido a baixa incidência das mesmas.

A análise multivariada (Tabela 4) foi adaptada para o nível de PCrus, tabagismo, idade, DM, obesidade, DPOC e ventilação mecânica prolongada no pós-operatório (> 24 horas). Idade avançada (> 75 anos) foi um fator de risco

**Tabela 2 - Complicações mais frequentes na fase pós-operatória**

Desfechos	% de incidência (n)
Morte	4,8 (16)
IAM	7,6 (26)
AVC	1,2 (4)
Fibrilação atrial	15,4 (51)
Hemorragia	7,9 (26)
Reoperação	1,5 (5)
Pericardite	9,1 (30)
Infecções em geral	18,4 (60)
- Infecção respiratória	16 (53)
- Infecção do trato urinário	0,6 (2)
- Infecção de FC + mediastinite	2,7 (9)
Marcapasso	1,2 (4)
ICC	3,6 (12)
ACTP de Emergência	0,6 (2)

*Incidência de maiores desfechos clínicos em geral e em cada um dos grupos (PCR normal e elevada). IAM - infarto agudo do miocárdio; AVC - acidente vascular cerebral; FC - ferida cirúrgica; ICC - insuficiência cardíaca congestiva; ACTP - angioplastia coronária transluminal percutânea.*

independente para a infecção respiratória (RC = 10,43, IC de 95% = 3,88 - 28,05). Conforme esperado, o mesmo foi observado para ventilação mecânica prolongada (> 24 horas) (RC = 4,84, IC de 95% = 2,17 - 10,78). O risco de infecção respiratória no período pós-operatório foi maior para os pacientes com níveis de PCR maior ou igual a 3 mg/l, em comparação aos indivíduos com níveis de PCrus inferior a 3 mg/l (RC = 1,87, IC de 95% 1,0 - 3,49).

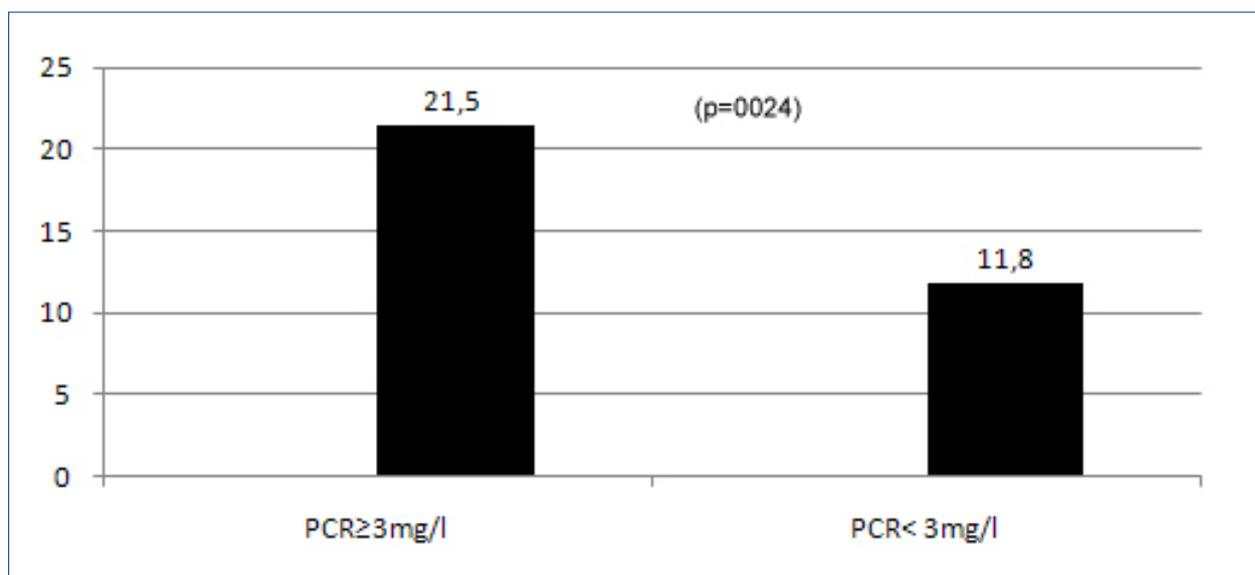
Quando os níveis de PCrus foram analisados como o ponto de corte de 3mg/l apresentou sensibilidade e especificidade de 60% para prever infecção respiratória com um poder de 90%. Com um corte de 5 mg/l, a sensibilidade caiu para 20% e a especificidade aumentou para 80%. Com base nestes resultados, definimos o ponto de corte de 3mg/l para a PCrus, à semelhança de vários estudos.

Entre os 223 pacientes (61,4%) que utilizaram estatinas no pré-operatório, os níveis de PCrus foram mais frequentemente inferiores a 3 mg/l (73,3 vs. 59,7%,  $p = 0,013$ ). Na análise

**Tabela 3 - Complicações mais frequentes no período pós-operatório e sua relação com os níveis de proteína C reativa ultrasensível (PCRus)**

Desfechos	% de incidência (n)	PCRus $\geq$ 3 mg/L (%)	PCRus < 3 mg/Ls (%)	p
Morte	4,8 (16)	4,2	5,3	0,812
IAM	7,6 (26)	5,6	9,6	0,247
Fibrilação atrial	15,4 (51)	15,3	15,5	0,954
Pericardite	9,1 (30)	6,9	10,7	0,324
Infecções em geral	18,4 (60)	23,6	14,4	0,046
Infecção respiratória	16 (53)	21,5	11,8	0,024

*IAM - infarto agudo do miocárdio.*



**Fig. 1 - Incidência de infecções em geral e infecção respiratória, de acordo com o nível de proteína C reativa ultrasensível (PCRus).**

Tabela 4 - Regressão logística para a infecção respiratória

	INFECÇÃO RESPIRATÓRIA	
	RC univariada (IC de 95%)	RC multivariada (IC de 95%)
PCRus $\geq$ 3 mg/l	2,06 (1,13-3,74)	2,32 (1,23-4,37)
DM	2,35 (1,06-5,25)	0,59 (0,3-1,17)
Obesidade	1,28(0,579-2,84)	
DPOC	2,09 (0,778-5,62)	
Tabaco	0,94 (0,48-1,82)	
Faixa etária		
65 a 75 anos	2,08 (1.075-4.051)	2,14 (1.094-4.192)
> 75 anos	9,18 (3.151-23.967)	10,43 (3,88-28,05)
VM > 24 h	4,60 (2,05-9,78)	4,84 (2,17-10,78)

RC - razão de chances; IC - intervalo de confiança; PCRus - proteína C reativa de ultrasensível; DM - diabetes melito; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; VM - ventilação mecânica.

multivariada, nenhuma associação ou nenhum efeito protetor foram encontrados quando se consideraram as complicações de maior porte (infecção respiratória e fibrilação atrial).

## Discussão

Este estudo examinou a associação de valores anormais de PCrus no pré-operatório ( $\geq$  3 mg/l) às complicações no pós-operatório recente, em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. Os pacientes que apresentaram valores superiores a esse ponto de corte tiveram uma maior taxa de infecções em geral e, principalmente, de infecção respiratória. Ou seja, PCR de 3mg/l ou mais, foi um preditor independente para infecções, principalmente respiratória juntamente com a idade avançada e ventilação mecânica prolongada (> 24 horas). Não ocorreram associações com eventos cardiovasculares, arritmias atriais (fibrilação atrial) ou morte durante o período de observação do estudo.

A incidência de infecção respiratória em nosso estudo foi de 16%. As infecções respiratórias tiveram uma frequência entre 2 e 22% em pacientes submetidos à cirurgia, com início no quarto dia do pós-operatório, em média<sup>18</sup>. Ortiz e cols.<sup>19</sup>, em nosso hospital, constataram uma incidência de 9,9% de pneumonia no período pós-operatório de CRM.

Os fatores de risco, incluindo idade avançada, ventilação mecânica prolongada (> 24 horas), uso prolongado de sonda nasogástrica, uso pré-operatório de bloqueador do receptor de H2 ou antibióticos de amplo espectro e transfusão de quatro ou mais unidades de concentrado de sangue, foram avaliados em nosso estudo como forma de correção de vieses que pudessem gerar confusão. Apenas um desses fatores, a VM prolongada (31 casos, 9,36% da amostra), apresentou maior incidência, representando um fator de risco independente para a infecção respiratória. Na análise multivariada, no entanto, o nível de PCrus permaneceu como um fator de risco, mesmo quando ajustado para VM prolongada, embora com poder reduzido.

Cappabianca e cols.<sup>20</sup> buscaram também a associação de PCR elevada (> 5mg/L) com complicações em curto prazo pós-CRM. Avaliaram 597 pacientes, dividindo-os em dois grupos, um com estado inflamatório elevado (PCR > 5mg/L) e outro com estado inflamatório baixo (PCR < 5mg/L). Observou-se que os pacientes do primeiro grupo apresentaram um maior índice de infecções em geral e de ferida operatória em curto prazo, sendo a PCR um marcador independente. Em um seguimento médio de 1,5 anos, também estes pacientes com PCR elevada apresentaram uma mortalidade superior. Estes achados de pós-operatório precoce são muito semelhantes aos do nosso estudo, exceto pelo sítio de infecção<sup>20</sup>. A inflamação tem sido amplamente avaliada na DAC, desde a formação da placa aterosclerótica até a sua ruptura no infarto agudo do miocárdio (18). A relação da elevação da PCRus com eventos cardiovasculares em pacientes saudáveis já está bem estabelecida (5,6) e outros estudos atualmente investigam a associação entre níveis elevados de PCRus e eventos cardiovasculares no pós-operatório de revascularização miocárdica. Em um estudo de 113 pacientes submetidos à CRM com circulação extracorpórea, Gaudino e cols.<sup>17</sup> observaram que pacientes com PCrus pré-operatória maior ou igual a 5 mg/l apresentavam uma elevação de pico de PCrus no segundo dia após a cirurgia. No entanto, não foi encontrada qualquer associação entre os eventos clínicos em curto prazo e a condição inflamatória<sup>17</sup>.

A maioria dos estudos concentra-se na avaliação da condição inflamatória pré-operatória como um preditor dos eventos no pós-operatório. Em um estudo com 764 pacientes submetidos à CRM, Biancari e cols.<sup>13</sup> mostraram que um valor de PCrus maior ou igual a 10 mg/l consistia em um fator de risco independente para mortalidade intra-hospitalar, principalmente devido a complicações cardíacas. Esse estudo levanta a questão sobre o fato de a PCrus ser apenas um marcador de gravidade ou representar um potencial alvo para otimizar as condições de pacientes no pré-operatório<sup>13</sup>. Outro estudo realizado pelo grupo de Biancari, com 843 pacientes, avaliou a associação dos níveis de PCrus aos desfechos em longo prazo, após a CRM. Nenhuma associação foi encontrada entre a PCrus elevada e os eventos no início do período pós-operatório. Um seguimento de 12 anos mostrou uma taxa de sobrevida reduzida nesses pacientes<sup>22</sup>.

Esses estudos não identificaram complicações específicas relacionadas a níveis elevados de PCrus no pré-operatório, enquanto, no presente trabalho, os resultados mostraram uma associação a infecções, especialmente no trato respiratório. Uma possível explicação para as altas taxas de complicações infecciosas em pacientes com uma condição inflamatória alterada durante o período pré-operatório está relacionada a um maior crescimento bacteriano na presença de altos níveis de mediadores de inflamação<sup>23,24</sup>.

Apesar de uma avaliação em longo prazo dos pacientes não ter sido considerada neste estudo, é de conhecimento disseminado que o risco de mortalidade e readmissão hospitalar por causas cardiovasculares está diretamente relacionado aos altos níveis de PCrus no pré-operatório. Em um seguimento de três anos (tempo médio de 1,5 anos) de cardiopatas, Cappabianca e cols.<sup>20</sup> constataram que a PCrus é um fator de risco independente para a mortalidade e hospitalização de complicações cardíacas.

Os altos níveis de PCR ultrasensível, inicialmente considerados apenas como um marcador biológico, atualmente são reconhecidos como um mediador da aterosclerose e um preditor da condição inflamatória<sup>25</sup>. Considerando essa possibilidade, um estudo retrospectivo de maior porte demonstrou que a terapia pré-operatória com estatina está associada à redução da morbidade e da mortalidade após a CRM<sup>26</sup>. Esse estudo revelou que o uso de estatina estava significativamente associado a níveis de PCr maiores que 3 mg/l, mas não à redução de eventos cardiovasculares no estágio pós-operatório. Estudo recente, realizado por Vaduganathan e cols.<sup>27</sup>, de 3.056 pacientes observou que a terapia com estatina em período perioperatório estava associado à mortalidade em médio prazo, reduzida para os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, de forma independente da condição dos lipídeos basais (RR 0,34;  $p = 0004$ )<sup>27</sup>. Outro teste randômico avaliou o efeito da estatina (rosuvastatina) no perfil inflamatório do paciente e no risco de lesão miocárdica perioperatória. Observou-se que 58% dos pacientes que utilizavam estatinas mostraram níveis elevados de PCr, em comparação a 88% no grupo controle. Esse estudo demonstrou também que o tratamento com a estatina reduz o dano miocárdio após a cirurgia coronariana e pode melhorar os resultados tanto em curto quanto em longo prazo<sup>28</sup>.

É necessário observar que os pacientes incluídos no presente estudo estavam clinicamente estáveis, já que os pacientes com síndromes coronárias agudas (SCA) recentes, ICC descompensada ou recente, AVC recente ou infecção ativa em qualquer lugar do corpo foram excluídos. A importância dos níveis elevados de PCr como um marcador de um maior

risco de complicações, aqui representada pelas infecções respiratórias, é, portanto, ressaltada.

Uma das limitações deste estudo consistiu no fato de as secreções respiratórias não serem analisadas por cultura quantitativa, o que pode superestimar a incidência de infecções respiratórias. No entanto, pelo menos duas metanálises mostraram que esse aspecto permanece controverso<sup>29,30</sup>. Ademais, mesmo que tenham sido observadas principalmente as infecções respiratórias, as infecções em geral também foram positivamente associadas aos níveis de PCr, sugerindo uma relação significativa entre esse marcador e as complicações infecciosas.

Em conclusão, o presente estudo mostrou que os níveis alterados de PCr no pré-operatório ( $\geq 3$  mg/l) representam um preditor independente de infecção respiratória no período pós-operatório precoce de CRM eletiva.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Agda Mezzomo pelo Instituto de Cardiologia do RS/FUC (IC/FUC).

## Referências

1. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*. 2000;21(19):1574-83.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
3. Ministério da Saúde. Departamento de informação e informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Informações sobre mortalidade e informações demográficas. 2009 [Acesso em 2009 maio 20]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi>
4. Best PJ, Gersh BJ. Cell adhesion molecules and inflammation in acute coronary syndromes: markers and emerging risk factors. *Eur Heart J*. 2001;22(14):1155-9.
5. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973-9.
6. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237-42.
7. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation*. 2004;109(16):1955-9.
8. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):839-46.
9. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, Rosin P, Auch-Schwelk W, Schachinger V, et al. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):2006-12.
10. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med*. 2003;114(9):715-22.
11. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Schlitt A, Rippin G, et al. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;89(8):901-8.
12. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;89(2):145-9.
13. Biancari F, Lahtinen J, Lepojarvi S, Rainio P, Salmela E, Pokela R, et al. Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(6):2007-12.

14. Boeken U, Feindt P, Zimmermann N, Kalweit G, Petzold T, Gams E. Increased preoperative C-reactive protein (CRP)-values without signs of an infection and complicated course after cardiopulmonary bypass (CPB)-operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13(5):541-5.
15. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol.* 1999;84(4):459-61, A9.
16. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Reggiani LB, Savini C, Marinelli G, et al. Preoperative C-reactive protein levels predict 9-month mortality after coronary artery bypass grafting surgery for the treatment of left main coronary artery stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(4):685-90.
17. Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, Minniti G, Iacoviello L, Donati M, et al. Preoperative C-reactive protein level and outcome following coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(4):521-6.
18. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(6):1856-64; discussion 64-5.
19. Ortiz LD, Schaan CW, Leguisamo CP, Tremarin K, Mattos WL, Kallil RA, et al. Incidência de complicações pulmonares na cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):441-6.
20. Cappabianca G, Paparella D, Visicchio G, Capone G, Lionetti G, Numis F, et al. Preoperative C-reactive protein predicts mid-term outcome after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(6):2170-8.
21. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
22. Kangasniemi OP, Biancari F, Luukkonen J, Vuorisalo S, Satta J, Pokela R, et al. Preoperative C-reactive protein is predictive of long-term outcome after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(6):983-5.
23. Meduri GU, Kanangat S, Stefan J, Tolley E, Schaberg D. Cytokines IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha enhance in vitro growth of bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(3):961-7.
24. Meduri GU. Clinical review: a paradigm shift: the bidirectional effect of inflammation on bacterial growth: clinical implications for patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2002;6(1):24-9.
25. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation.* 2003;108(16):1917-23.
26. Clark LL, Ikonomidis JS, Crawford FA Jr, Crumbley A 3<sup>rd</sup>, Kratz JM, Stroud MR, et al. Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: an 8-year retrospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(3):679-85.
27. Vaduganathan M, Stone NJ, Lee R, McGee EC Jr, Malaisrie SC, Silverberg RA, et al. Perioperative statin therapy reduces mortality in normolipidemic patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 140(5):1018-27.
28. Mannacio VA, Iorio D, DeAmicis V, Di Lello F, Musumeci F. Effect of rosuvastatin pretreatment on myocardial damage after coronary surgery: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;136(6):1541-8.
29. Berton DC, Kalil AC, Cavalcanti M, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD006482.
30. Michaud S, Suzuki S, Harbarth S. Effect of design-related bias in studies of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1320-5.