



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

MARCOS VINICIUS FERNANDES

AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MICROVASCULAR SISTÊMICA NO PÓS-
OPERATÓRIO IMEDIATO DE CIRURGIA CARDÍACA VALVAR: um estudo
observacional

RIO DE JANEIRO
2025

MARCOS VINICIUS FERNANDES

AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MICROVASCULAR SISTÊMICA NO PÓS-
OPERATÓRIO IMEDIATO DE CIRURGIA CARDÍACA VALVAR: um estudo
observacional

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Orientadores: Prof. Dr. Eduardo Vera Tibiriçá

Prof^a. Dr^a. Valéria Verri

RIO DE JANEIRO

2025

F363a Fernandes, Marcos Vinicius.

Avaliação da densidade microvascular sistêmica no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca valvar: um estudo observacional / Marcos Vinicius Fernandes. – Rio de Janeiro, 2025.

132 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Microcirculação. 2. Período pós-operatório. 3. Procedimentos cirúrgicos cardíacos. 4. Implante de prótese de valva cardíaca I. Título.

MARCOS VINICIUS FERNANDES

AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MICROVASCULAR SISTÊMICA NO PÓS-
OPERATÓRIO IMEDIATO DE CIRURGIA CARDÍACA VALVAR: um estudo
observacional

Dissertação apresentada ao Exame de
Qualificação do Programa de Pós-
Graduação do Mestrado Profissional em
Ciências Cardiovasculares, do Instituto
Nacional de Cardiologia, como requisito
à obtenção do título de Mestre em
Ciências Cardiovasculares.

Aprovada em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Eduardo Vera Tibiriçá
Orientador
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Dr^a. Valéria Verri
Orientadora
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Dr^a. Andrea Rocha de Lorenzo
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Dr^a. Helena Cramer Veiga Rey
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Flávio Eduardo Nacul
Membro externo
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Prof.^a Dr^a. Aurora Felice Castro Issa
Membro interno (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Dr^a. Helena Ferraz Gomes
Membro externo (suplente)
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus orientadores, Dr. Eduardo Tibiriçá, Dra. Andrea Lorenzo e Dra. Valéria Verri pela orientação, apoio contínuo e pela confiança ao longo dessa jornada. Suas valiosas orientações e dedicação foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também aos membros da banca, Dra. Helena Cramer e Dr. Flavio Nacul, bem como aos suplentes Dra. Helena Ferraz e Dra. Aurora Issa, pelas críticas construtivas e pela contribuição ao aprimoramento da pesquisa.

Meu sincero agradecimento ao Instituto Nacional de Cardiologia, especialmente aos pacientes que participaram deste estudo, cuja colaboração foi fundamental, e aos funcionários, cujo apoio foi imprescindível para a realização desta pesquisa. Destaco, de forma especial, o Marcelo Goulart, estatístico, pela ajuda essencial na análise dos dados; a Cyntia Mendes, bibliotecária, pela paciência e dedicação no suporte às minhas atividades de pesquisa; e o Márcio Marinho Gonzalez, por toda a assistência técnica no manejo do dispositivo de microcirculação, que foi crucial para o sucesso deste trabalho. Sem a contribuição de todos, este estudo não teria sido possível.

Gostaria de agradecer à minha amiga Letícia Sabioni pelo apoio e incentivo durante o processo de realização deste mestrado, que foram importantes para minha motivação ao longo dessa jornada.

Por fim, não poderia deixar de agradecer à minha família, que sempre me apoiou em todos os momentos, e à minha esposa, Jessica, que foi minha base durante todo esse processo, com paciência, amor e compreensão.

RESUMO

Introdução: As cirurgias cardíacas, principalmente as valvares, mantêm sua importância no manejo das cardiopatias, a despeito do surgimento de novos tratamentos percutâneos menos invasivos. Extensa literatura demonstra que a cirurgia cardíaca impõe estresse fisiológico significativo ao organismo do paciente por diversos motivos, incluindo o uso da circulação extracorpórea (CEC), essencial para a maioria dos procedimentos. O manejo pós-operatório destes pacientes, particularmente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), ainda é desafiador, particularmente considerando a avaliação da perfusão tecidual. **Objetivo:** Analisar a microcirculação sistêmica de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca valvar, correlacionando esses dados com seus desfechos clínicos e laboratoriais no período pós-operatório. **Método:** Estudo observacional, transversal, unicêntrico que incluiu pacientes internados no Instituto Nacional de Cardiologia para realização de cirurgia cardíaca valvar eletiva com uso de CEC. Realizada avaliação da microcirculação sistêmica por meio do posicionamento na região sublingual de um microscópio portátil (Cytocam, Braedius medical, Huizen, Holanda) utilizando tecnologia de iluminação incidente em campo escuro (IDF). Cada paciente foi avaliado em duas etapas: 1) durante a internação, no pré-operatório de cirurgia cardíaca valvar a ser realizada nas 48 horas seguintes; 2) no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca, nas primeiras quatro horas da chegada do paciente à UTI. Além da avaliação da microcirculação, dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram obtidos em cada uma das etapas supracitadas. Realizada posteriormente análise *offline* dos dados de microcirculação obtidos por meio do software Cytocam *tools* 3.1.4 e correlacionados os resultados com os dados clínicos de cada paciente. **Resultados:** Foram incluídos 23 pacientes com idade entre 49 ± 13 anos. O número total (TNCV, $p=0,0006$), comprimento total (TLCV, $p=0,0005$) e densidade (CVD, $p=0,0005$) dos vasos capilares foram maiores após a cirurgia. Por outro lado, o número total (TNNCV, $p = 0,05$), comprimento total (TLNCV, $p = 0,07$) e densidade (NCVD, $p = 0,07$) de vasos não capilares após a cirurgia não diferiram em comparação aos valores correspondentes antes da cirurgia. A TNCV foi maior após a cirurgia do que antes da cirurgia em pacientes que receberam infusão de milrinona ($P=0,002$), mas não em pacientes que não receberam milrinona ($P=0,05$). O mesmo padrão de resposta foi observado em relação ao TLCV ($P=0,0006$ e $P=0,06$, respectivamente). Além disso, no grupo de pacientes que receberam infusão de

milrinona após a cirurgia, o número de microvasos capilares e não capilares foi positivamente correlacionado com o uso de milrinona. **Conclusões:** O presente estudo revelou uma melhora significativa no número total, comprimento e densidade dos vasos capilares em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca valvar, especialmente naqueles tratados com milrinona, sem observar, contudo, alterações nos vasos não capilares. Esses achados destacam a potencial eficácia dos vasodilatadores e inotrópicos no aprimoramento da microcirculação sistêmica durante o período pós-operatório, sugerindo a necessidade de investigações adicionais nesta área. Além disso, contribuiu para a compreensão do comportamento da microcirculação sistêmica após cirurgia cardíaca, ressaltando-se a importância de sua monitorização na UTI visto que distúrbios microcirculatórios podem persistir mesmo quando os parâmetros de macrocirculação (por exemplo pressão arterial e frequência cardíaca) encontram-se adequados.

Palavras-chave: Microcirculação; Período pós-operatório; Procedimentos cirúrgicos cardíacos; Implante de prótese de valva cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: Cardiac surgeries, especially valve surgeries, maintain their importance in the management of heart diseases, despite the emergence of new, less invasive percutaneous treatments. Extensive literature demonstrates that cardiac surgery imposes significant physiological stress on patients for several reasons, including the use of cardiopulmonary bypass (CPB), essential for most procedures. The post-operative management of these patients, particularly in the Intensive Care Unit (ICU), remains challenging, particularly considering the assessment of tissue perfusion.

Objective: To analyze the systemic microcirculation of patients undergoing heart valve surgery, correlating these data with their clinical and laboratory outcomes in the postoperative period. **Method:** This was an observational, cross-sectional, single-center study that included patients admitted to the National Institute of Cardiology for elective heart valve surgery using CPB. Systemic microcirculation was assessed by positioning a portable microscope (Cytocam, Braedius medical, Huizen, Netherlands) in the sublingual region using incident dark field imaging (IDF) technology. Each patient was evaluated at two stages: 1) during hospitalization, in the preoperative period of heart valve surgery scheduled within the next 48 hours; 2) in the immediate postoperative period of cardiac surgery, within the first 4 hours of the patient's arrival at the ICU. In addition to microcirculation assessment, demographic, clinical and laboratory data were obtained at each aforementioned stages. Offline analysis of microcirculation data was performed using Cytocam tools 3.1.4 software, and the results were correlated with each patient's clinical data. **Results:** 23 patients aged between 49 ± 13 years were included. The total number (TNCV, $p=0.0006$), total length (TLCV, $p=0.0005$) and density (CVD, $p=0.0005$) of capillary vessels were higher after surgery. On the other hand, the total number (TNNCV, $p = 0.05$), total length (TLNCV, $p = 0.07$) and density (NCVD, $p = 0.07$) of non-capillary vessels after surgery did not differ compared to the corresponding values before surgery. TNCV was higher after surgery than before surgery in patients who received Milrinone infusion ($p=0.002$), but not in patients who did not receive Milrinone ($p=0.05$). The same response pattern was presented in relation to TLCV ($p=0.0006$ and $p=0.06$, respectively). Furthermore, in the group of patients who received Milrinone infusion postoperatively, the number of capillary and non-capillary microvessels positively correlated with Milrinone use. **Conclusions:** The present study demonstrated a significant improvement in the total

number, length and density of capillary vessels in patients in the postoperative period of heart valve surgery, especially in those treated with Milrinone, without, however, observing changes in non-capillary vessels. These findings highlight the potential effectiveness of vasodilators and inotropes in improving systemic microcirculation during the postoperative period, indicating the need for additional investigations in this area. Furthermore, it contributed to the understanding of the behavior of systemic microcirculation after cardiac surgery, highlighting the importance of monitoring it in the ICU since microcirculatory disorders can persist even when macrocirculation parameters (e.g. blood pressure and heart rate) are adequate.

Keywords: Microcirculation; Postoperative period; Cardiac surgical procedures; Heart valve prosthesis implantation

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 -	Válvulas cardíacas em coração normal.....	19
Figura 2 -	Foto de válvula mitral espessada com acometimento reumático e estenose valvar grave	21
Figura 3 -	Circulação extracorpórea (CEC)	28
Figura 4 -	Esquemática da circulação extracorpórea (CEC).....	29
Figura 5 -	Esquemática da microcirculação	32
Figura 6 -	Câmera portátil utilizando técnica de iluminação incidente em campo escuro (IDF)	35
Figura 7 -	Anatomia da região sublingual demonstrando o triângulo onde as medidas foram obtidas.....	43
Figura 8 -	Exemplo de imagens capturadas da microcirculação sublingual..	45
Figura 9 -	Parâmetros de microcirculação referentes a vasos capilares e TVN em pré e pós operatório de cirurgia cardíaca valvar.....	52
Figura 10-	Parâmetros de microcirculação referentes a vasos não capilares em pré e pós operatório de cirurgia cardíaca valvar.....	54
Figura 11-	Índice de fluxo microvascular obtido na região sublingual em pré e pós operatório de cirurgia cardíaca valvar	55
Figura 12-	Parâmetros de microcirculação de vasos capilares e TVN com e sem uso de milrinona	57
Figura 13-	Parâmetros de microcirculação de vasos não capilares com e sem uso de milrinona	59

Quadros

Quadro 1-	Parâmetros de microcirculação	46
------------------	-------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Características clínicas dos pacientes e dados cirúrgicos	48
Tabela 2-	Características clínicas dos pacientes antes e após a cirurgia	51
Tabela 3-	Testes de correlação de Pearson ou Spearman entre índices pós-operatórios de microcirculação e parâmetros clínicos ou cirúrgicos.....	60
Tabela 4-	Associação entre o uso de vasopressores ou inotrópicos e parâmetros microvasculares no pós operatório imediato	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AVC	Acidente vascular cerebral
CEC	Circulação extra-corpórea
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CRVM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
CVD	Densidade de vasos capilares
DCC	Doença cardíaca congênita
DVC	Doença valvar cardíaca
DVCR	Doença valvar cardíaca reumática
DVCNR	Doença valvar cardíaca não reumática
DIC	Doença isquêmica do coração
DCV	Doença cardiovascular
DOM	Disfunção orgânica múltipla
IDF	<i>Incident dark field</i> (Iluminação incidente em campo escuro)
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
LRA	Lesão renal aguda
MACE	Eventos adversos cardiovasculares maiores
MIF	Índice de fluxo microvascular
MS	Ministério da Saúde
MVP	Microscópio vital portátil
NCVD	Densidade de vasos não capilares
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OPS	<i>Orthogonal polarization spectral</i>
PAD	Pressão arterial diastólica

PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
SaO ₂	Saturação arterial de Oxigênio
SDF	<i>Sidestream Dark Field imaging</i>
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TAVI	Implante de válvula aórtica transcatereter.
TCA	Tempo de coagulação ativada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCUD	Termo de compromisso de utilização de dados
TLCV	Extensão total de vasos capilares
TLNCV	Extensão total de vasos não capilares
TNCV	Número total de vasos capilares
TNNCV	Número total de vasos não capilares
TVN	Número total de vasos
UTCIC	Unidade de Terapia Cardio-intensiva Cirúrgica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 DOENÇA CARDÍACA VALVAR	19
2.2 CONCEITOS DE CIRURGIA CARDÍACA E CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA	22
2.2.1 Cirurgia Cardíaca	22
2.2.2 Cirurgia Cardíaca Valvar	25
2.2.3 Circulação Extra-corpórea	27
2.3 MICROCIRCULAÇÃO SISTÊMICA – CONCEITO E AVALIAÇÃO	31
2.3.1 Microcirculação Sistêmica	31
2.3.2 Avaliação da Microcirculação	33
3 OBJETIVOS	36
3.1 OBJETIVO GERAL	36
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4 MÉTODO	37
4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	37
4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA	37
4.3 PERIOPERATÓRIO	38
4.4 PROCEDIMENTOS DE INVESTIGAÇÃO	40
4.5 ANÁLISE DA IMAGEM DA MICROCIRCULAÇÃO	42
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
5 RESULTADOS	47
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES E DADOS CIRÚRGICOS	47
5.2 PARÂMETROS MICROCIRCULATÓRIOS	50

5.2.1 Vasos Capilares	51
5.2.2 Vasos Não Capilares	52
5.2.3 Índice de Fluxo Microvascular	54
5.3 PARÂMETROS MICROCIRCULATORIOS EM PACIENTES QUE RECEBERAM OU NÃO INFUSÃO DE MILRINONA	55
5.3.1 Vasos Capilares	55
5.3.2 Vasos Não Capilares	57
5.4 CORRELAÇÕES E ASSOCIAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS MICROCIRCULATORIOS APÓS A CIRURGIA CARDÍACA E OS PARÂMETROS CLÍNICOS E CIRÚRGICOS	59
6 DISCUSSÃO	62
6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	67
7 CONCLUSÕES	69
REFERÊNCIAS	70
APÊNDICES	76
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	78
APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS	81
APÊNDICE C – ARTIGOS	82
ANEXOS	125
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	127
ANEXO B – TERMO DE ANUÊNCIA DE CHEFIAS	131
ANEXO C – RELATÓRIO MICROCIRCULAÇÃO	133

1 INTRODUÇÃO

Os procedimentos cirúrgicos cardíacos mantêm sua importância no manejo das cardiopatias, congênitas ou adquiridas (1), a despeito do surgimento de novos tratamentos percutâneos menos invasivos. No espectro da cirurgia cardíaca valvar, as intervenções para correção de doenças valvares degenerativas são predominantes nos países desenvolvidos, enquanto a etiologia reumática ainda é frequente em muitas partes do mundo – particularmente países subdesenvolvidos e em desenvolvimento – incluindo o Brasil (2,3).

As cirurgias cardíacas desencadeiam um estresse inflamatório significativo, especialmente aquelas que envolvem o uso da circulação extracorpórea (CEC), um componente crucial para a maioria dos procedimentos cirúrgicos cardíacos. A CEC permite o desvio do sangue e o esvaziamento do coração, facilitando as correções estruturais cardíacas necessárias. No entanto, esse processo desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica complexa, acompanhada pela ativação do sistema de coagulação, podendo resultar em disfunção orgânica significativa e diversas complicações pós-operatórias (4). O impacto da CEC na indução de disfunção microcirculatória sistêmica através dessa resposta inflamatória é amplamente estudado, sendo reconhecida a importância crucial de um fluxo sanguíneo adequado na microcirculação para garantir a perfusão orgânica adequada e o fornecimento de oxigênio aos tecidos (5,6).

Não obstante ser reconhecida a importância de manter os parâmetros da microcirculação sistêmica em níveis adequados, especialmente após cirurgias complexas, a prática clínica atual nas Unidades de Terapia Intensiva frequentemente não contempla a monitorização rotineira desses parâmetros. Os cuidados usualmente se baseiam em medidas como pressão arterial, frequência cardíaca, saturação arterial e venosa de oxigênio, níveis de lactato arterial, entre outros. Embora esses parâmetros sejam úteis para o manejo imediato dos pacientes na UTI pós-operatória, eles avaliam de maneira indireta a microcirculação sistêmica — o principal local de troca de oxigênio e nutrientes, essencial para a função vital dos órgãos.

A introdução clínica dos microscópios vitais portáteis (MVP) possibilitou o monitoramento em tempo real da microcirculação sistêmica através da análise do leito

vascular sublingual à beira leito (6,7). Estes dispositivos vem ganhando cada vez mais importância, pois estudos prévios demonstraram que alterações na microcirculação podem ocorrer mesmo na presença de uma hemodinâmica sistêmica globalmente preservada, resultando no desacoplamento funcional entre a macro e a microcirculação, fenômeno conhecido como 'incoerência hemodinâmica' (8–10). A incoerência hemodinâmica se manifesta quando a correção das variáveis hemodinâmicas sistêmicas não resulta em melhoria na perfusão microcirculatória e na entrega de oxigênio aos tecidos, afetando a função orgânica (8). Dessa forma, distúrbios na microcirculação, mesmo com parâmetros macrocirculatórios adequados, têm sido associados à disfunção orgânica e à redução da sobrevida em diversas condições clínicas (11–14), incluindo o pós-operatório imediato (24 horas) de cirurgia cardíaca com utilização de CEC (15).

Com base no exposto, este estudo visa correlacionar os achados da microcirculação sistêmica em pacientes no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca valvar com os desfechos clínicos subsequentes. O objetivo é integrar uma ferramenta adicional na prática clínica desses pacientes na unidade de terapia intensiva.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA CARDÍACA VALVAR

O coração dos seres humanos apresenta, no seu interior, quatro válvulas unidirecionais, denominadas de válvulas aórtica e mitral, localizadas no lado esquerdo do coração, e pulmonar e tricúspide localizadas no lado direito do coração (Figura 1). A função destas válvulas cardíacas é permitir o fluxo unidirecional do sangue dentro das câmaras cardíacas. Sendo assim temos que:

- Válvula tricúspide separa o átrio direito do ventrículo direito.
- Válvula pulmonar separa o ventrículo direito da artéria pulmonar.
- Válvula Mitral separa o átrio esquerdo do ventrículo esquerdo.
- Válvula Aórtica separa o ventrículo esquerdo da artéria Aorta.

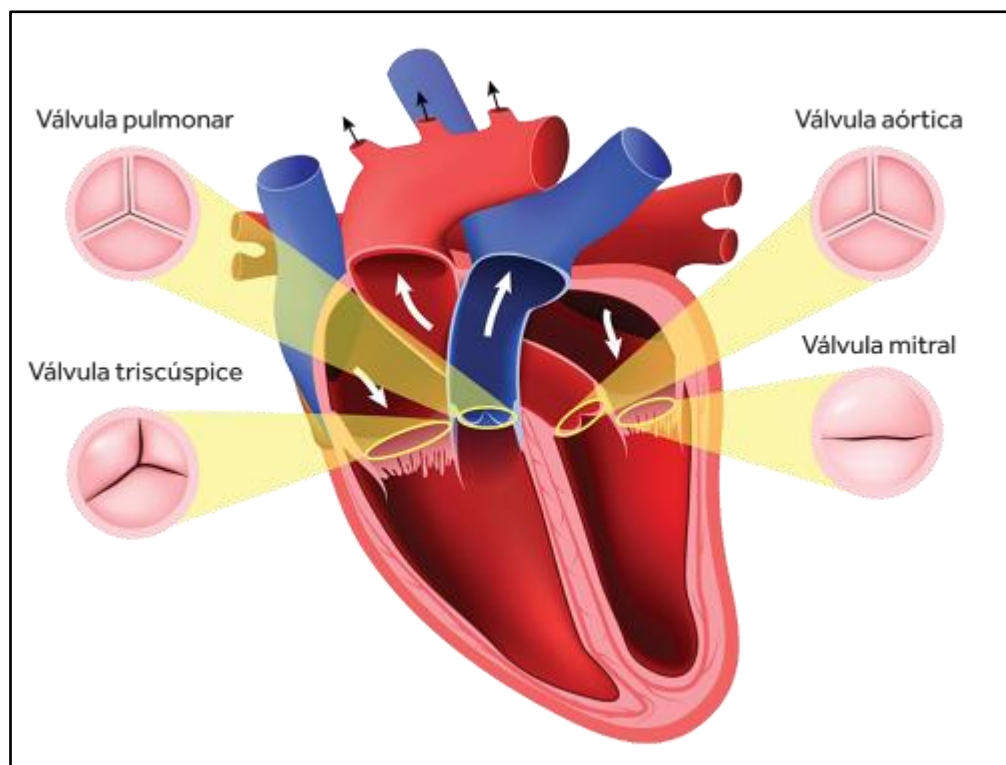


Figura 1 - Válvulas cardíacas em coração normal.

Fonte: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/valvulas-cardiacas-e-valvulopatias>

A doença cardíaca valvar pode ser definida como o processo patológico que acomete uma ou mais válvulas do coração, levando a perda de sua função fisiológica.

Isso pode ocorrer por dois mecanismos principais: a estenose valvar, quando ocorre o estreitamento e consequente dificuldade na passagem do sangue pela válvula acometida, e a regurgitação valvar, quando a válvula é incapaz de impedir o refluxo de sangue, gerando fluxo retrógrado no interior do coração. Tanto a regurgitação quanto a estenose valvar podem acometer qualquer uma das quatro válvulas cardíacas, também sendo possível que uma mesma válvula apresente os dois mecanismos patológicos associados.

Diversos fatores podem contribuir para a disfunção cardíaca valvar. Entre as principais causas estão a degeneração valvar, que se caracteriza pela progressiva deterioração do aparelho valvar devido ao envelhecimento, à degeneração mixomatosa, ou a processos inflamatórios crônicos como o lúpus eritematoso sistêmico e infecciosos como a endocardite infecciosa (16). Além disso, defeitos congênitos tais como doença na valva mitral, estenose valvar aórtica bicúspide e estenose tricúspide também podem originar a cardiopatia valvar (17,18). Em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, uma causa frequente de doença cardíaca valvar é a febre reumática (Figura 2)(19,20). Trata-se de doença inflamatória sistêmica aguda que ocorre como sequela tardia de uma infecção das vias aéreas superiores pelo *Streptococcus pyogenes*. Caracteriza-se pelo acometimento preferencial das articulações, da pele, tecido subcutâneo, sistema nervoso central e caracteristicamente do coração, principalmente com acometimento valvar que pode ser grave se não manejado adequadamente na fase aguda.

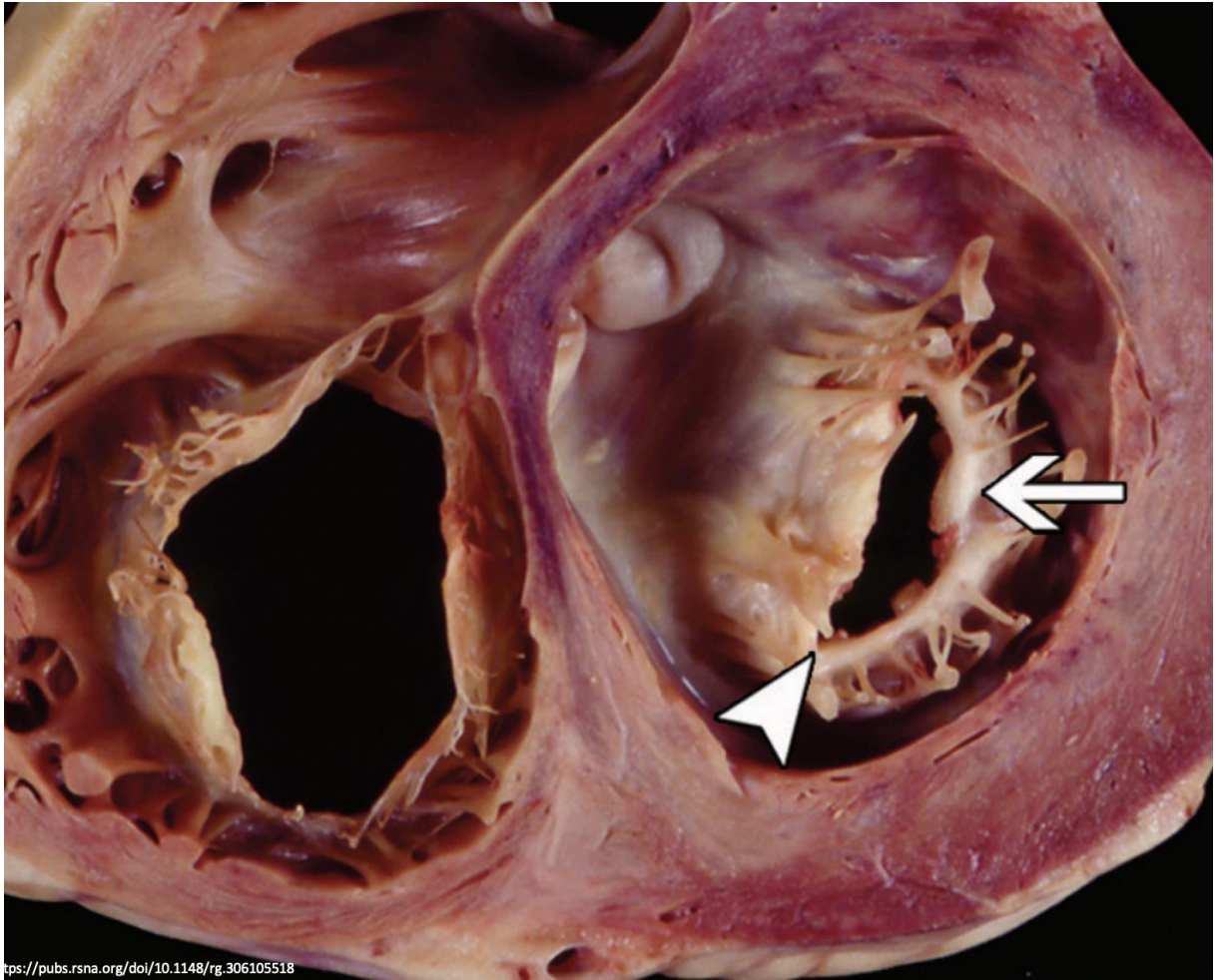


Figura 2 - Foto de válvula mitral espessada com acometimento reumático e estenose valvar grave.

Fonte: <https://curiousclinicians.com/2023/02/22/episode-65-taking-things-to-heart/>

Quando há comprometimento valvar com impacto hemodinâmico significativo, os pacientes podem manifestar uma variedade de sintomas que incluem dispneia, fadiga, edema nos membros inferiores, arritmias cardíacas e diminuição da capacidade funcional. A dispneia pode ocorrer principalmente durante atividades físicas ou até mesmo em repouso, devido à dificuldade do coração em bombear sangue adequadamente devido à disfunção valvar. A fadiga também é comum, muitas vezes resultante da reduzida capacidade do coração de fornecer oxigênio suficiente aos tecidos do corpo. O edema nos membros inferiores é frequentemente observado devido ao acúmulo de líquidos nos tecidos, resultante do comprometimento da função de bombeamento do coração.

À medida que a doença progride, podem ocorrer complicações graves da valvopatia. A insuficiência cardíaca pode se manifestar com sintomas como dispneia paroxística noturna, intolerância ao exercício e edema agudo de pulmão, refletindo a incapacidade do coração de manter um fluxo sanguíneo adequado para atender às necessidades do corpo. Eventos tromboembólicos arteriais, como acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio, são potenciais complicações devido ao aumento do risco de formação de coágulos sanguíneos em decorrência do fluxo sanguíneo turbulentamente alterado pela válvula disfuncional. Além disso, síncope (perda temporária de consciência) pode ocorrer devido à redução abrupta do fluxo sanguíneo cerebral, potencialmente levando à morte súbita em casos graves de valvopatia avançada. No contexto de doença valvar grave, a cirurgia cardíaca desempenha um papel crucial no tratamento, oferecendo uma variedade de procedimentos que possibilitam o reparo da válvula (plastia valvar) ou a substituição valvar com implante de prótese, feita de material biológico ou metálico. Essa intervenção cirúrgica, quando bem indicada, é essencial para restaurar a função cardíaca adequada, melhorar a qualidade de vida do paciente e prevenir complicações graves. Apesar dos avanços tecnológicos e das técnicas cirúrgicas que tornaram esses procedimentos mais seguros e eficazes, o manejo de pacientes no pós-operatório de cirurgias cardíacas valvares, especialmente nas primeiras horas na Terapia Intensiva, continua sendo um desafio significativo para a equipe multidisciplinar envolvida nos cuidados.

2.2 CONCEITOS DE CIRURGIA CARDÍACA E CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

2.2.1 Cirurgia Cardíaca

A primeira documentação conhecida de uma cirurgia cardíaca frequentemente é atribuída a Ludwig Rehn, que em 10 de setembro de 1896 realizou com sucesso a sutura de uma laceração miocárdica. No entanto, evidências indicam que práticas semelhantes podem ter origens ainda mais antigas. Um exemplo é a drenagem operatória do pericárdio, realizada pelo cirurgião espanhol Francisco Romero e pelo renomado Barão Dominique Jean Larrey, quase um século antes de Rehn. Essa técnica pioneira envolvia uma incisão torácica seguida pela abertura e drenagem do pericárdio, sendo amplamente considerada como precursora da cirurgia cardíaca moderna. A importância desse procedimento é destacada pela função crucial do

pericárdio no funcionamento cardíaco. Embora a data exata da primeira operação de Romero seja incerta, sabe-se que ocorreu antes de 1814, quando seu trabalho foi apresentado em Paris, enquanto a operação de Larrey foi documentada em 1810. (21)

Atualmente, a cirurgia cardíaca é amplamente praticada globalmente, com milhares de procedimentos realizados anualmente em diversos países. No Brasil, o número de intervenções cardíacas totais tem aumentado ao longo dos anos, predominantemente devido ao aprimoramento nas técnicas de angioplastia coronariana associado ao envelhecimento populacional e ao acesso expandido a serviços de saúde especializados. (22) Em contraste, as cirurgias de revascularização do miocárdio e valvares têm mantido uma estabilidade no número de procedimentos realizados ao longo da última década. Estima-se que o Brasil execute aproximadamente 30 mil cirurgias cardíacas por ano, consolidando sua posição como um dos líderes na América Latina nesse tipo de intervenção cirúrgica.

Em 2019 no Brasil foram realizados um total de 21.018 cirurgias de revascularização do miocárdio e 12.771 cirurgias cardíacas valvares. Esses procedimentos, essenciais para o tratamento de doenças cardíacas complexas, não apenas destacam a alta demanda clínica por intervenções cirúrgicas, mas também evidenciam o significativo impacto econômico dessas condições de saúde. O custo total estimado para as cirurgias de revascularização do miocárdio foi de aproximadamente 278,5 milhões de reais, enquanto para as cirurgias valvares foi de cerca de 187,4 milhões de reais (22). Esses valores reforçam a necessidade de alocação cuidadosa de recursos financeiros dentro dos sistemas de saúde, especialmente considerando as complicações per e pós-operatórias frequentemente associadas a esses procedimentos. A compreensão desses aspectos é crucial não apenas para a gestão eficaz dos recursos hospitalares, mas também para a melhoria contínua dos resultados clínicos e econômicos relacionados às cirurgias cardíacas no Brasil.

Entre as doenças cardiovasculares que necessitam de correção cirúrgica, destacam-se a doença valvar cardíaca reumática (DVCR) e não reumática (DVCNR), que incluem condições como estenose e insuficiência valvares, frequentemente relacionadas ao envelhecimento populacional e a processos inflamatórios crônicos. Além dessas, as doenças cardíacas congênitas (DCC), que abrangem uma ampla

gama de anomalias estruturais do coração presentes ao nascimento, também requerem intervenções cirúrgicas especializadas para correção e melhoria da função cardíaca. As doenças isquêmicas do coração (DIC), resultantes da redução do fluxo sanguíneo coronário devido à obstrução das artérias coronárias, representam outra categoria significativa que demanda tratamento cirúrgico, visando restaurar a irrigação adequada ao músculo cardíaco e prevenir complicações graves como o infarto do miocárdio e a insuficiência cardíaca.

Complicações pós-operatórias após cirurgia cardíaca constituem um aspecto crítico do cuidado ao paciente, influenciando tanto a recuperação a curto prazo quanto o prognóstico a longo prazo. Uma coorte realizada na Mayo Clinic recrutou 26.221 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM), cirurgia valvar ou procedimentos combinados ao longo de um período de 26 anos, revelando uma alta prevalência de complicações pós-operatórias afetando 66,6% dos pacientes. Entre as complicações analisadas, o uso de hemocomponentes no pós-operatório foi o mais comum (47,3%), seguido por fibrilação atrial (32,0%), ventilação mecânica prolongada (8,9%), insuficiência renal (3,3%), reoperação por sangramento (3,3%) e implante de marca-passo/cardiodesfibrilador implantável (CDI) (3%). Além disso, o estudo identificou o acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência renal e pneumonia como tendo os efeitos mais pronunciados na sobrevida a longo prazo, com razões de risco indicando riscos significativamente aumentados de mortalidade. O AVC foi a complicação mais prejudicial (RR: 1,55; IC 95%: 1,36-1,77), seguido pela insuficiência renal (RR: 1,45; IC 95%: 1,33-1,58) e pneumonia (RR: 1,23; IC 95%: 1,11-1,36) (23). Ademais, houve uma clara associação entre o número de complicações pós-operatórias e redução de sobrevida a longo prazo, reforçando o impacto cumulativo desses eventos na saúde dos pacientes. (23)

O registro BYPASS, coorte que incluiu 920 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca valvar isolada (ou seja, sem CRVM associada) no Brasil, recrutados entre Agosto/2014 e Dezembro/2016 em todas as regiões do país, revelou que as complicações pós-operatórias mais comuns foram necessidade de hemotransusão em 24,1% dos pacientes, arritmias em 22,6%, infecções em 5,7%, e síndrome de baixo débito com uma incidência de 5,1% (24)

2.2.2. Cirurgia Cardíaca Valvar

As doenças valvares cardíacas (DVC) representam a segunda indicação mais frequente de cirurgia cardíaca no mundo, representando quase um terço das cirurgias cardíacas realizadas (25). No entanto, sua etiologia e características clínicas diferem amplamente de acordo com a população e o país estudado.

Nos Estados Unidos da América, dados extraídos do banco de dados da *Society of Thoracic Surgeons* (STS) (26) revelaram que no ano de 2022 foram realizadas um total de 60.788 cirurgias cardíacas valvares, das quais 19.402 estavam associadas à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM) e 41.386 eram cirurgias valvares isoladas. A Troca Valvar Aórtica isolada representou cerca de 27% de todas as cirurgias realizadas, sendo a intervenção valvar mais prevalente nesse registro. Em relação às cirurgias isoladas na valva mitral, foram registrados 22.050 procedimentos, dos quais o mais prevalente foi a plastia mitral (52%). Esse número contrasta com os dados no Brasil, onde temos que dentre os pacientes submetidos a cirurgia da válvula mitral, apenas 19% realizaram a plastia mitral (em contraste com 81% submetidos a Troca valvar mitral) (24) Essa disparidade reflete, em grande parte, a prevalência predominante da etiologia reumática nas valvopatias no nosso país, correspondendo a 38,3% dos casos. Essa condição apresenta desafios adicionais e pode afetar a aplicabilidade e a replicabilidade das técnicas reparadoras, influenciando os resultados cirúrgicos alcançados.

No Brasil, um estudo multicêntrico realizado entre 2014 e 2018, abrangendo 17 centros de quatro regiões do país e conduzido por Zilli AC et al. (24), revelou que a cirurgia cardíaca mais comumente realizada foi a Troca Valvar Aórtica (34%), seguida pela Troca Valvar Mitral (25%) e pela Plastia Valvar Mitral (6%). Com relação à etiologia da doença valvar nessa amostra, 38% dos pacientes apresentavam doença reumática, seguido por doença cardíaca congênita (20%) e doença valvar aórtica degenerativa (13%).

A análise retrospectiva de 23.806 pacientes consecutivos submetidos a cirurgia primária da válvula mitral, incluindo substituição ou reparo, utilizando dados do Registro de Informações Cardiovasculares da Cleveland Clinic de 1993 a 2016, revelou que a maioria dos pacientes apresentava doenças degenerativas (58%). As

etiologias subsequentes mais prevalentes foram doença reumática (11,9%) e isquêmica (11,7%) (27).

Um estudo realizado em Salvador, Bahia, Brasil, que analisou dados populacionais sobre procedimentos cirúrgicos, investigou a prevalência das etiologias das doenças valvares cardíacas. Os resultados indicaram que as causas mais frequentes de disfunção valvar em pacientes submetidos à substituição ou reparo valvar foram de origem reumática (60,3%), degenerativa (15,3%) e endocardite (4,5%) (28). Este estudo destaca que a doença valvar reumática continua a ser a principal indicação para cirurgia valvar na região, afetando principalmente adultos jovens sem acesso a planos de saúde. Em contraste, a cirurgia devido à doença valvar degenerativa é mais prevalente entre idosos que possuem acesso aos serviços de saúde privados.

Além disso, a escolha entre prótese biológica ou mecânica, tanto na posição aórtica quanto mitral, deve ser cuidadosamente ponderada com base na idade e nas comorbidades dos pacientes submetidos à cirurgia corretiva de doença valvar. A prótese mecânica, que oferece maior durabilidade mas requer anticoagulação plena, é preferencial para pacientes jovens com poucas comorbidades e baixo risco de hemorragia. Por outro lado, a prótese biológica, embora tenha uma durabilidade média menor comparada à mecânica, permite evitar o uso regular de anticoagulantes, reduzindo assim a morbimortalidade associada ao uso dessa classe de medicamentos.

Com o aumento significativo no uso de próteses valvares biológicas, a incidência de reoperações também aumentou proporcionalmente, acarretando riscos significativos de morbidade e mortalidade. Mesmo com avanços como os procedimentos válvula-em-válvula, que não estão isentos de riscos, a reintervenção em si apresenta atualmente um risco de mortalidade de 7-8% (29).

2.2.3 Circulação Extra-Corpórea

A circulação extracorpórea foi utilizada com sucesso pela primeira vez em 1953, de forma experimental, pela equipe do Dr. John H. Gibbon Jr. para propiciar a realização de cirurgia de correção de comunicação interatrial de uma mulher de 18 anos de idade (30). A partir daí seu aprimoramento e uso difundido permitiu o desenvolvimento das técnicas cirúrgicas da cirurgia cardíaca moderna.

A cirurgia cardíaca aberta com circulação extracorpórea requer a canulação da aorta ascendente e veia cava ou átrio direito com drenagem de sangue venoso para um reservatório. O sangue venoso é bombeado através de um oxigenador de membrana e encaminhado através de um filtro arterial para uma cânula no arco aórtico. Esse *bypass* do sangue fora do corpo permite ao cirurgião realizar o clampeamento aórtico, induzir parada cardíaca e realizar o reparo cardíaco necessário (FIGURA 3).



Figura 3 – Circulação extracorpórea

Fonte: <https://www.sciencephoto.com/media/91375/view/extracorporeal-circulation>

Com o início da CEC, o volume sanguíneo total é drenado para a máquina de CEC para esvaziar o coração (FIGURA 4). Como resultado a pressão venosa central cai e a curva de pressão arterial passa de fluxo pulsátil para não pulsátil. Com o término da CEC, o coração é progressivamente enchido de sangue novamente (representado por aumento na pressão venosa central) e as curvas de pressão progressivamente retornam ao padrão pulsátil.

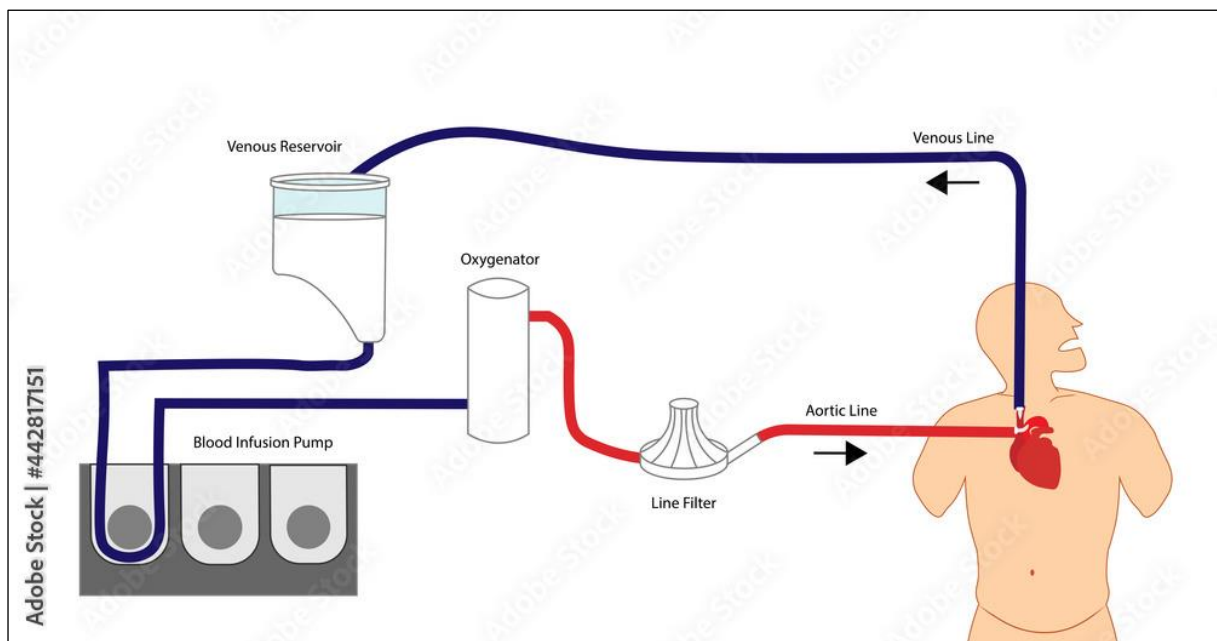


Figura 4 – Esquematização da circulação extracorpórea (CEC)

Fonte: Adobe Stock # 4428171S1

A reação inflamatória grave e a criação de partículas embólicas foram inicialmente efeitos adversos comuns e graves da CEC. No entanto, através do desenvolvimento de novas tecnologias de biomateriais e da implementação de medicamentos, estes potenciais efeitos secundários foram reduzidos, associados a uma rápida melhoria dos resultados dos pacientes. No entanto, apesar dos sucessos encorajadores, os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca continuam a desenvolver frequentemente complicações pós-operatórias decorrentes da ativação inadequada e exacerbada das vias inflamatórias.

A circulação extracorpórea é realizada em associação com heparinização sistêmica e hemodiluição. Quando o sangue é exposto às superfícies não biocompatíveis dos circuitos de derivação, é induzida uma resposta inflamatória do sistema pró-trombótico. A anticoagulação é usada para prevenir a formação de

trombos. Acredita-se que a hemodiluição melhore o fluxo microcirculatório, reduzindo a viscosidade do sangue. A hemodiluição excessiva é evitada porque reduz a capacidade de transporte de oxigênio do sangue e aumenta os resultados adversos pós-operatórios.

A inflamação é a resposta do organismo a diversos estímulos nocivos. Durante a cirurgia cardíaca, diferentes estímulos, como exposição sanguínea à superfície não endotelial da CEC, lesão de isquemia-reperusão e endotoxemia, podem desencadear uma resposta inflamatória. A ativação de cascatas humorais e celulares leva a um aumento de citocinas pró-inflamatórias no sangue circulante e a um maior recrutamento de leucócitos (31). A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) resultante está associada a complicações pós-operatórias, incluindo disfunção miocárdica, insuficiência respiratória, lesão renal aguda (LRA), disfunção neurológica, distúrbios hemorrágicos e, finalmente, falência de múltiplos órgãos (DOM). O DOM está fortemente associado ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade entre pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Os fatores que afetam a incidência, a gravidade e o desfecho clínico da resposta inflamatória, particularmente por que certos pacientes desenvolvem complicações perioperatórias potencialmente fatais, ainda não são plenamente compreendidos. Três perspectivas distintas contribuem para nossa compreensão da conexão entre a resposta inflamatória e as consequências clínicas adversas.

Primeiramente, a interação complexa de moléculas humorais pró-inflamatórias e anti-inflamatórias pode influenciar a apresentação clínica e o curso da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), com o equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias determinando o desfecho clínico pós-cirurgia cardíaca (32) Alternativamente, alterações no tempo, na magnitude ou nos padrões de liberação de citocinas após a circulação extracorpórea (CEC) podem contribuir para anormalidades na resposta inflamatória à cirurgia cardíaca.

Em terceiro lugar, pode observar-se um cenário de sequelas graves após a cirurgia cardíaca como resultado de acontecimentos adversos, tais como infecção ou hipoperfusão contínua de órgãos. (33) A combinação desses três fatores resulta na conversão de uma resposta homeostática inerentemente autolimitada e rigidamente

controlada em um processo destrutivo descontrolado, resultando em disfunção orgânica progressiva e potencialmente fatal. (33,34).

2.3 MICROCIRCULAÇÃO SISTÊMICA – CONCEITO E AVALIAÇÃO

2.3.1. Microcirculação Sistêmica

A microcirculação sistêmica é uma complexa rede de arteríolas, vênulas e capilares através dos quais ocorre a troca de oxigênio e nutrientes entre o sangue e os tecidos. Podemos classificar os vasos componentes da microcirculação em três grupos de acordo com seu tamanho:

1. Grandes arteríolas e vênulas - com diâmetro entre 50-100 μm .
2. Vasos de tamanho médio (arteríolas pré-capilares e vênulas) - com diâmetro entre 16 e 50 μm .
3. Pequenos vasos (capilares) - com diâmetro inferior a 16 μm , sendo os principais locais de troca de oxigênio entre o sangue e os tecidos.

O sangue proveniente dos órgãos do corpo, carregado com dióxido de carbono (sangue venoso), chega ao átrio direito e é subseqüentemente bombeado pelo ventrículo direito em direção aos pulmões, onde é oxigenado, transformando-se em sangue arterial, rico em oxigênio. Este sangue arterial é então transportado de volta ao átrio e ventrículo esquerdos, sendo impulsionado para o corpo através da artéria aorta. A partir daí, é distribuído para artérias progressivamente menores até alcançar as arteríolas e, finalmente, os capilares, vasos tão finos quanto fios de cabelo. Após a entrega adequada de nutrientes e oxigênio aos tecidos corporais, os capilares coletam o sangue, agora rico em dióxido de carbono e pobre em oxigênio devido à respiração celular, e o transportam para pequenas veias, as vênulas, e então para veias maiores. Neste ponto, o sangue venoso retorna ao coração direito, reiniciando o ciclo.

A microcirculação pode ser entendida como um processo dinâmico, no qual as arteríolas desempenham um papel crucial ao regular a velocidade do fluxo sanguíneo, agindo como "torneiras" para os capilares ao aumentar ou reduzir o fluxo. Além disso,

certos órgãos têm a capacidade de ajustar ativamente seu fluxo sanguíneo conforme a demanda por maior ou menor perfusão, como é observado na musculatura esquelética e no trato gastrointestinal.

Assim sendo, concluímos que a microcirculação sistêmica normal está diretamente ligada à qualidade da perfusão dos órgãos do corpo. Como mencionado anteriormente, os principais locais onde ocorrem as trocas de oxigênio e nutrientes entre sangue e tecidos são nos pequenos vasos conhecidos como capilares, com diâmetros inferiores a 16 μm . Na literatura, é amplamente documentado que distúrbios relacionados ao fluxo e à densidade dos capilares na microcirculação sistêmica estão associados a desfechos clínicos adversos em condições como sepse (14,35,36), trauma (37) e estados inflamatórios em geral (38) , resultando em hipoperfusão tecidual, choque e disfunção orgânica múltipla. Portanto, é crucial a observação e monitoramento da microcirculação para avaliar a perfusão tecidual de maneira adequada.

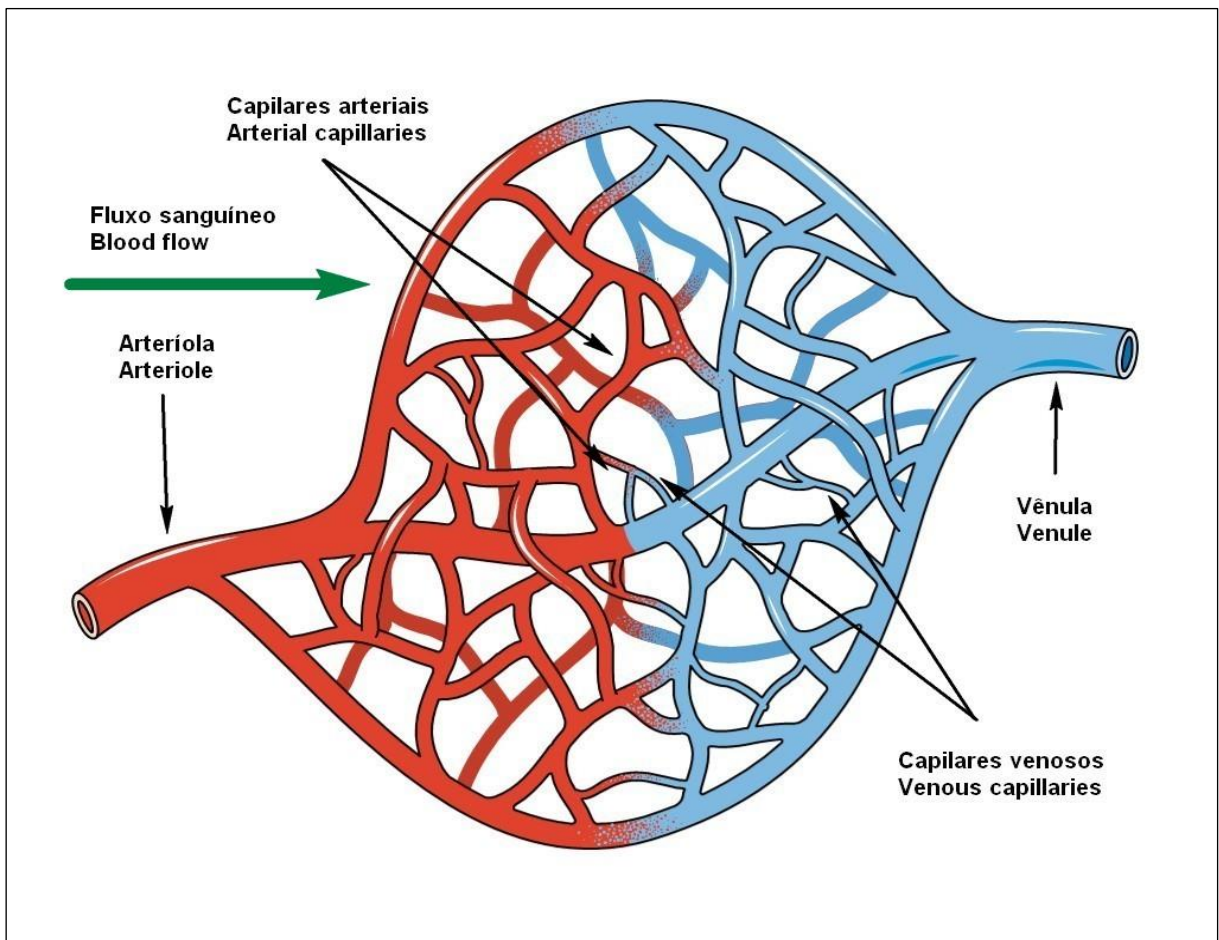


Figura 5 – Esquematização da microcirculação

2.3.2. Avaliação da Microcirculação

No início do século XX, a observação direta da microcirculação humana estava restrita ao uso de microscópios capilares volumosos, principalmente aplicados ao leito capilar ungueal. Em 1971, Sherman et al. introduziram um novo método de observação da microcirculação conhecido como microscopia de iluminação incidente de campo escuro (IDF). Esse método permitiu a visualização da microcirculação na superfície dos órgãos usando epi-iluminação, eliminando a necessidade de transiluminação utilizada inicialmente no tecido ungueal (39).

Uma abordagem alternativa para a observação da microcirculação utilizando epi-iluminação foi desenvolvida por Slaaf et al., permitindo a obtenção de imagem de superfícies por meio de microscopia de luz polarizada (40). No final da década de 1990, Groner et al.⁴⁶ adaptaram essa técnica para um videomicroscópio portátil, conhecido como imagem espectral de polarização ortogonal (OPS) (41). Essa técnica foi validada no início do século XXI em estudo realizado em 10 voluntários saudáveis (42) possibilitando a visualização e análise da microcirculação sistêmica com maior precisão. Desde então, tem sido empregada para estudar a perfusão tecidual durante cirurgias (43) e em pacientes com sepse grave (35), ampliando significativamente o estudo da microcirculação humana em superfícies de órgãos e tecidos à beira do leito, especialmente em pacientes gravemente enfermos.

A técnica OPS pode ser considerada como a primeira geração de imagem portátil à beira leito aplicada a pacientes críticos, resultando no reconhecimento de que a microcirculação é um processo fisiológico importante que fica comprometido durante o acometimento de doenças críticas e que precisa ser monitorado (35,36). A técnica de imagem OPS foi aperfeiçoada pelo desenvolvimento de um dispositivo analógico portátil de segunda geração baseado em imagens de campo escuro – *sidestream dark field* (SDF) (44). Essa técnica de aquisição de imagens é capaz de fornecer imagens melhores em relação à técnica OPS e permite a operação com bateria, tornando o dispositivo mais portátil do que seu antecessor, importante vantagem para uso a beira-leito.(45)

Esses dispositivos, no entanto, não foram incorporados à prática clínica em terapia intensiva e centro cirúrgico, ficando limitados ao uso como ferramentas de pesquisa, principalmente devido à grande variabilidade operador-dependente e à

incapacidade para obter análise automatizada da microcirculação, tornando difícil o seu uso na tomada de decisões clínicas (46–48). A análise das imagens para extrair parâmetros microcirculatórios funcionais relevantes exige uma análise *offline* demorada (46), dificultando seu uso em tomada de decisão clínica à beira do leito e na titulação da terapia visando otimizar a microcirculação do paciente.

Atualmente, utilizamos a técnica de imagem Cytocam-IDF (FIGURA 6), um avançado microscópio portátil de terceira geração. Esse dispositivo consiste em uma sonda portátil que incorpora a técnica de iluminação incidente em campo escuro (IDF), cujo princípio foi originalmente introduzido por Sherman e Cook (39). Equipado com lentes de alta resolução, o Cytocam-IDF projeta imagens para um sensor controlado por computador, sincronizado com uma unidade de iluminação. Além disso, possui um pequeno motor para permitir a focagem quantitativa e óptica de alta precisão.

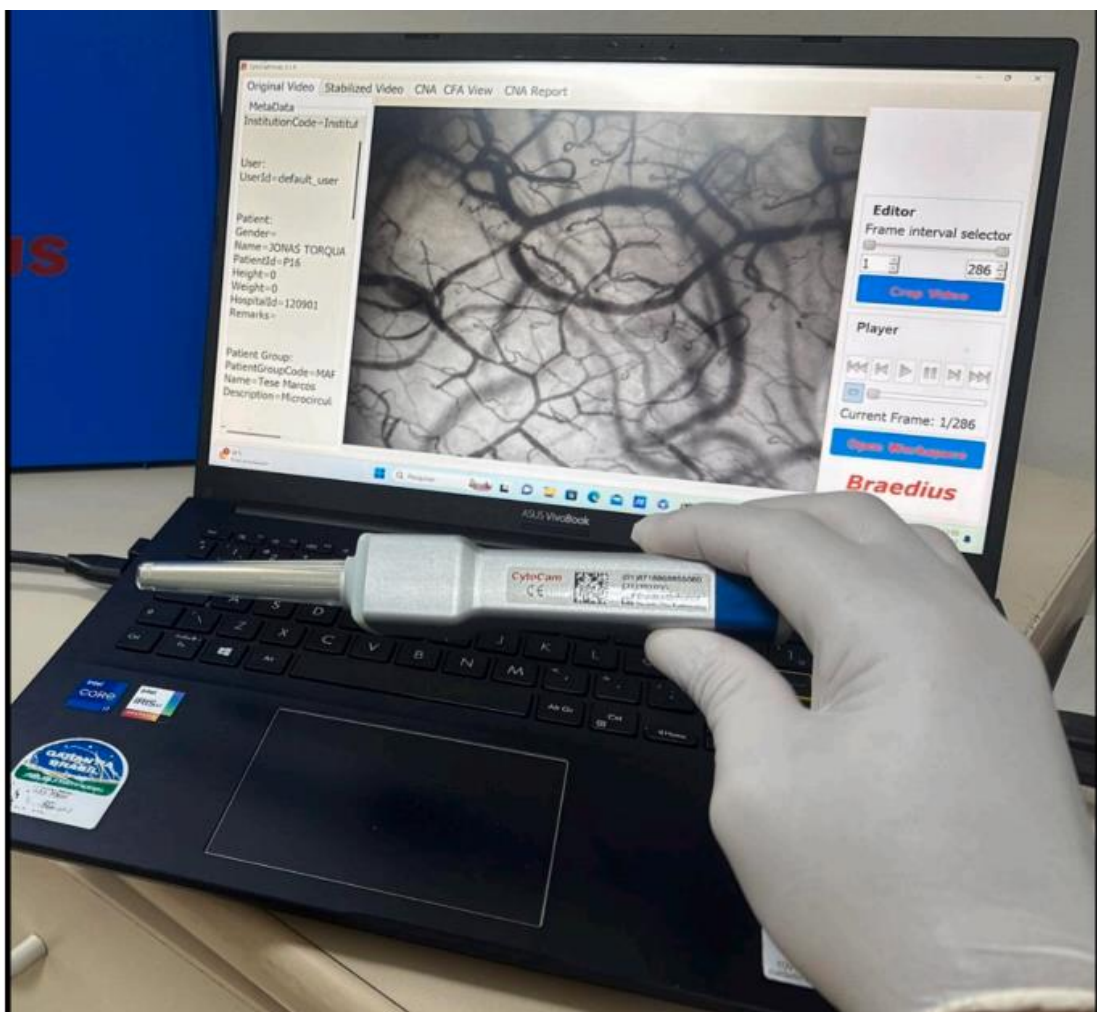


Figura 6 – Câmera portátil utilizando técnica de iluminação incidente em campo escuro (IDF)

Fonte: Acervo pessoal do autor

Estudo conduzido por Gilbert-Kawai et al. comparou a qualidade das imagens obtidas pela tecnologia IDF com seus antecessores, revelando superioridade em cinco das seis categorias que compõem o sistema de pontuação da qualidade da imagem da microcirculação. Esses resultados destacam que o uso da tecnologia IDF oferece uma avaliação clínica mais avançada da microcirculação em comparação com as tecnologias anteriores, como SDF e OPS (49). Essa descoberta ressalta a importância de adotar tecnologias de imagem mais recentes para melhorar a precisão e a utilidade clínica na avaliação da microcirculação.

A visualização direta da microcirculação pode ser realizada para diagnóstico a beira-leito do paciente, sendo essencial o acesso às superfícies mucosas onde os capilares são visíveis abaixo da camada epitelial. (50). Atualmente, a região sublingual é o local mais comumente estudado para pesquisa da microcirculação em pacientes gravemente enfermos (51,52). Além disso, recentemente foi demonstrado que a região sublingual possui uma distribuição espacial homogênea da maioria dos parâmetros microvasculares, incluindo densidade total e funcional dos vasos (53). No entanto, estudos clínicos também têm explorado a microcirculação em outras superfícies mucosas, como a conjuntiva (41,54,55), estomas (56) e mucosa retal (57). Um local ideal para o monitoramento da microcirculação deve ser facilmente acessível de forma repetida, sem causar desconforto excessivo ao paciente. Enquanto estomas e mucosa retal podem não estar disponíveis para monitoramento na maioria dos pacientes, a conjuntiva pode ser mais acessível do que a língua, especialmente em pacientes ventilados com tubos traqueais, sendo necessário realizar mais estudos para que esta localização seja amplamente aceita como a preferencial para avaliação de imagens da microcirculação.

Embora vários estudos experimentais tenham mostrado uma coerência entre e outras superfícies de órgãos, como a microcirculação intestinal e renal (58,59), é concebível que haja diferenças no comportamento entre a microcirculação em leitos de diferentes superfícies de órgãos dependendo das circunstâncias clínicas. (56,60).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a microcirculação sistêmica em pacientes adultos internados no Instituto Nacional de Cardiologia em pré-operatório e pós-operatório de cirurgia cardíaca para correção de patologias valvares e relacionar aos seus desfechos clínicos e laboratoriais no pós-operatório.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar os dados da microcirculação sistêmica dos pacientes no pré-operatório de cirurgia valvar com os achados no pós-operatório imediato.

Correlacionar os achados da microcirculação sistêmica no pós-operatório de cirurgia valvar com desfechos clínicos e laboratoriais.

4 MÉTODO

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional transversal unicêntrico que avaliou pacientes internados no Instituto Nacional de Cardiologia, centro de atenção à saúde de nível quaternário, vinculado ao Ministério da Saúde e especializado em Cardiologia e Cirurgia Cardíaca, para realização de cirurgia valvar cardíaca com CEC, recrutados durante um período de quatro meses (setembro/2022 a janeiro/2023).

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Cardiologia sob o protocolo CAAE: 60999822.3.0000.5272. (ANEXO A) e registrado na base de dados de estudos de pesquisa clínica do *ClinicalTrials.gov* sob o número de protocolo NCT05728047.

Todos os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) de acordo com a Resolução CNS 466/2012, permanecendo em posse de 1 via e a outra via ficando em posse do pesquisador responsável pelo estudo.

Foram submetidos e assinados o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) para sigilo das informações coletadas em banco de dados (APÊNDICE B) e os Termos de Anuência das Chefias, assinados pelos responsáveis por cada um dos setores onde os pacientes recrutados encontravam-se internados no Instituto Nacional de Cardiologia. (ANEXO B)

4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram estudados indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos, portadores de doença valvar cardíaca em pré-operatório de cirurgia cardíaca valvar, internados inicialmente na enfermaria do Instituto Nacional de Cardiologia e posteriormente na Unidade Cardiointensiva Cirúrgica adulta (UTCIC), no período entre setembro de 2022 a janeiro de 2023.

Os critérios de inclusão adotados foram:

- Idade \geq 18 anos

- Internação no Instituto Nacional de Cardiologia
- Portadores de doença cardíaca valvar com indicação cirúrgica

Os critérios de exclusão adotados foram:

- Presença de má-formação da boca ou face que impedisse realização do exame
- Cirurgia valvar combinada com cirurgia de revascularização do miocárdio.
- Doença valvar complicada por Endocardite infecciosa em atividade.

Foram recrutados 24 pacientes internados no INC em pré-operatório de cirurgia cardíaca valvar. Ocorreu exclusão de 1 paciente devido a Endocardite infecciosa diagnosticada no perioperatório, sendo então incluídos 23 pacientes para análise da microcirculação.

4.3 PERIOPERATÓRIO

Todos os pacientes recrutados foram monitorados com cateter para aferição de pressão arterial invasiva (preferencialmente instalado em artéria radial), eletrocardiografia contínua, oximetria de pulso, capnografia, monitor de pressão venosa central obtida por meio de acesso venoso profundo em veia jugular ou subclávia e ecocardiografia transesofágica.

Administração na chegada ao centro cirúrgico de antibioticoterapia profilática (Vancomicina 1g e Cefuroxima 1,5 g) em todos os pacientes.

Os procedimentos anestésicos adotados estão descritos a seguir:

Indução anestésica

Fentanil (2,2 - 5,7 mcg/kg) em todos os pacientes (100%)

Etomidato (0,13-0,58 mg/kg) em 17 pacientes (74%)

Lidocaína (0,7-1,8 mg/kg) em 7 pacientes (30%)

Midazolam (0,04-0,24 mg/kg) em 4 pacientes (17%)

Ketamina (0,27 mg/kg) em 1 paciente (5%)

Propofol (1,1 mg/kg) em 1 paciente (5%)

Bloqueio neuromuscular

Rocurônio (0,7-1,8 mg/kg) em 22 pacientes (95%)

Cisatracúrio (0,35 mg/kg) em apenas 1 paciente (5%)

Manutenção venosa da anestesia com técnica isolada

Propofol em 11 pacientes (47%)

Precedex em 6 pacientes (26%)

Ketamina em 2 pacientes (10%)

Fentanil em 1 paciente (5%)

Manutenção venosa da anestesia com técnica combinada

Foi utilizada em 3 pacientes, tendo 2 pacientes utilizado a combinação de

Propofol e Precedex e em 1 paciente (5%) foi utilizada a combinação

Precedex e Ketamina.

Manutenção inalatória da anestesia com Sevoflurano em todos os pacientes

Todos os pacientes foram ventilados mecanicamente com ventilação protetora pulmonar. Os volumes correntes foram titulados para 6 a 8 mL/kg de peso corporal

ideal e uma pressão positiva ao final da expiração de 5 a 10 cm H₂O, com a frequência respiratória ajustada para alcançar uma medida de dióxido de carbono no final da expiração de 30 a 35 mmHg.

A cirurgia inicia em todos os pacientes com toracotomia mediana, posteriormente heparinização com heparina não fracionada 4-5 mg/kg de peso, instalação da CEC, clampeamento da aorta e infusão da solução para cardioplegia anterógrada. Após a realização do reparo ou troca valvar, realizado retirada do ar das câmaras cardíacas, desclampeamento aórtico, saída de CEC, administração de protamina para reverter anticoagulação, implante de fio de marcapasso epicárdico e posicionamento de drenos torácicos.

A circulação extracorpórea (CEC) inicia com a administração de Heparina não fracionada na dose de 4-5 mg/kg de peso para alcançar um tempo de coagulação ativado (TCA) >480 segundos em todos os momentos da CEC. A taxa de fluxo da CEC foi de 75 ml/kg/min em pacientes de 30-54 kg de peso e 125 ml/kg/min se peso do paciente > 55 kg com manutenção da pressão arterial média (PAM) >60 mmHg, administrando fenilefrina intravenosa (dose 5-20 mcg/kg em bolus), Adrenalina intravenosa (1-2 mcg/kg em bolus) ou noradrenalina em infusão contínua (0,05-0,3 mcg/kg/min) conforme necessário. Após o desmame da CEC, a PAM foi mantida >60 mmHg com a administração de bolus de fluidos, fenilefrina e infusão de epinefrina conforme necessário. A função cardíaca pós-operatória e o status de enchimento foram otimizados por ecocardiografia transesofágica ao final do procedimento. A heparina foi revertida com protamina na dose de 1 mg para cada 100 UI de heparina para restaurar o tempo de coagulação ativado aos valores basais.

4.4 PROCEDIMENTOS DE INVESTIGAÇÃO

Cada paciente recrutado foi avaliado em dois momentos distintos, conforme descrito na presente investigação:

- T1: Durante a internação hospitalar, no pré-operatório da cirurgia cardíaca a ser realizada nas 48 horas subsequentes.
- T2: No pós-operatório imediato da cirurgia cardíaca, nas primeiras quatro horas após a chegada do paciente à unidade de terapia intensiva, ainda sob

efeito de sedação residual e submetido à intubação orotraqueal e ventilação mecânica.

No momento T1, durante a internação hospitalar pré-operatória, os pacientes foram submetidos a avaliação clínica que incluiu a medição dos sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca), além da análise do prontuário para coleta de dados socioeconômicos, antropométricos e clínicos. Também foram revisados os resultados dos exames laboratoriais realizados na admissão hospitalar, eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e cinecoronariografia, quando indicada pela equipe assistente.

No momento T2, durante o pós-operatório imediato na Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica do Adulto (UTCIC) no INC, os pacientes foram submetidos a nova avaliação clínica com registro dos sinais vitais e revisão do prontuário para coleta de informações sobre a cirurgia realizada, anestesia, uso de hemocomponentes ou drogas vasoativas, além da análise dos exames laboratoriais pós-operatórios.

Posteriormente, no desfecho hospitalar (alta ou óbito), foi realizada uma análise do prontuário para obtenção de dados relacionados a complicações cirúrgicas, reinternação na UTI após a alta inicial e o desfecho final do paciente.

Para avaliar a microcirculação sublingual, utilizou-se uma câmera portátil baseada em iluminação incidente em campo escuro (IDF) (Cytocam, Braedius Medical, Huizen, Holanda), conforme detalhado anteriormente. (61) Em cada momento de análise (T1 e T2), o microscópio foi delicadamente posicionado sob a língua do paciente, em local previamente estabelecido na literatura (Figura 7) (62), até obter-se uma visualização adequada da microcirculação sublingual, após ajuste de foco e contraste. A coleta de todos os vídeos foi realizada pelo mesmo autor do estudo, que foi previamente treinado para essa finalidade. Foram capturados pelo menos três vídeos de 5 segundos cada, com ênfase na qualidade de imagem, posicionamento adequado e ausência de artefatos como pressão e excesso de saliva. Cada vídeo foi identificado e armazenado para posterior análise após a conclusão da coleta das amostras.

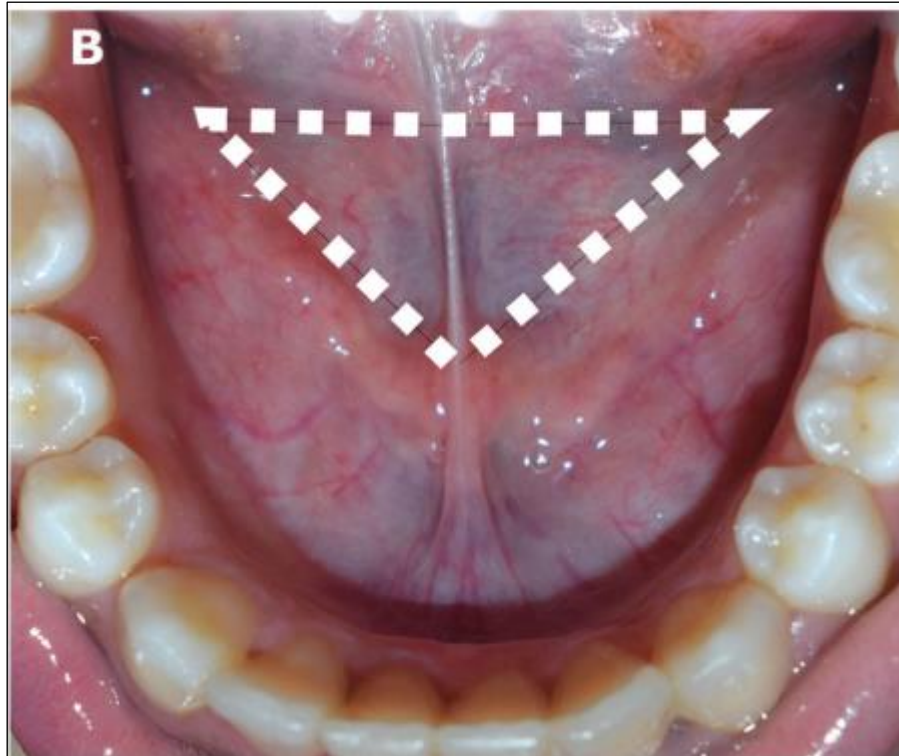


Figura 7 – Anatomia da região sublingual demonstrando o triângulo onde as medidas foram obtidas.

Fonte: Adaptado de Greenwood et al (62)

Cabe ressaltar que recentemente foi demonstrado que a região sublingual (assoalho da boca) apresenta uma distribuição espacial homogênea da maioria dos parâmetros microvasculares, como densidade total e funcional dos vasos (53).

4.5 ANÁLISE DE IMAGEM DA MICROCIRCULAÇÃO

A análise dos vídeos da microcirculação sistêmica foi realizada *offline* em pacientes que apresentavam registros de qualidade de imagem boa ou aceitável, conforme definido pelo Segundo Consenso sobre Avaliação da Microcirculação Sublingual da Sociedade Europeia de Terapia Intensiva (7), utilizando o *software* Cytocam tools 3.1.4 (Braedius Medical, Huizen, Holanda). Após a conclusão da análise de cada vídeo, um relatório detalhado contendo os dados obtidos pelo software foi gerado. (ANEXO C)

A análise dos vasos capilares nas imagens (com diâmetro entre 6,04-15,9 μm) incluiu medidas como diâmetro capilar (μm), número total de vasos capilares (TNCV), comprimento total dos vasos capilares (TLCV, mm) e densidade dos vasos capilares (CVD, mm/mm²).

A análise dos vasos não capilares (com diâmetro entre 16-50 μm) nas imagens incluiu medições como diâmetro dos vasos não capilares (μm), número total de vasos não capilares (TNNCV), comprimento total de vasos não capilares (TLNCV, mm) e densidade de vasos não capilares (NCVD, mm/mm²). O número total de vasos (TVN) representa a soma dos vasos com diâmetros <50 μm , ou seja, a soma dos vasos capilares e não capilares.

Os vídeos foram analisados de maneira cega para calcular o índice de fluxo microvascular (MIF), conforme descrito anteriormente (7). Este índice é semiquantitativo e classifica o fluxo microvascular como ausente (0), intermitente (1), lento (2) ou contínuo (3), atribuindo uma pontuação a cada quadrante da tela do vídeo. A média das pontuações dos quatro quadrantes é calculada para cada vídeo; posteriormente, é calculada a média dos valores obtidos nos 3 vídeos para determinar o índice final.

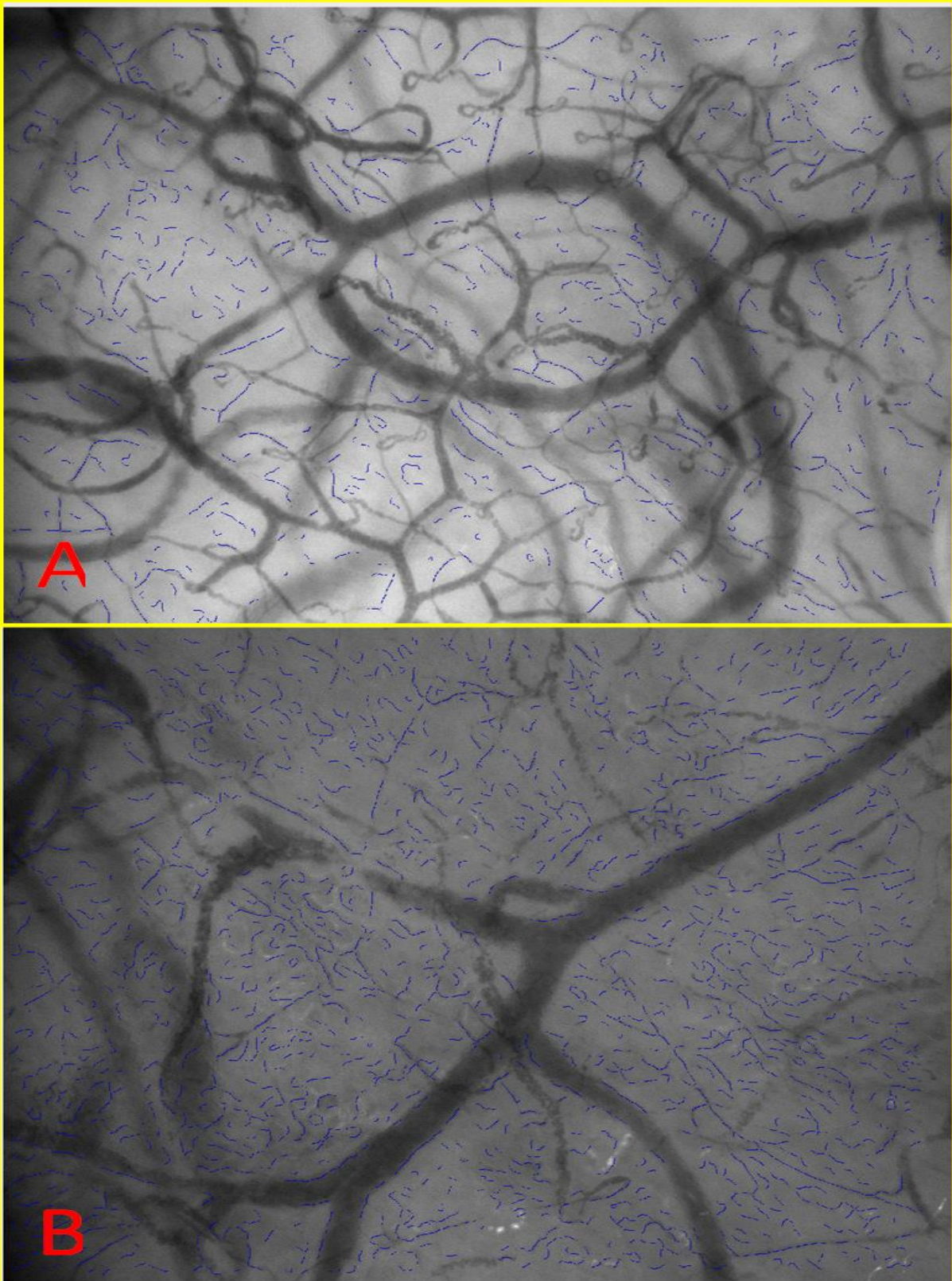


Figura 8 – Exemplo de imagens capturadas da microcirculação sublingual.

Em azul, os vasos capilares detectados pelo videomicroscópio.

Em A: No dia anterior à cirurgia cardíaca valvar

Em B: No período pós operatório

Fonte: Acervo pessoal do autor

O QUADRO 1 a seguir apresenta a descrição dos parâmetros de microcirculação analisados no presente estudo.

Quadro 1 - Parâmetros de microcirculação

Medida	Sigla	Definição
Vasos capilares		Vasos com diâmetro entre 6,04-15,9 μm
Número total de vasos capilares	TNCV	Quantidade total de vasos capilares
Comprimento total de vasos capilares	TLNVCV (mm)	Extensão total, em milímetros, dos vasos capilares
Densidade de vasos capilares	CVD (mm/mm^2)	Proporção da região sublingual ocupada por vasos capilares
Vasos não capilares		Vasos com diâmetro entre 16-50 μm
Número total de vasos não capilares	TNNVCV	Quantidade total de vasos não capilares
Comprimento total de vasos não capilares	TLNVCV (mm)	Extensão total, em milímetros, dos vasos não capilares
Densidade de vasos não capilares	NCVD (mm/mm^2)	Proporção da região sublingual ocupada por vasos não capilares
Vasos capilares e não capilares		Vasos com diâmetro entre 6,04-50 μm
Número total de vasos	TVN	Quantidade total de vasos < 50 μm
Índice de Fluxo Microvascular	MIF	Média do fluxo microvascular nos 4 quadrantes do vídeo

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise prospectiva do poder estatístico foi baseada em dados de estudos anteriores de Ince et al. (63,64), utilizando a técnica de avaliação da microcirculação sublingual com Cytocam baseado em IDF. O estudo mostrou um aumento na densidade da microcirculação de $10,5 \pm 1,2$ para $12,9 \pm 1,2 \text{ mm}/\text{mm}^2$ após transfusão de glóbulos vermelhos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação

extracorpórea (64). Um poder de 95% e um alfa de 0,05 foram utilizados nos cálculos e indicaram que o tamanho amostral mínimo era de oito pacientes.

A distribuição dos valores foi analisada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os resultados foram analisados por meio de teste t pareado bicaudal ou teste de Wilcoxon pareado (*'Wilcoxon signed ranked test'*) para valores com distribuições paramétricas e não paramétricas, respectivamente. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Prism versão 7.0 (Graphpad software, La Jolla, CA, EUA). Os dados numéricos foram correlacionados através do teste de correlação de Pearson ou teste de correlação de Spearman de acordo com os pressupostos necessários. O modelo de regressão linear foi desenvolvido para análise multivariada dos dados. A seleção das variáveis para composição do modelo multivariado foi realizada com a técnica *stepwise* utilizando o critério de significância estatística das variáveis com resposta analisada na regressão (*software r, r core team, 2021*).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES E DADOS CIRÚRGICOS

Foram incluídos no estudo 23 pacientes com cardiopatia valvar submetidos a cirurgia cardíaca utilizando CEC. Os dados demográficos, características dos pacientes e detalhes cirúrgicos estão apresentados na Tabela 1. A média de idade foi de 49 ± 13 anos, sendo a maioria dos pacientes do sexo feminino (14 pacientes, 61%). Em relação à etiologia da cardiopatia valvar, 12 pacientes (52%) eram portadores de cardiopatia reumática, 7 (30%) apresentavam doença degenerativa e 4 (17%) tinham cardiopatia congênita com acometimento valvar.

Tabela 1: Características clínicas dos pacientes e dados cirúrgicos

Parâmetros clínicos	
Idade (anos)	49 ± 13
Sexo masculino, n (%)	9 (39)
Peso corporal (kg)	67 ± 18
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	25.6 (21.6-27.1)
EuroSCORE (%)	3.2 (2.1-4.3)
NYHA	
I, n (%)	2 (9)
II, n (%)	16 (70)
III, n (%)	4 (17)
IV, n (%)	1(4)
Fração de Ejeção do Ventrículo esquerdo (% , Teicholz)	64.4 ± 9.7
Hipertensão arterial sistêmica n (%)	9 (39)
Diabetes, n (%)	3 (13)
Dislipidemia, n (%)	4 (17)
Tabagismo, n (%)	8 (35)

Acidente vascular encefálico, n (%)	4 (17)
Febre reumática, n (%)	12 (52)
Cardiopatía congênita, n (%)	4 (17)
Fibrilação atrial, n (%)	6 (26)
Cirurgia cardíaca prévia, n (%)	11 (48)

Parâmetros cirúrgicos

Tipos de cirurgias

Troca valvar aórtica, n (%)	7 (30)
Plastia valvar aórtica, n (%)	2 (9)
Troca valvar mitral, n (%)	10 (44)
Plastia valvar mitral, n (%)	3 (13)
Troca valvar tricúspide, n (%)	1 (4)

Tipos de válvula

Válvula mecânica, n (%)	10 (55,6)
Válvula biológica, n (%)	8 (44,4)

Tempo de Circulação extracorpórea (CEC) (min)	146 ± 42
Tempo de clampeamento aórtico (min)	127 ± 41
Hemotransfusão, n (%)	7 (30)
Mortalidade per-operatória, n (%)	0 (0)
Uso de noradrenalina na UTI, n (%)	11 (48)
Dose de noradrenalina na UTI, (µg/kg/min)	0.1 (0.08-0.35)
Uso de Vasopressina na UTI, n (%)	1 (4)
Uso de nitroprussiato de sódio na UTI, n (%)	3 (13)
Dose de nitroprussiato de sódio na UTI, (µg/kg/min)	0.33 ± 0.15

Uso de milrinona na UTI, n (%)	8 (35)
Dose de milrinona na UTI, ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0.48 ± 0.12

Legenda: Dados estão apresentados como uma média \pm Desvio padrão ou medianas (percentil 25 – 75) para valores que não apresentam distribuição Gaussiana (teste de normalidade Shapiro-Wilk)
 Abreviações: NYHA (Classe funcional pela New York Heart Association), UTI (Unidade de terapia intensiva)

Quanto às comorbidades, 9 pacientes (39%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica (HAS), 3 (13%) diabetes mellitus, 4 (17%) dislipidemia, 4 (17%) histórico de acidente vascular encefálico e 8 (35%) eram tabagistas. 11 pacientes (48%) já haviam passado por cirurgia cardíaca anteriormente. O Euroscore (modelo de risco que permite calcular o risco de morte após uma operação cardíaca) médio e o desvio padrão (DP) foi 3.2 ± 1.1 na nossa amostra.

Com relação aos procedimentos realizados, a Troca Valvar Mitral isolada foi a mais frequente, realizada em 10 pacientes (44%), seguida pela Troca Valvar Aórtica isolada em 7 pacientes (30%), Plastia Valvar mitral em 3 pacientes (13%), Plastia valvar aórtica em 2 (9%) e troca valvar tricúspide em 1 paciente (4%).

Quanto ao tipo de prótese valvar utilizada, a prótese metálica foi implantada em 10 pacientes (43%) e a biológica em 8 pacientes (34%). Cinco pacientes (23%) realizaram plastia valvar sem a necessidade de prótese valvar.

O tempo médio de CEC foi de 146 ± 42 minutos. Sete pacientes (30%) necessitaram de hemotransfusão durante o perioperatório. Não houve óbitos durante o período perioperatório.

No pós-operatório imediato na unidade de terapia intensiva, 11 pacientes (48%) foram tratados com infusões intravenosas de noradrenalina, 8 pacientes (35%) com milrinona, 3 pacientes (13%) com nitroprussiato de sódio e apenas 1 paciente (4%) com vasopressina.

As pressões arteriais sistólica, diastólica e média não apresentaram diferenças estatisticamente significativas antes e após a cirurgia, conforme demonstrado na

Tabela 2. Entretanto, observou-se uma diferença estatisticamente significativa nos índices hematimétricos no pós-operatório em comparação ao pré-operatório, incluindo reduções significativas na hemoglobina, hematócrito e plaquetas, além de um aumento significativo na creatinina sérica.

Tabela 2: Características clínicas dos pacientes antes e após a cirurgia

Parâmetros clínicos	Antes da cirurgia	Após a cirurgia	p valor
PAS (mmHg)	110 ± 12	109 ± 22	0.94
PAD (mmHg)	69 ± 11	65 ± 15	0.29
PAM (mmHg)	82 ± 10	81 ± 18	0.80
Frequência cardíaca (bpm)	72 ± 10	82 ± 12	0.003
Hemoglobina (g/dL)	12 ± 1.4	10.5 ± 1.2	<0.0001
Hematócrito (%)	39 ± 4.6	31.7 ± 4.2	<0.0001
Leucócitos (mm ³)	6,500 (5,700-7,200)	14,700 (13,900-18,300)	<0.0001
Plaquetas (mm ³)	213,304 ± 48,302	168,826 ± 42,566	0.0006
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.4	0.0015
SaO ₂ (%)	N/A	99 ± 1	N/A
pH do plasma	N/A	7.37 ± 0.05	N/A
Bicarbonato sérico (mEq/L)	N/A	23.3 ± 1.8	N/A
Lactato arterial (mmol/L)	N/A	2.69 ± 1.3	N/A

Legenda: Dados estão apresentados como uma média ± Desvio padrão ou medianas (percentil 25 – 75) para valores que não apresentam distribuição Gaussiana (teste de normalidade Shapiro-Wilk).

Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; SaO₂, Saturação arterial de Oxigênio; N/A, não aplicável.

Valores em negrito denotam significância estatística.

5.2 PARÂMETROS MICROCIRCULATÓRIOS

Os diâmetros médios dos vasos capilares e dos vasos não capilares foram aferidos como 10,96 ± 0,01 µm e 26,49 ± 1,6 µm, respectivamente.

5.2.1 Vasos capilares

Após a cirurgia, observou-se um aumento significativo na TNCV, que foi de 1.029 ± 13 em comparação com 891 ± 98 antes da cirurgia ($p = 0,0006$, Figura 9A). O TLCV também aumentou, sendo de $29,4 \pm 3,2$ mm após a cirurgia em comparação com $25,9 \pm 3,0$ mm antes da cirurgia ($p = 0,0005$, Figura 9B). Da mesma forma, a CVD aumentou para $16,8 \pm 1,8$ mm/mm² após a cirurgia, em comparação com $14,8 \pm 1,7$ mm/mm² antes da cirurgia ($p = 0,0005$, Figura 9C). O TVN também apresentou aumento após a cirurgia, sendo de 1114 ± 154 em comparação com 960 ± 112 antes da cirurgia ($p = 0,001$; Figura 9D).

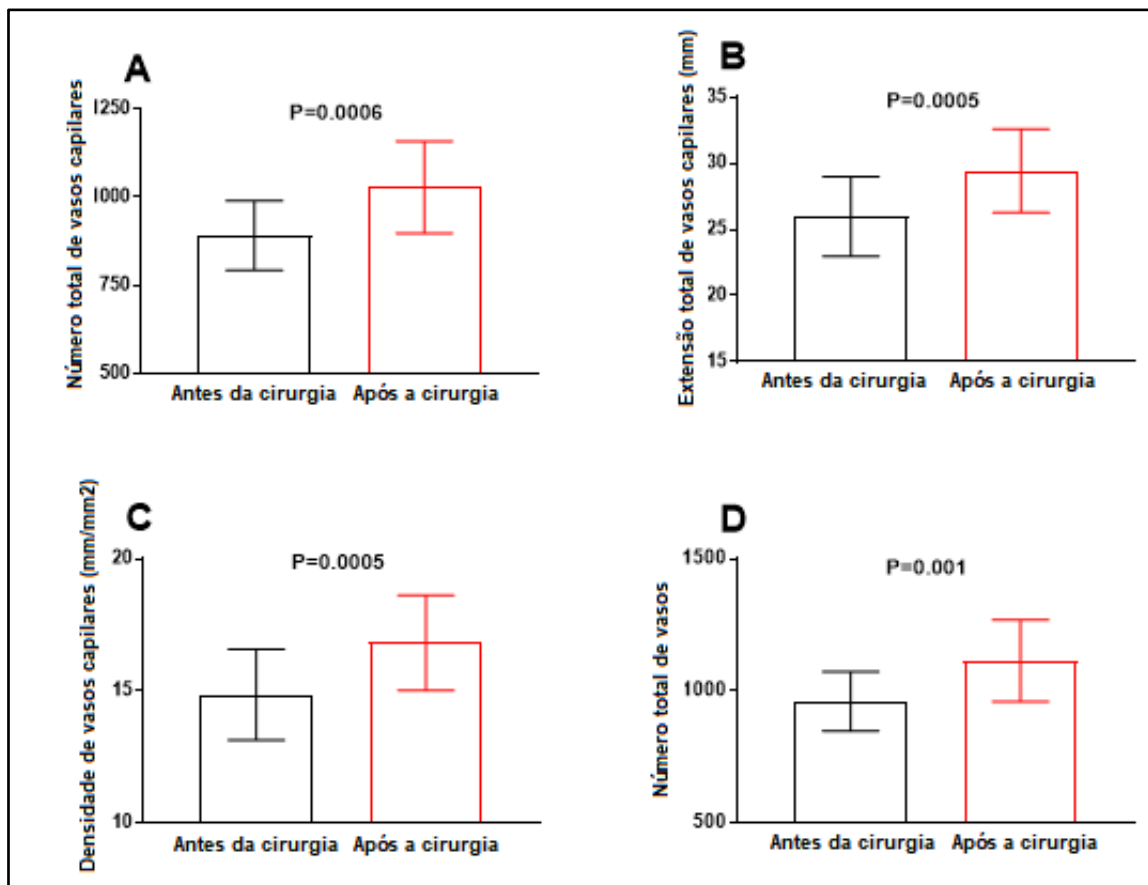


Figura 9 - Parâmetros de microcirculação referentes a vasos capilares e TVN em pré e pós operatório de cirurgia cardíaca valvar.

Em A: Número total de vasos capilares

Em B: Extensão total de vasos capilares (mm)

Em C: Densidade de vasos capilares (mm/mm²)

Em D: Número total de vasos

Os resultados estão demonstrados como médias \pm desvio-padrão (Teste de normalidade Shapiro-Wilk). Análise estatística foi realizada utilizando-se o Teste t Student pareado.

5.2.2 Vasos não capilares

A TNNCV não apresentou diferença significativa após a cirurgia (85 ± 34) em comparação com antes da cirurgia (68 ± 24) ($p = 0,05$, Figura 10A). Da mesma forma, a TLNCV foi similar após ($1,9 \pm 0,8$) mm em comparação com antes da cirurgia ($1,6 \pm 0,6$) mm ($p = 0,07$, Figura 10B). A NCVD também não mostrou diferença estatisticamente significativa após ($1,1 \pm 0,5$) mm/mm² em comparação com antes da cirurgia ($0,9 \pm 0,3$) mm/mm² ($p = 0,07$, Figura 10C).

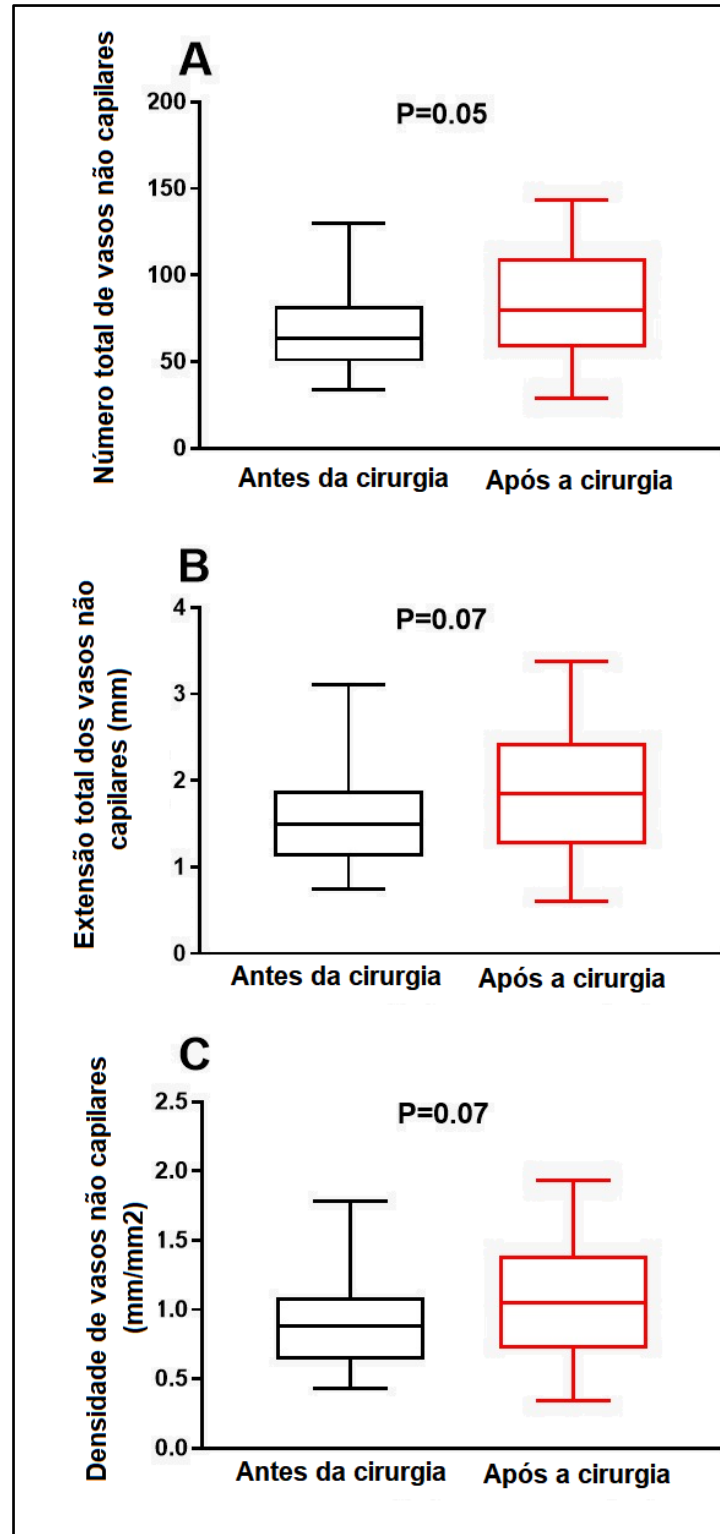


Figura 10 - Parâmetros de microcirculação referentes a vasos não capilares em pré e pós operatório de cirurgia cardíaca valvar.

Em A: Número total de vasos não capilares

Em B: Extensão total de vasos não capilares

Em C: Densidade de vasos não capilares.

Os resultados estão demonstrados como medianas e intervalo interquartil (Teste de normalidade Shapiro-Wilk). Análise estatística foi realizada utilizando-se o Teste de Wilcoxon

5.2.3 Índice de fluxo microvascular

Não foram observadas diferenças significativas no índice de fluxo microvascular (MIF) entre os períodos antes [1,50 (intervalo interquartil: 1,33-1,83)] e após a cirurgia [1,48 (intervalo interquartil: 0,66-2,39)], $p = 0,82$ (Figura 11).

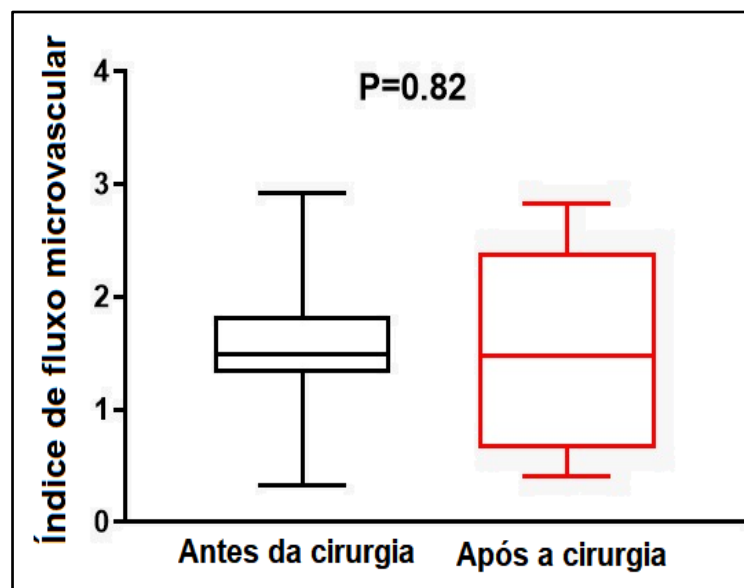


Figura 11 - Índice de fluxo microvascular obtido na região sublingual em pré e pós operatório de cirurgia cardíaca valvar.

Os resultados estão demonstrados como medianas e intervalo interquartil (Teste de normalidade Shapiro-Wilk). Análise estatística foi realizada utilizando-se o Teste de Wilcoxon.

5.3 PARÂMETROS MICROCIRCULATÓRIOS EM PACIENTES QUE RECEBERAM OU NÃO INFUSÃO DE MILRINONA

5.3.1 Vasos capilares

A TNCV foi significativamente maior após a cirurgia em pacientes que receberam infusão de milrinona no pós-operatório (1.109 ± 92) em comparação com os valores obtidos antes da cirurgia (885 ± 62 ; $p = 0,002$, figura 12A). No entanto, nos pacientes que não receberam milrinona, os valores de TNCV após a cirurgia foram semelhantes (986 ± 129) aos valores obtidos antes da cirurgia (895 ± 114 ; $p = 0,05$, figura 12A).

O mesmo padrão de resposta foi observado em relação ao TLCV, que também foi maior após a cirurgia ($31,7 \pm 1,6$ mm) do que antes da cirurgia ($25,8 \pm 1,5$ mm; $p = 0,0006$, figura 12B) em pacientes que receberam milrinona, mas não naqueles que não receberam milrinona [após a cirurgia ($28,2 \pm 3,1$ mm) em comparação com antes da cirurgia ($26,1 \pm 3,6$ mm; $p = 0,06$, figura 12B)].

O mesmo perfil foi observado para CVD [$18,1 \pm 0,9$ e $14,8 \pm 0,9$ mm/mm² após e antes da cirurgia, respectivamente ($p = 0,0006$, figura 12C)] em pacientes que receberam milrinona, e $16,1 \pm 1,8$ e $14,9 \pm 2$ mm/mm² após e antes da cirurgia, respectivamente ($p = 0,06$, figura 12C) e naqueles que não receberam milrinona.

O TVN também aumentou após a cirurgia (1.221 ± 79) em comparação com os valores antes da cirurgia (953 ± 79 , $p = 0,0009$; figura 12D) em pacientes que receberam milrinona, mas não naqueles que não receberam milrinona (1.056 ± 156 e 963 ± 128 mm/mm² após e antes da cirurgia, respectivamente; $p = 0,08$, figura 12D).

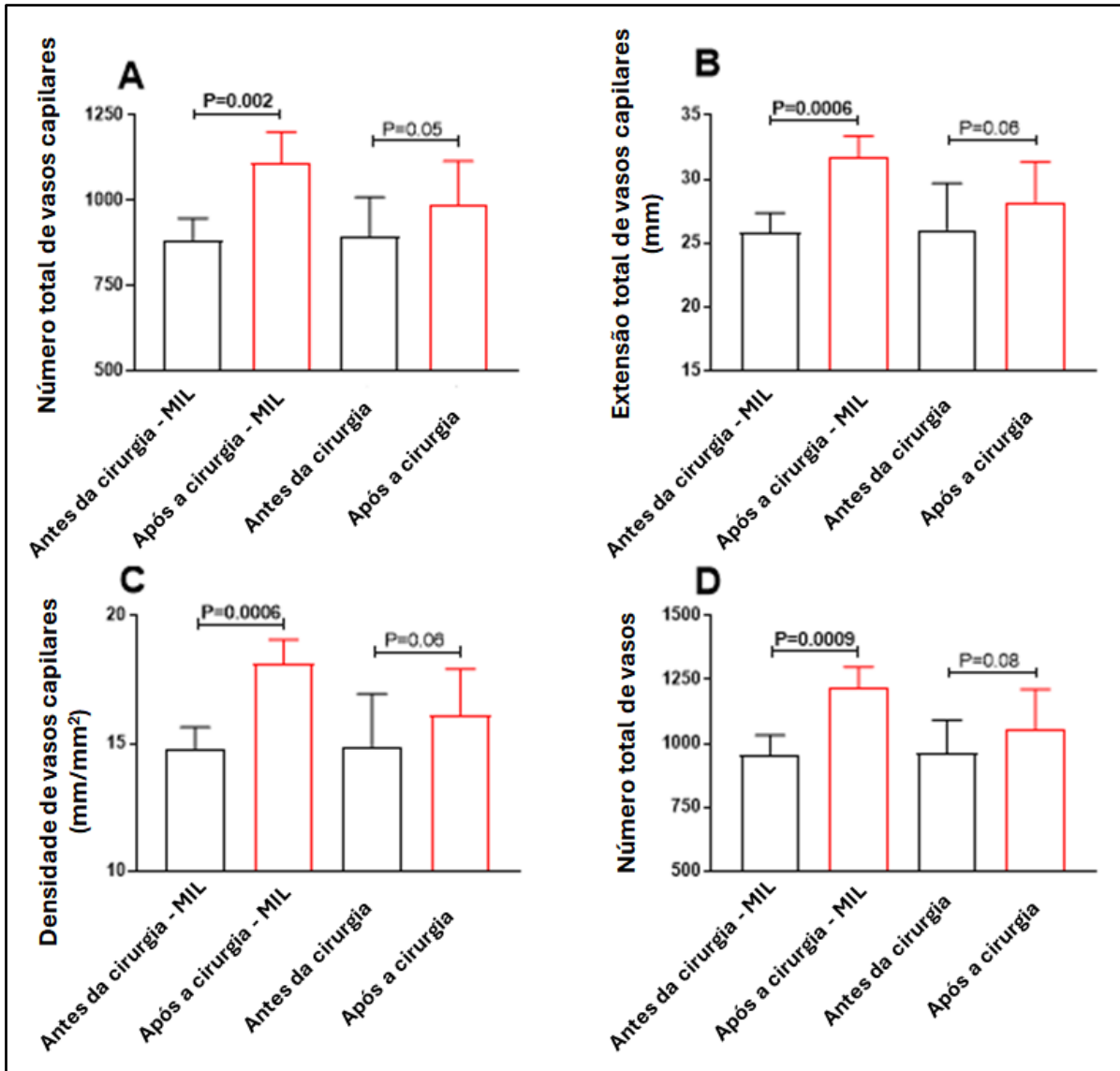


Figura 12 - Parâmetros de microcirculação em vasos capilares e TVN em pré e pós operatório com e sem uso de milrinona

Em A: Número total de vasos capilares

Em B: Extensão total de vasos capilares

Em C: Densidade de vasos capilares

Em D: Número total de vasos

Os resultados estão demonstrados como médias \pm desvio-padrão (Teste de normalidade Shapiro-Wilk).

Análise estatística foi realizada utilizando-se o Teste t student pareado.

5.3.2 Vasos não capilares

A TNNCV foi significativamente maior após a cirurgia (112 ± 19) do que antes da cirurgia (77 ± 36 ; $p = 0,04$, figura 13A) em pacientes que receberam milrinona, mas não diferiu significativamente após (70 ± 31) em comparação com antes da cirurgia (68 ± 26) em pacientes que não receberam milrinona ($p = 0,81$, figura 13A).

O TLNCV também foi maior após a cirurgia ($2,4 \pm 0,8$ mm) do que antes da cirurgia ($1,5 \pm 0,3$ mm; $p = 0,04$, figura 13B) em pacientes que receberam milrinona, mas não em pacientes que não receberam milrinona [após cirurgia: $1,4$ ($1,1-1,8$) mm versus antes da cirurgia: $1,4$ ($1,1-1,8$) mm ($p = 0,61$, figura 13B)].

Finalmente, a NCVD foi semelhante após a cirurgia ($1,5 \pm 0,3$ mm/mm²) e antes da cirurgia ($1,0 \pm 0,5$ mm/mm²; $p = 0,05$, figura 13C) em pacientes que receberam milrinona, e naqueles que não receberam milrinona (após cirurgia: $0,9 \pm 0,4$ mm/mm² e antes da cirurgia: $0,9 \pm 0,4$ mm/mm²; $p = 0,93$, figura 13C).

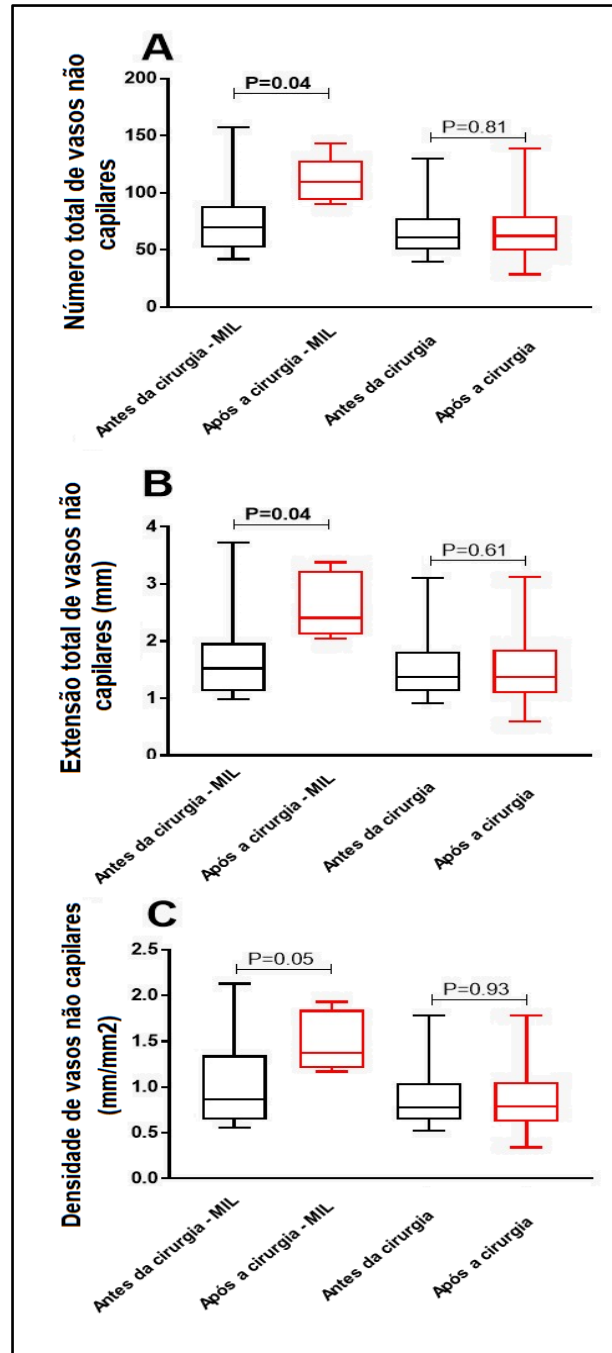


Figura 13 - Parâmetros de microcirculação em vasos não capilares com e sem uso de milrinona

Em A: Número total de vasos não capilares.

Em B: Extensão total de vasos não capilares.

Em C: Densidade de vasos não capilares.

Os resultados estão demonstrados como medianas e intervalo interquartil (Teste de normalidade Shapiro-Wilk). Análise estatística foi realizada utilizando-se o Teste de Wilcoxon.

5.4 CORRELAÇÕES E ASSOCIAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS MICROCIRCULATÓRIOS APÓS CIRURGIA CARDÍACA E OS PARÂMETROS CLÍNICOS OU CIRÚRGICOS

Houve correlações negativas significativas entre o tempo de circulação extracorpórea e a pressão arterial média, e uma correlação positiva entre a dose de milrinona e os parâmetros capilares (Tabela 3). Os parâmetros não capilares mostraram correlação positiva apenas com a dose de milrinona (Tabela 3). Não foram observadas outras correlações significativas dos parâmetros microvasculares com parâmetros clínicos ou cirúrgicos (dados não mostrados). Além disso, o uso de milrinona no pós-operatório imediato na unidade de terapia intensiva associou-se a uma maior densidade microvascular (Tabela 4).

Tabela 3: Testes de correlação de Pearson ou Spearman entre índices pós-operatórios de microcirculação e parâmetros clínicos ou cirúrgicos.

Correlação	TNCV		TLCV (mm)		CVD (mm/mm ²)		TVN	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CEC (min)	-0.463	0.017	-0.447	0.033	-0.446	0.033	-0.463	0.026
NOR (dose, µg/kg/min)	0.35	0.10	0.36	0.09	0.36	0.09	0.33	0.12
NPS (dose, µg/kg/min)	-0.40	0.06	-0.40	0.06	-0.40	0.06	-0.39	0.06
MIL (dose, µg/kg/min)	0.492	0.017	0.557	0.006	0.557	0.006	0.535	0.009
PAM (mmHg)	-0.559	0.006	-0.548	0.007	-0.548	0.007	-0.558	0.006

Correlação	TNNCV		TLNCV (mm)		NCVD (mm/mm ²)	
	r	P	r	P	r	P
CEC (min)	-0.331	0.12	-0.317	0.14	-0.318	0.14
NOR (dose, µg/kg/min)	0.179	0.41	0.135	0.54	0.135	0.54

NPS (dose, μg/kg/min)	-0.242	0.26	-0.240	0.27	-0.241	0.27
MIL (dose, μg/kg/min)	0.551	0.006	0.522	0.01	0.522	0.01
PAM (mmHg)	-0.397	0.06	-0.338	0.11	-0.339	0.11

Legenda: TNCV, Número total de vasos capilares após a cirurgia; TLCV, extensão total de vasos capilares após a cirurgia; CVD, densidade de vasos capilares após a cirurgia; TVN, número total de vasos após a cirurgia; CEC, tempo de circulação extra-corpórea; NOR, dose de noradrenalina na unidade de terapia intensiva; NPS, dose de nitroprussiato de sódio na unidade de terapia intensiva; MIL, dose de milrinona na unidade de terapia intensiva; PAM, pressão arterial média; TNNCV, número total de vasos não capilares após a cirurgia; TLNVCV, extensão total de vasos não capilares após a cirurgia; NCVD, densidade de vasos não capilares após a cirurgia.

Valores em negrito denotam significância estatística.

Tabela 4: Associação entre o uso de vasopressores ou inotrópicos e parâmetros microvasculares no pós-operatório imediato.

Parâmetros	MIL			NOR			NPS		
	sim	não	P valor	sim	não	P valor	sim	não	P valor
TNCV	1.108 ±92	986 ±129	0.028	1.039 ± 132	1.019 ±134	0.720	961 ±262	1.039 ± 107	0.345
TLCV (mm)	31.7±1 .6	28.2 ±3.1	0.008	29.6 ± 3.3	29.2 ± 3.2	0.763	27.5 ± 5.3	29.7 ± 2.8	0.276
CVD (mm/mm ²)	18.1 ± 0.9	16.1 ± 1.8	0.008	16.9 ± 1.8	16.7 ± 1.8	0.762	15.7 ± 3	16.9 ± 1.6	0.276
TVN	1.220 ± 79	1.056 ± 156	0.011	1.127 ± 155	1.100 ± 159	0.684	1.037 ± 314	1.125 ± 127	0.369
TNNCV	112 ±19	70 ±31	0.002	88 ± 36	82 ±33	0.630	76 ±54	86 ± 31	0.641
TLNCV (mm)	2.6±0. 5	1.6 ±0.7	0.002	2 ± 0.9	1.9 ± 0.8	0.764	1.7 ± 1.2	1.9 ± 0.8	0.614
NCVD (mm/mm ²)	1.5 ± 0.3	0.9 ± 0.4	0.002	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.5	0.762	0.9 ± 0.7	1.1 ± 0.4	0.610

Legenda: MIL, dose de milrinona na unidade de terapia intensiva; NOR, dose de noradrenalina na unidade de terapia intensiva; NPS, dose de nitroprussiato de sódio na unidade de terapia intensiva; TNCV, Número total de vasos capilares após a cirurgia; TLCV, extensão total de vasos capilares após a cirurgia; CVD, densidade de vasos capilares após a cirurgia; TVN, número total de vasos após a cirurgia; TNNCV, número total de vasos não capilares após a cirurgia; TLNCV, extensão total de vasos não capilares após a cirurgia; NCVD, densidade de vasos não capilares após a cirurgia. Valores em negrito denotam significância estatística.

6 DISCUSSÃO

A cirurgia cardíaca, quando bem indicada, é amplamente reconhecida como um procedimento eficaz na melhora da morbimortalidade dos pacientes, apesar de sua natureza altamente invasiva e dos potenciais efeitos sistêmicos adversos associados à circulação extracorpórea, como inflamação e disfunção endotelial (31,64,65). No Brasil, de acordo com o registro BYPASS, a valvopatia reumática é a causa mais comum de indicação para procedimentos cirúrgicos valvares, seguida por cardiopatias congênitas, doença aórtica degenerativa senil, prolapso mitral degenerativo ou ruptura de cordas e endocardite infecciosa. A troca valvar aórtica isolada foi o tipo mais frequente de cirurgia valvar cardíaca realizada (34% de todos os procedimentos valvares), seguida pela troca valvar mitral (25%). A grande maioria dessas cirurgias (98,3%) foi realizada por meio de abordagens convencionais de tórax aberto, com uma proporção pequena de procedimentos minimamente invasivos (24).

Na amostra incluída nesse estudo, 12 pacientes (52%) eram portadores de Febre Reumática. Este dado é compatível com a literatura, visto que apesar dos avanços nas últimas décadas, a Doença Valvar Cardíaca Reumática (DVCR) continua sendo uma causa significativa de morbimortalidade no Brasil. Dados do Sistema Único de Saúde (SUS) revelam que essa condição responde por quase metade das cirurgias valvares no sistema público de saúde, associada a uma taxa elevada de mortalidade hospitalar (22).. Além disso, a prevalência de doença valvar subclínica entre escolares foi alta (4,5%), conforme identificado por programas de rastreamento em larga escala implementados em 2014 (66). Portanto, são necessárias ações coordenadas para promover o diagnóstico precoce e a profilaxia, visando prevenir a progressão da doença e suas sequelas tardias

Este estudo foi delineado para avaliar pacientes submetidos à cirurgia valvar, uma vez que essa população no Brasil geralmente é mais jovem e apresenta menos fatores de risco ateroscleróticos do que pacientes com doença arterial coronariana, devido à predominância da etiologia reumática (22). Assim, distúrbios vasculares potencialmente relacionados à aterosclerose seriam minimizados, permitindo uma análise mais direta dos efeitos da cirurgia e da circulação extracorpórea (CEC) sobre o comportamento da microcirculação.

O video-microscópio IDF usado neste estudo mostrou melhorias na aquisição de imagens da microcirculação sublingual humana em comparação com modelos anteriores de video-microscópios manuais (49). Superior em cinco das seis categorias que compõem o sistema de pontuação da qualidade da imagem microcirculatória, o uso da tecnologia IDF oferece uma visão avançada na avaliação clínica da microvasculatura comparado às tecnologias anteriores SDF e OPS (49).

Os achados do estudo revelaram que após a cirurgia cardíaca, houve um aumento significativo em vários parâmetros microvasculares relacionados aos vasos capilares, incluindo o número total de vasos capilares (TNCV), o comprimento total dos vasos capilares (TLCV) e a densidade dos vasos capilares (CVD). Estes resultados sugerem uma melhora na microcirculação, indicando uma potencial melhora na perfusão tecidual sistêmica nos pacientes submetidos à cirurgia, como demonstrado anteriormente. (67,68)

Por outro lado, os vasos não capilares, que incluem principalmente as arteríolas (vasos de resistência com diâmetros entre 16-50 μm), não apresentaram um aumento significativo em seu número total (TNNCV) ou comprimento total (TLNCV) após a cirurgia em comparação com a avaliação pré-operatória. A explicação para tais achados é que, ao contrário dos vasos capilares, cujo número pode variar conforme maior ou menor recrutamento, o número de vasos não capilares e seu comprimento total tendem a permanecer estáveis na região sublingual, não sofrendo grande variabilidade relacionada a alterações na perfusão do órgão em avaliação.

Em relação ao índice de fluxo microvascular (MIF), não observamos alterações estatisticamente significativas após a cirurgia, embora o padrão observado sugira uma tendência positiva em relação à melhora da perfusão microvascular.

As respostas pós-operatórias observadas dos parâmetros dos vasos capilares podem inicialmente ser vistas como resultado de uma melhora hemodinâmica global após a correção da doença valvar subjacente; entretanto, após busca por possíveis fatores de confusão, foram encontradas correlações significativas entre o uso de milrinona e parâmetros microvasculares. Na verdade, se os pacientes que receberam milrinona fossem excluídos da análise, apenas uma tendência à melhora dos parâmetros microcirculatórios poderia ser observada. Além disso, no grupo de

pacientes que receberam infusão de milrinona após a cirurgia, o número total e o comprimento dos vasos capilares e não capilares correlacionaram-se positivamente com o uso de milrinona. Esse efeito provavelmente se deve às propriedades farmacológicas da milrinona que a distinguem de outros agentes inotrópicos, como sua capacidade de aumentar o inotropismo e gerar redução significativa da resistência vascular periférica e da resistência vascular pulmonar (significativa vasodilatação sistêmica e pulmonar)(69).

A milrinona é um inibidor da fosfodiesterase que aumenta o monofosfato de adenosina cíclico intracelular, resultando em efeito inotrópico positivo e vasodilatação periférica (70). Essas propriedades exercem efeitos profundos na microcirculação, como a melhora dos déficits de perfusão capilar durante o choque endotóxico, um efeito não observado com a infusão de norepinefrina (71). É importante considerar que existe uma distinção fundamental entre o choque séptico e o choque cardiogênico; ambos comprometem a microcirculação, mas o segundo envolve também disfunção contrátil cardíaca (72), na qual a milrinona demonstrou efeitos benéficos. Portanto, esperava-se uma correlação entre o uso e a dose de milrinona e os parâmetros micro e macrovasculares. É importante ressaltar que a noradrenalina, apesar de suas propriedades vasopressoras incontestáveis, não melhora efetivamente a microcirculação, mas, ao contrário, reduz a perfusão microcirculatória (73,74), um fenômeno semelhante ao observado anteriormente em um modelo de sepse (71). Por fim, a falta de correlação entre o nitroprussiato de sódio e os parâmetros microcirculatórios reflete resultados anteriores que indicaram sua incapacidade de aumentar o índice de fluxo microvascular em vasos sublinguais de pequeno e grande porte (75).

Uma meta-análise realizada em 2022 (76), incluindo estudos randomizados que recrutaram pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e que fizeram uso de dobutamina ou milrinona no pós-operatório devido a baixo índice cardíaco, teve como objetivo avaliar o impacto do uso desses inotrópicos em diversos marcadores pós-operatórios, como mortalidade, tempo de permanência na UTI, qualidade de vida, arritmia cardíaca, necessidade de hemodiálise, eventos adversos maiores (MACE) e alterações hemodinâmicas. Foram revisados 34 estudos, dos quais 5 estudos randomizados e controlados, com um total de 240 pacientes, foram incluídos na análise. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação à

mortalidade, tempo de permanência na UTI e ocorrência de arritmias. Contudo, em termos de aspectos hemodinâmicos, a dobutamina demonstrou um aumento significativo na pressão arterial média quando comparada à milrinona, além de uma elevação na frequência cardíaca tanto no primeiro dia quanto durante o seguimento na UTI. Embora o índice cardíaco dos pacientes antes da infusão das drogas não tenha apresentado diferenças, após o início da infusão, a dobutamina causou um aumento significativo em comparação à milrinona. Assim, essa meta-análise concluiu que a dobutamina apresentou um perfil hemodinâmico mais favorável logo após a administração, em comparação à milrinona.

Estudo publicado por Sunny et al. em 2016 (77) envolveu 60 pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea, que evoluíram com sinais de insuficiência cardíaca. Esses pacientes foram aleatoriamente distribuídos em três grupos de tratamento, recebendo levosimendan, milrinona ou dobutamina, com monitoramento contínuo dos parâmetros hemodinâmicos. Os resultados indicaram que o levosimendan foi eficaz em aumentar e manter o índice cardíaco (IC) adequado, de maneira semelhante à dobutamina, com ambos os fármacos apresentando tempos semelhantes para atingir a meta de IC (aproximadamente 11 minutos). No entanto, a dobutamina demonstrou maior eficácia em elevar a pressão arterial média (PAM), sendo superior ao levosimendan e à milrinona a partir do 20º minuto de tratamento. Quanto ao volume sistólico, a dobutamina e o levosimendan foram igualmente eficazes, enquanto a milrinona mostrou um desempenho significativamente inferior. Em relação à frequência cardíaca (FC), não houve diferenças significativas entre os três tratamentos. Esses achados sugerem que, embora o levosimendan seja uma opção terapêutica válida, a dobutamina se destaca por sua superioridade em aspectos clínicos específicos, especialmente no aumento da PAM, enquanto a milrinona apresentou desempenho inferior, principalmente na melhora do volume sistólico.

Em um estudo publicado na Revista Brasileira de Anestesiologia em 2010 (78), 20 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com índice cardíaco inferior a 2 L.min/m² após indução anestésica foram aleatoriamente distribuídos para receber dobutamina (5 µg/kg/min) ou milrinona (0,5 µg/kg/min). A avaliação dos parâmetros hemodinâmicos foi realizada após a indução anestésica, aos 30 e 60 minutos, e a

análise dos gases sanguíneos arteriais e venosos foi feita no início e aos 60 minutos. Os resultados indicaram que ambos os medicamentos promoveram aumentos significativos no índice cardíaco (56% para dobutamina e 47% para milrinona) e na oferta de oxigênio (53% e 45%, respectivamente), além de reduzir a resistência vascular sistêmica e pulmonar. No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois fármacos, sugerindo que tanto a dobutamina quanto a milrinona foram igualmente eficazes na restauração do fluxo sanguíneo tecidual e na melhoria da oferta de oxigênio em pacientes com baixo débito cardíaco.

A associação entre a duração da circulação extracorpórea (CEC) e os parâmetros microcirculatórios apresenta similaridades com estudos anteriores. De Backer et al. compararam três grupos de pacientes em pré e pós-operatório: aqueles submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, cirurgia cardíaca sem CEC e tireoidectomia. Eles observaram alterações estatisticamente significativas na microcirculação sistêmica pós-operatória nos pacientes com CEC em comparação aos que não foram submetidos a CEC durante a cirurgia cardíaca. Por outro lado, os pacientes submetidos à tireoidectomia não apresentaram mudanças significativas na microcirculação pós-operatória.(79)

Este estudo representa uma contribuição significativa ao oferecer informações relevantes sobre a microcirculação após cirurgia cardíaca, um campo historicamente menos explorado em comparação com áreas como a sepse (10,71). A pesquisa destaca a importância crucial da avaliação da microcirculação, pois distúrbios nesse nível podem persistir mesmo quando os parâmetros macrocirculatórios estão dentro da faixa normal. Esta perspectiva é fundamental, pois a disfunção microcirculatória está intimamente ligada aos desfechos clínicos dos pacientes, independentemente da estabilidade da macrocirculação (14).

Tradicionalmente, o manejo hemodinâmico tem sido focado no monitoramento e ajuste da macrocirculação, com menos atenção voltada para a avaliação da microcirculação. No entanto, com o avanço das ferramentas de monitoramento disponíveis, que permitem uma avaliação direta da microcirculação conforme descrito neste estudo, os profissionais de saúde agora têm a capacidade de obter uma visão mais abrangente da perfusão tecidual. Isso possibilita um manejo mais refinado e

personalizado dos pacientes cirúrgicos, potencialmente melhorando os resultados clínicos ao identificar e tratar precocemente distúrbios microcirculatórios. (13).

Assim, ao integrar a avaliação da microcirculação na prática clínica perioperatória, os profissionais de saúde podem não apenas compreender melhor a resposta do paciente à cirurgia, mas também implementar intervenções que otimizem a perfusão tecidual e, conseqüentemente, melhorem o prognóstico geral dos pacientes. Este estudo, portanto, destaca a importância crescente de uma abordagem integrada e multifacetada para o monitoramento hemodinâmico em pacientes cirúrgicos, particularmente na cirurgia cardíaca.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este foi um estudo realizado em um único centro, em um hospital especializado em cuidados quaternários (cirurgia cardiovascular), projetado para testar uma nova metodologia de avaliação microvascular sistêmica inicialmente em um pequeno número de pacientes. Portanto, essencialmente, foi um estudo para gerar hipóteses e são necessários estudos maiores para confirmar os resultados. De qualquer forma, esta metodologia já demonstrou ser eficaz e produzir resultados robustos em amostras limitadas de pacientes (63,64).

Sabidamente os resultados cirúrgicos e clínicos obtidos podem ter sido influenciados por práticas específicas da instituição, sendo estudos multicêntricos mais desejáveis para avaliar diferentes cenários e populações de pacientes. No entanto, em relação à técnica que avaliamos, os resultados são independentes do sucesso cirúrgico ou práticas intraoperatórias ou pós-operatórias específicas, pois simplesmente descrevem o estado da microcirculação, independentemente de melhora ou piora.

No que tange às limitações metodológicas do presente estudo podemos citar a ausência de avaliação da microcirculação sublingual durante o período per operatório, o que poderia fornecer uma descrição mais precisa das mudanças dinâmicas ocorridas durante a cirurgia valvular cardíaca. Além disso, a análise da microcirculação no período pós-operatório tardio poderia oferecer evidências

adicionais sobre a manutenção ou a resolução das alterações observadas, ampliando a compreensão dos efeitos a longo prazo além do período inicial da recuperação.

Outra limitação metodológica do presente estudo diz respeito à avaliação do índice de fluxo microvascular (MIF), o qual, por ser de natureza subjetiva, poderia se beneficiar de uma análise realizada por um segundo observador. Esta abordagem ajudaria a minimizar o viés do observador, proporcionando maior confiabilidade e precisão nos resultados obtidos.

Ademais, o tamanho amostral reduzido do presente estudo pode gerar comprometimento na generalização dos resultados. Além disso, as comorbidades e o sexo dos pacientes não estavam adequadamente balanceados entre os grupos, o que pode ter influenciado de maneira significativa os desfechos observados. Essas limitações destacam a necessidade de cautela ao extrapolar os resultados para populações maiores e mais heterogêneas.

Por fim, as comparações da análise da microcirculação com estudos anteriores continuam a ser desafiadoras, dada a evolução significativa na tecnologia de videomicroscopia portátil ao longo das últimas duas décadas. A tecnologia atual IDF (*Incident Dark Field*) permitiu uma visualização mais detalhada da densidade e da função capilar em comparação com as tecnologias de imagem de polarização ortogonal e de campo escuro anteriormente utilizadas.

7 CONCLUSÕES

- A análise da microcirculação sublingual do paciente no pós-operatório de cirurgia cardíaca valvar, comparado às medidas do pré-operatório, demonstra melhora significativa no número total, comprimento e densidade dos vasos capilares, especialmente naqueles tratados com milrinona, sem observar, contudo, alterações nos vasos não capilares.
- Em relação aos dados clínicos e laboratoriais, foi observada uma correlação estatisticamente significativa e negativa entre o tempo de circulação extracorpórea e a pressão arterial média, com os parâmetros capilares de microcirculação avaliados.
- O uso de milrinona no pós-operatório da cirurgia cardíaca valvar levou a melhora nos parâmetros de microcirculação dos vasos capilares e a um aumento no número total de vasos. Isso destaca a potencial eficácia dos vasodilatadores e inotrópicos no aprimoramento da microcirculação sistêmica durante o período pós-operatório, sugerindo a necessidade de investigações adicionais nesta área.

REFERÊNCIAS

1. Weisse AB. Cardiac Surgery. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(5):486–90.
2. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 12 de fevereiro de 2022;43(7):561–632.
3. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation*. 26 de maio de 2020;141(21):1670–80.
4. Raja SG, Dreyfus GD. Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. dezembro de 2005;13(4):382–95.
5. Koning NJ, Atasever B, Vonk ABA, Boer C. Changes in microcirculatory perfusion and oxygenation during cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. outubro de 2014;28(5):1331–40.
6. Slovinski AP, Hajjar LA, Ince C. Microcirculation in Cardiovascular Diseases. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. dezembro de 2019;33(12):3458–68.
7. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. março de 2018;44(3):281–99.
8. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015;19(Suppl 3):S8.
9. Libert N, Harrois A, Duranteau J. Haemodynamic coherence in haemorrhagic shock. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. dezembro de 2016;30(4):429–35.
10. Kara A, Akin S, Ince C. Monitoring microcirculation in critical illness. *Curr Opin Crit Care*. outubro de 2016;22(5):444–52.
11. Tripodaki ES, Tasoulis A, Koliopoulou A, Vasileiadis I, Vastardis L, Giannis G, et al. Microcirculation and Macrocirculation in Cardiac Surgical Patients. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:654381.
12. Shapiro NI, Arnold R, Sherwin R, O'Connor J, Najarro G, Singh S, et al. The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Crit Care*. 2011;15(5):R223.
13. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LSD, Cheng JM, Spronk PE, et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. dezembro de 2010;31(24):3032–9.
14. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. setembro de 2004;32(9):1825–31.

15. Li X, Tan T, Wu H, Zhang C, Luo D, Zhu W, et al. Characteristics of sublingual microcirculatory changes during the early postoperative period following cardiopulmonary bypass-assisted cardiac surgery—a prospective cohort study. *J Thorac Dis.* outubro de 2022;14(10):3992–4002.
16. Infectious endocarditis: An update for emergency clinicians - PubMed [Internet]. [citado 29 de março de 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001813/>
17. Wang YT, Tao J, Maimaiti A, Adi D, Yang YN, Li XM, et al. Prevalence of valvular heart diseases and associated risk factors in Han, Uygur and Kazak population in Xinjiang, China. *PLoS One.* 29 de março de 2017;12(3):e0174490.
18. Séguéla PE, Houyel L, Acar P. Congenital malformations of the mitral valve. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 1º de agosto de 2011;104(8):465–79.
19. Dass C, Kanmanthareddy A. Rheumatic Heart Disease. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 29 de março de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538286/>
20. Dougherty S, Khorsandi M, Herbst P. Rheumatic heart disease screening: Current concepts and challenges. *Ann Pediatr Cardiol.* 2017;10(1):39–49.
21. Shumacker HB. When did cardiac surgery begin? *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1989;30(2):246–9.
22. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol.* janeiro de 2022;118(1):115–373.
23. Pahwa S, Bernabei A, Schaff H, Stulak J, Greason K, Pochettino A, et al. Impact of postoperative complications after cardiac surgery on long-term survival. *J Card Surg.* junho de 2021;36(6):2045–52.
24. Zilli AC, Guizilini S, Rocco IS, Santo JA do E, Berwanger O, Kalil RAK, et al. Valve Heart Surgery in Brazil - The BYPASS Registry Analysis. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(1):82–90.
25. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 21 de setembro de 2017;38(36):2739–91.
26. Kim KM, Arghami A, Habib R, Daneshmand MA, Parsons N, Elhalabi Z, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2022 Update on Outcomes and Research. *The Annals of Thoracic Surgery.* março de 2023;115(3):566–74.
27. Vakamudi S, Jellis C, Mick S, Wu Y, Gillinov AM, Mihaljevic T, et al. Sex Differences in the Etiology of Surgical Mitral Valve Disease. *Circulation.* 16 de outubro de 2018;138(16):1749–51.
28. Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DWS, Guedes ACS, Reis MG, Riley LW, et al. Surgery for valvular heart disease: a population-based study in a Brazilian urban center. *PLoS One.* 2012;7(5):e37855.
29. Harky A, Suen MMY, Wong CHM, Maaliki AR, Bashir M. Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in <50 Years Old Patients - Where is the Evidence? *Braz J Cardiovasc Surg.* 1º de dezembro de 2019;34(6):729–38.
30. Kurusz M. May 6, 1953: the untold story. *ASAIO J.* 2012;58(1):2–5.
31. Jongman RM, Zijlstra JG, Kok WF, van Harten AE, Mariani MA, Moser J, et al. Off-pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not

- change systemic endothelial responses: a prospective randomized study. *Shock*. agosto de 2014;42(2):121–8.
32. McBride WT, McBride SJ. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. fevereiro de 1998;11(1):15–22.
 33. Saadia R, Schein M. Multiple organ failure. How valid is the “two hit” model? *J Accid Emerg Med*. maio de 1999;16(3):163–6; discussion 166-167.
 34. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med*. janeiro de 1996;24(1):163–72.
 35. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de julho de 2002;166(1):98–104.
 36. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet*. 2 de novembro de 2002;360(9343):1395–6.
 37. Domizi R, Damiani E, Scorcella C, Carsetti A, Castagnani R, Vannicola S, et al. Association between sublingual microcirculation, tissue perfusion and organ failure in major trauma: A subgroup analysis of a prospective observational study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213085.
 38. Scorcella C, Damiani E, Domizi R, Pierantozzi S, Tondi S, Carsetti A, et al. MicroDAIMON study: Microcirculatory DAILY MONitoring in critically ill patients: a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. dezembro de 2018;8(1):1–9.
 39. Sherman H, Klausner S, Cook WA. Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study. *Angiology*. maio de 1971;22(5):295–303.
 40. Slaaf DW, Tangelder GJ, Reneman RS, Jäger K, Bollinger A. A versatile incident illuminator for intravital microscopy. *Int J Microcirc Clin Exp*. dezembro de 1987;6(4):391–7.
 41. Groner W, Winkelman JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med*. outubro de 1999;5(10):1209–12.
 42. Mathura KR, Vollebregt KC, Boer K, De Graaff JC, Ubbink DT, Ince C. Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation. *J Appl Physiol* (1985). julho de 2001;91(1):74–8.
 43. Mathura KR, Bouma GJ, Ince C. Abnormal microcirculation in brain tumours during surgery. *Lancet*. 17 de novembro de 2001;358(9294):1698–9.
 44. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express*. 12 de novembro de 2007;15(23):15101–14.
 45. Dababneh L, Cikach F, Alkukhun L, Dweik RA, Tonelli AR. Sublingual microcirculation in pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. maio de 2014;11(4):504–12.
 46. Mik EG, Johannes T, Fries M. Clinical microvascular monitoring: a bright future without a future? *Crit Care Med*. novembro de 2009;37(11):2980–1.

47. Sallisalimi M, Oksala N, Pettilä V, Tenhunen J. Evaluation of sublingual microcirculatory blood flow in the critically ill. *Acta Anaesthesiol Scand.* março de 2012;56(3):298–306.
48. Bezemer R, Bartels SA, Bakker J, Ince C. Clinical review: Clinical imaging of the sublingual microcirculation in the critically ill--where do we stand? *Crit Care.* 19 de junho de 2012;16(3):224.
49. Gilbert-Kawai E, Coppel J, Bountziouka V, Ince C, Martin D, for the Caudwell Xtreme Everest and Xtreme Everest 2 Research Groups. A comparison of the quality of image acquisition between the incident dark field and sidestream dark field video-microscopes. *BMC Medical Imaging.* 21 de janeiro de 2016;16(1):10.
50. Klijn E, Den Uil CA, Bakker J, Ince C. The heterogeneity of the microcirculation in critical illness. *Clin Chest Med.* dezembro de 2008;29(4):643–54, viii.
51. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):R101.
52. Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care.* 10 de fevereiro de 2016;20:35.
53. Güven G, Uz Z, Hilty MP, Bilecenoğlu B, Akin Şakir, Ince Y, et al. Morphologic Mapping of the Sublingual Microcirculation in Healthy Volunteers. *J Vasc Res.* 2022;59(4):199–208.
54. Conjunctival microcirculatory blood flow is altered but not abolished in brain dead patients: a prospective observational study - PubMed [Internet]. [citado 10 de junho de 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401581/>
55. Pranskunas A, Tamosuitis T, Balciuniene N, Damanskyte D, Sneider E, Vitkauskiene A, et al. Alterations of conjunctival glycocalyx and microcirculation in non-septic critically ill patients. *Microvasc Res.* julho de 2018;118:44–8.
56. Boerma EC, van der Voort PHJ, Spronk PE, Ince C. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit Care Med.* abril de 2007;35(4):1055–60.
57. Rectal microcirculatory alterations after elective on-pump cardiac surgery - PubMed [Internet]. [citado 10 de junho de 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21709657/>
58. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, Clausi CM, Su F, Wang Z, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med.* novembro de 2009;37(11):2875–81.
59. Lima A, van Rooij T, Ergin B, Sorelli M, Ince Y, Specht PAC, et al. Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound Identifies Microcirculatory Alterations in Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Med.* agosto de 2018;46(8):1284–92.
60. Edul VSK, Ince C, Navarro N, Previgliano L, Risso-Vazquez A, Rubatto PN, et al. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis. *Ann Intensive Care.* 2014;4:39.
61. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp.* dezembro de 2015;3(1):40.

62. Greenwood JC, Jang DH, Hallisey SD, Gutsche JT, Horak J, Acker MA, et al. Severe Impairment of Microcirculatory Perfused Vessel Density Is Associated With Postoperative Lactate and Acute Organ Injury After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* janeiro de 2021;35(1):106–15.
63. Aykut G, Ulugöl H, Aksu U, Akin S, Karabulut H, Alhan C, et al. Microcirculatory Response to Blood vs. Crystalloid Cardioplegia During Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:736214.
64. Yuruk K, Almac E, Bezemer R, Goedhart P, de Mol B, Ince C. Blood transfusions recruit the microcirculation during cardiac surgery. *Transfusion.* maio de 2011;51(5):961–7.
65. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* fevereiro de 2002;21(2):232–44.
66. Leal MTBC, Passos LSA, Guarçoni FV, Aguiar JM de S, Silva RBR da, Paula TMN de, et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet].* 14 de março de 2019 [citado 22 de julho de 2024];52. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/XLpphG7dZ4K9YnKWxNGLPdx/>
67. Wenceslau CF, McCarthy CG, Earley S, England SK, Filosa JA, Gouloupoulou S, et al. Guidelines for the measurement of vascular function and structure in isolated arteries and veins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1º de julho de 2021;321(1):H77–111.
68. Atasever B, Boer C, Goedhart P, Biervliet J, Seyffert J, Speekenbrink R, et al. Distinct alterations in sublingual microcirculatory blood flow and hemoglobin oxygenation in on-pump and off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* outubro de 2011;25(5):784–90.
69. Koning NJ, Vonk ABA, Vink H, Boer C. Side-by-Side Alterations in Glycocalyx Thickness and Perfused Microvascular Density During Acute Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery. *Microcirculation.* janeiro de 2016;23(1):69–74.
70. Shipley JB, Tolman D, Hastillo A, Hess ML. Milrinone: basic and clinical pharmacology and acute and chronic management. *Am J Med Sci.* junho de 1996;311(6):286–91.
71. de Miranda ML, Pereira SJ, Santos AOMT, Villela NR, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Milrinone attenuates arteriolar vasoconstriction and capillary perfusion deficits on endotoxemic hamsters. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117004.
72. Donati A, Domizi R, Damiani E, Adrario E, Pelaia P, Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:892710.
73. Özarlan NG, Ayhan B, Kanbak M, Çelebioğlu B, Demircin M, Ince C, et al. Comparison of the effects of sevoflurane, isoflurane, and desflurane on microcirculation in coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* outubro de 2012;26(5):791–8.
74. Tanaka S, Escudier E, Hamada S, Harrois A, Leblanc PE, Vicaut E, et al. Effect of RBC Transfusion on Sublingual Microcirculation in Hemorrhagic Shock Patients: A Pilot Study. *Crit Care Med.* fevereiro de 2017;45(2):e154–60.
75. Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med.* janeiro de 2010;38(1):93–100.

76. Alkadri J, Hu R, Jeffers MS, Ross J, McIsaac DI, McDonald B. Comparison of milrinone with dobutamine in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* julho de 2023;70(7):1272–4.
77. Sunny null, Yunus M, Karim HMR, Saikia MK, Bhattacharyya P, Dey S. Comparison of Levosimendan, Milrinone and Dobutamine in treating Low Cardiac Output Syndrome Following Valve Replacement Surgeries with Cardiopulmonary Bypass. *J Clin Diagn Res.* dezembro de 2016;10(12):UC05–8.
78. Carmona MJC, Martins LM, Vane MF, Longo BA, Paredes LS, Malbouisson LMS. Comparison of the effects of dobutamine and milrinone on hemodynamic parameters and oxygen supply in patients undergoing cardiac surgery with low cardiac output after anesthetic induction. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010;60(3):237–46.
79. De Backer D, Dubois MJ, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, et al. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg.* novembro de 2009;88(5):1396–403.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Nome: _____

Sexo: Masculino () Feminino () Data Nascimento:/...../.....

Endereço: _____

Cidade: _____

Telefone: () _____

Email: _____

Título do Protocolo de Pesquisa: AVALIAÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO SISTÊMICA NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA VALVAR NO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA E CORRELAÇÃO COM DESFECHOS CLÍNICOS.

Pesquisadores Responsáveis:

Eduardo Tibiriçá (21) 99914-6075 (Núcleo de Microcirculação, Coordenação de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Cardiologia, horários terças, quartas, quintas e sextas-feiras pela manhã, telefone 3037-2061) e, Marcos Fernandes (21) 99665-1021, no Instituto Nacional de Cardiologia, quartas e sextas pela manhã e tarde.

Contatos do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia:

Endereço: Rua das Laranjeiras 374, Laranjeiras, 22.240-002, Rio de Janeiro, 5º andar, telefone (21) 3037-2307, endereço eletrônico: cepincclaranjeiras@gmail.com.

Prezado (a), você está sendo convidado(a) para participar de um estudo clínico. Antes de fornecer seu consentimento, solicitamos que você leia estas informações com atenção. É importante que você leia e compreenda os procedimentos propostos. Leve o tempo que for necessário para fazer todas as perguntas que você queira. O médico/equipe de estudo lhe explicará todas as palavras ou informações que não estejam claros para você.

Objetivos do estudo: O objetivo do presente estudo é verificar, em pessoas com doenças das válvulas do coração, que serão submetidas a cirurgia cardíaca para correção ou troca da válvula, como está a circulação dos pequenos vasos sanguíneos do corpo (microcirculação).

Para a realização desse estudo utilizaremos um pequeno aparelho que será posicionado gentilmente abaixo da sua língua em 2 momentos: Nas 48 horas anteriores à sua cirurgia e assim que você chegar no centro de terapia intensiva após a cirurgia. Nenhuma substância será injetada no seu corpo

decorrente da realização desse estudo. A duração do exame será de aproximadamente 15 minutos e o exame será realizado pelo Dr. Marcos Vinicius Fernandes, cardiologista e intensivista responsável por esse procedimento.

Riscos e inconveniências: Não existem riscos significativos decorrentes da técnica de estudo do funcionamento dos seus vasos sanguíneos na boca, apenas um pequeno desconforto decorrente do posicionamento do pequeno aparelho na região abaixo da sua língua.

Informações Adicionais - Os seus dados obtidos durante o estudo são confidenciais e o acesso aos dados é exclusivo dos pesquisadores responsáveis pela pesquisa. O presente estudo não traz benefícios diretos para você. Ele tem a função de gerar conhecimentos sobre o funcionamento dos seus vasos sanguíneos, que serão úteis no diagnóstico e tratamento de outros pacientes que serão submetidos a cirurgia cardíaca valvar.

Para esta pesquisa, não haverá nenhum custo para os participantes em qualquer fase do estudo. Do mesmo modo, não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

Como participante da pesquisa, você tem o direito a receber assistência integral e imediata diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, e buscar por indenização caso haja necessidade.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: "Avaliação da microcirculação sistêmica no pré e pós-operatório imediato de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca valvar no Instituto Nacional de Cardiologia e correlação com desfechos clínicos".

Os objetivos desta pesquisa são claros para mim. Do mesmo modo, estou ciente dos procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente na minha participação, sabendo que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos. Este termo será assinado em 02 (duas) vias de igual teor, uma para o participante da pesquisa e outra para o responsável pela pesquisa. As informações obtidas sobre você neste estudo só serão utilizadas para os objetivos do presente estudo.

Rio de Janeiro, _____ / _____ / _____

Assinatura do Participante da Pesquisa:

Assinatura do Responsável pela Pesquisa Assinatura do Familiar do
Representante Legal (paciente impossibilitado de assinar):

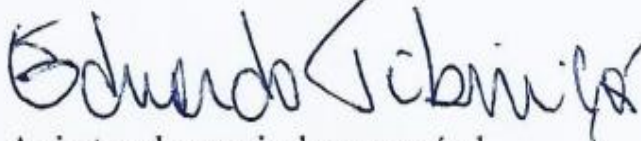
APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS**TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)**

Eu, Eduardo Tibiriçá, no âmbito do projeto de pesquisa intitulado “AVALIAÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO SISTÊMICA NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA VALVAR NO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA E CORRELAÇÃO COM DESFECHOS CLÍNICOS”, comprometo-me com a utilização dos dados contidos no banco de dados de acesso restrito, a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação do sistema CEP-CONEP.

Comprometo-me a manter a confidencialidade dos dados coletados nos arquivos, prontuários e banco de dados, bem como com a privacidade de seus conteúdos.

Declaro entender que é minha a responsabilidade cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas. Também é minha a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, à pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa. Por fim, comprometo-me com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida.

Rio de Janeiro, 12 de agosto de 2022.




Assinatura do pesquisador responsável

APÊNDICE C – ARTIGOS

International Journal of Cardiology Heart & Vasculature

Impact fator 2.5 – QUALIS CAPES A4



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

LJC Heart & Vasculature

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/ijc-heart-and-vasculature



From bench to bedside: A review of the application and potential of microcirculatory assessment by hand-held videomicroscopy

Andrea De Lorenzo^a, Marcos Fernandes, Eduardo Tibirica

Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, Brazil



ARTICLE INFO

Keywords:
Microcirculation
Hand-held intravital video microscopy
Hemodynamic monitoring
Intensive care
Shock

ABSTRACT

In clinical practice, there is vast knowledge regarding the evaluation of macrocirculatory parameters, such as systemic blood pressure and cardiac output, for the hemodynamic monitoring of patients. However, assessment of the microcirculation has not yet been incorporated into the bedside armamentarium. Hand-held intravital video microscopy enables the direct, noninvasive, evaluation of the sublingual microcirculation at the bedside, offering insights into the status of the systemic microcirculation. It is easily performed and may be employed in several clinical settings, providing immediate results that may help guide patient management. Therefore, the incorporation of hand-held intravital video microscopy into clinical practice may lead to tremendous improvements in the quality of care of critical, unstable patients or offer new data in the evaluation of patients with chronic diseases, especially those with microcirculatory involvement, such as occurs in diabetes.

1. Introduction

The microcirculation comprises the network of small blood vessels, including arterioles, capillaries, and venules, that are responsible for the exchange of nutrients and waste products between the blood and the surrounding tissues and play a crucial role in maintaining tissue health and organ function [1]. Consequently, the microcirculatory system is an essential component of the circulatory system. Arterioles are small arteries that branch out into numerous capillaries, which are tiny, thin-walled vessels where the actual exchange of substances occurs (Fig. 1).

Disruptions in microcirculatory function can contribute to various health conditions, mostly in the early phase of critical illness, including sepsis, ischemic diseases and heart failure. Moreover, microcirculatory dysfunction is an independent risk factor for a higher mortality rate [2–5]. Thus, studying the microcirculation is of paramount importance for understanding the mechanisms underlying these conditions and developing appropriate therapeutic interventions.

Relatively recent microcirculatory imaging techniques, such as orthogonal polarization spectral imaging and sidestream dark-field (SDF) imaging, have allowed direct observation of the microcirculation at the bedside [6,7]. Additionally, hand-held vital microscopes (HVMs) allow clinicians to directly assess the behavior of the microcirculation in the face of different physiologic or pathologic stimuli or under various pathologic conditions [8,9]. Recently, a third generation

of HVMs based on incident dark field illumination (IDF) has been developed [10] and introduced for clinical use [11]. Some reports have demonstrated that, compared to the SDF video microscope, the IDF video microscope, using technical and ergonomic improvements, provides better-quality image acquisition of the human sublingual microcirculation [12,13].

HVMs have several advantages, such as direct noninvasive real-time point-of-care visualization of the microcirculatory network, with the sublingual microcirculation being the most frequently studied microcirculation at the bedside [8]. The CytoCam-IDF, for instance, consists of a portable device, described as a pen-shaped probe, that incorporates a dark-field incident light illumination system with a series of high-resolution lenses that project images to a dedicated computer system (Fig. 2). The probe is covered by sterilized plastic tips [11].

Here, we describe some clinical and surgical applications and potential benefits of hand-held intravital microscopy for microcirculatory assessment.

2. Clinical applications

2.1. Intensive care monitoring

Hemodynamic monitoring, which frequently guides treatment in the intensive care setting, has traditionally focused on blood pressure and

^a Corresponding author at: Research and Teaching Department, National Institute of Cardiology, Rua das Laranjeiras 374, Rio de Janeiro, Brazil.
E-mail address: andrea.lorenzo@inc.saude.gov.br (A. De Lorenzo).

<https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2024.101451>
Received 29 April 2024; Received in revised form 2 June 2024; Accepted 19 June 2024
Available online 27 June 2024
2352-9067/© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

cardiac output; however, these measurements imperfectly reflect tissue perfusion. Transforming microcirculation monitoring from an important research tool into an essential bedside monitoring technique used by clinicians to individualize hemodynamic resuscitation based on microvascular parameters is an important goal in this scenario.

In patients with shock of various origins, several studies have consistently demonstrated that persistent microcirculatory changes are associated with organ dysfunction and mortality [2,8,14]. In this context, the goal of hemodynamic resuscitation is to meet the oxygen demands and metabolic needs of the various organs, which can only occur through optimization of the microcirculation. Even though optimization of macrohemodynamic variables such as blood pressure and stroke volume may occur, it may remain unclear whether the microcirculatory environment is also optimized [15]. Ideally, there should be "hemodynamic coherence" between the macrocirculation and the microcirculation; however, corrections of macrocirculatory parameters may fail to improve tissue perfusion in the presence of microcirculatory derangements, such as changes in blood viscosity. The loss of coherence between the macrocirculation and the microcirculation is predictive of organ failure and unfavorable outcomes in a more sensitive and specific manner than systemic hemodynamic and biological parameters [16–18]. Heterogeneity of microcirculatory flow, with the presence of occluded capillaries next to perfused capillaries, inducing microcirculatory shunting responsible for the decreased oxygen extraction capacity, has been demonstrated in COVID-19, for instance [19].

Another risk is to "overcorrect" the macrocirculation in relation to the needs of the microcirculation and to end up with fluid overload or overuse of vasopressors, which may be harmful for tissue oxygenation. Microcirculatory evaluation may help to assess the response to fluid administration and guide fluid titration. In the study by Ospina et al. [20], fluid administration increased microvascular perfusion through a combined increase in the proportion of perfused small vessels and in small-vessel density in the early but not in the late phase of severe sepsis (i.e., within 24 h after the diagnosis vs. > 48 h after the diagnosis). Of note, these microvascular effects of the fluids were not related to changes in the cardiac index or mean arterial pressure [20]. Pranskunas et al. [21] found that, in response to IV fluid administration, a significant increase in microvascular blood flow and a reduction in the clinical signs of impaired organ perfusion occurred only in patients with a microvascular flow index (MFI) < 2.6 at baseline (which represented 2/3 of the hemodynamically unstable, intensive care unit patients who comprised their study population). This response was also independent of a change in stroke volume. These results indicate that the noninvasive assessment of microvascular perfusion may help to identify patients with a potential need for fluid therapy, as well as to evaluate its effect.

In summary, with the current methods clinicians are unaware of what is happening in the microcirculation, which prevents individualized resuscitation with a microcirculatory target.

3. Anesthesia and surgery monitoring

3.1. Cardiac surgery

Another field for application of the technique is anesthesia and surgical monitoring. In cardiac surgery, for instance, systemic microcirculatory changes are frequently associated with reduced organ perfusion and vital organ dysfunction due to the combination of different factors, such as the surgery itself, the anesthesia protocol, hypothermia, and cardiopulmonary bypass (CPB) [22]. De Backer et al., using an orthogonal polarization spectral imaging technique to evaluate the sublingual microcirculation, reported that systemic microcirculatory alterations are observed in patients undergoing cardiac surgery whether CPB is used or not [22]. The degree of organ dysfunction is associated with the length of intensive care unit stay and mortality [23]. CPB induces an inflammatory reaction, and the release of inflammatory mediators may exert deleterious effects on the microcirculation, similar to severe sepsis [22,24], resulting in the uncoupling of macrocirculatory and microcirculatory hemodynamics [5]. According to a recent systematic review, CPB-induced microcirculatory perfusion disturbances are represented by a decrease in functional capillary density, perfused vessel density, or the proportion of perfused vessels [24]. In view of this evidence, the potential and challenges that face the implementation of hand-held microscopy in everyday clinical practice have been noted [25].

CytoCam-IDF monitoring of the sublingual microcirculation during coronary artery bypass grafting surgery demonstrated that the use of blood cardioplegia ameliorates CPB-induced microcirculatory alterations better than crystalloid cardioplegia, which may reflect attenuation of the systemic inflammatory response [26]. Another study using CytoCam-IDF in the sublingual microcirculation showed that early decreases in perfused vessel density associated with increases in microcirculatory heterogeneity are associated with an increased intensity and duration of lactic acidosis after cardiac surgery [27].

Interestingly, a study revealed that changes in the CPB pump flow rate within 20% (80%–100%) of its theoretical value do not alter the sublingual microcirculation using SDF imaging [28]. The authors concluded that during perioperative adjustments of the CPB pump rate, blood flow autoregulation mechanisms are activated so that limited changes in the pump flow can be considered safe not only at the sublingual site but also for the entire microcirculation [28]. Similar results were obtained by Elbers et al. [29] using SDF imaging of the sublingual microcirculation, which showed that pulsatile perfusion during CPB does not alter human microvascular perfusion using standard equipment in routine cardiac surgery.

Regarding blood cell transfusions in patients undergoing cardiac surgery, the increase in systemic hemoglobin concentration and hematocrit is accompanied by increased microcirculatory density, as shown using sublingual SDF imaging [30]. Along with the microcirculatory measurements, spectrophotometry showed that the microcirculatory hemoglobin content and oxygen saturation increased significantly, suggesting that blood transfusion improves the systemic microcirculation and oxygen-carrying capacity [30].

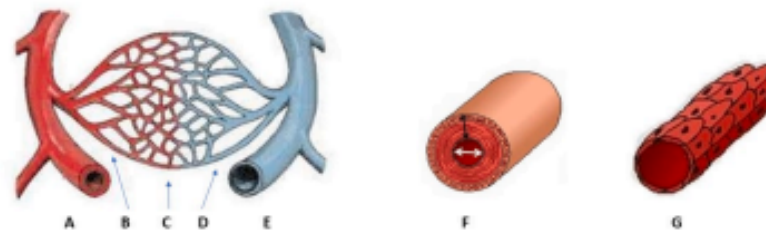


Fig. 1. Elements of the microcirculation. A: artery; B: arteriole; C: capillary network; D: venule; E: vein; F: schematic representation of a muscular artery, with its layers (adventitia, media, intima); G: schematic representation of a capillary vessel, with its monolayer of endothelial cells.

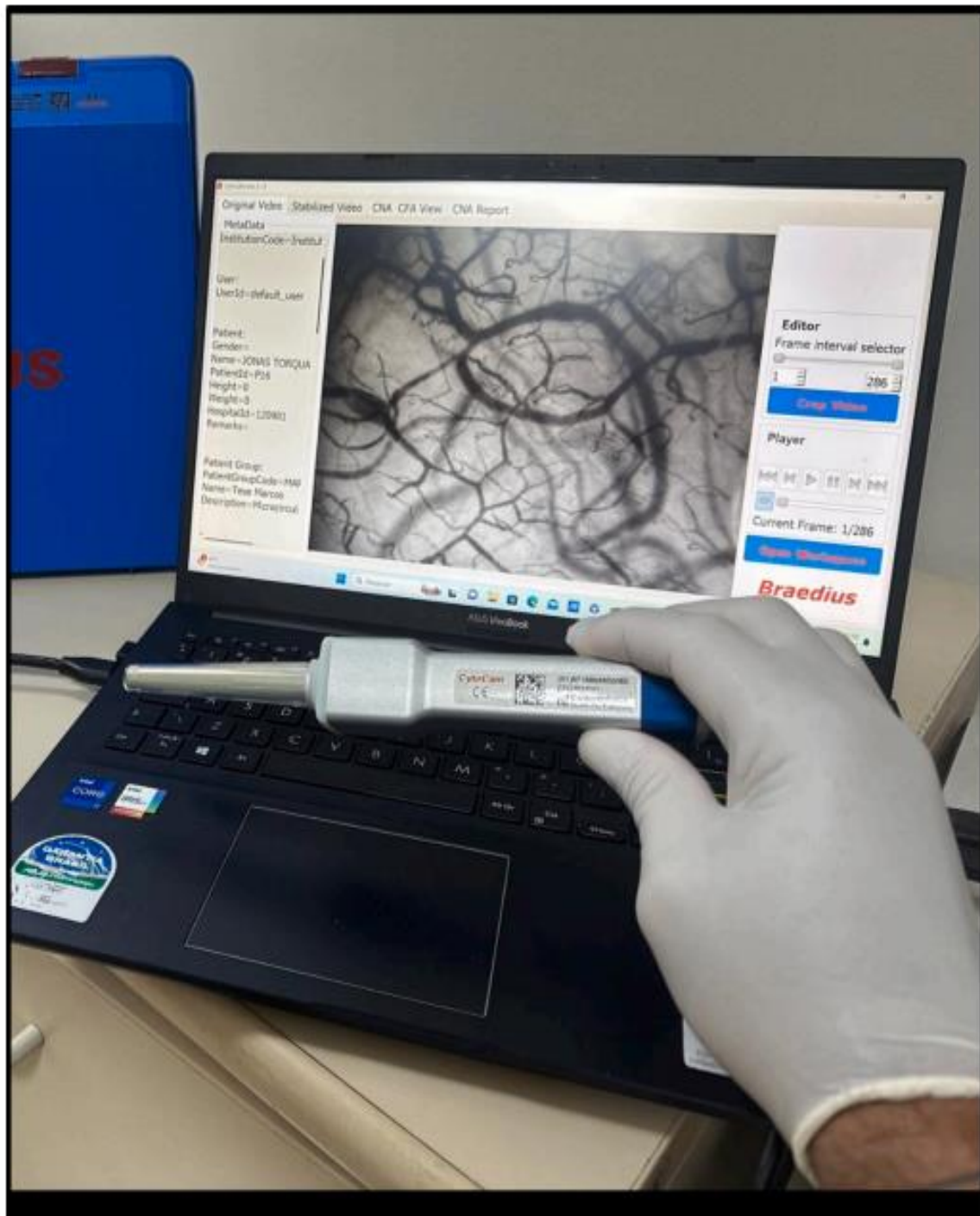


Fig. 2. The CryoCam-IDF handheld video microscope used for the visualization of microcirculatory parameters in our department, based on incident dark field technology (IDF). The CryoCam is a pen-like device and is held as such. The low weight of the device (120 g) minimizes pressure artifact problems that were present in the earlier heavy devices. The camera is connected to a device controller based on a medical grade computer or a suitable portable device such as laptop or tablet, which is used for image storage (from <https://braedius-medical.com/products/>).

Considering the effects of vasopressors on the microcirculation, a subject that arises from considerable academic debate, it was shown that during CPB with constant flow, increasing the systemic perfusion pressure using the selective α_1 -adrenoreceptor agonist phenylephrine resulted in a decrease in sublingual small-vessel microcirculatory blood flow (observed by SDF imaging) [31]. This phenomenon could be explained by the occurrence of arteriovenous blood "short-circuiting" during phenylephrine infusion [31].

We have evaluated endothelium-dependent microvascular reactivity during CPB in surgery for the correction of cyanotic and acyanotic congenital heart disease (CHD) in children and infants using laser Doppler perfusion monitoring [32]. The microvascular reactivity was significantly blunted during CPB when compared with the values obtained after the induction of anesthesia, both in acyanotic and cyanotic patients. Nonetheless, the microvascular reactivity virtually normalized after the discontinuation of CPB [32]. This impairment of microvascular function appeared to be related to a reduced systemic bioavailability of nitric oxide, resulting from the inflammatory and pro-oxidative response typical of this surgical procedure [33]. Similar results were reported by Cortés et al. [34], who showed that children with congenital heart disease displayed decreased vascular density and microvascular blood flow and increased microvascular heterogeneity during CPB. All these parameters returned to baseline values after surgery [34]. Using hand-held intravital videomicroscopy, Erdem et al. [35] observed that children with CHD undergoing cardiac surgery with CPB, compared to children undergoing elective, non-cardiac surgery, had less perfused vessels, lower perfusion quality, and higher small vessel densities preoperatively, while after cardiac surgery, perfused vessel densities and perfusion quality of small vessels declined, while red blood cell velocity increased. The study therefore demonstrated that the sublingual microcirculation of children with CHD was substantially different from that of children without CHD, and that CPB promoted new and additional microcirculatory disturbances.

Mohamed et al. [36] reported a randomized controlled clinical trial designed to test the hypothesis that dexmedetomidine, a selective α_2 -adrenoreceptor agonist that causes a central reduction in sympathetic nervous system activity and attenuation of the systemic inflammatory response [37–39], could reduce sublingual microcirculatory alterations generated by CPB in patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery (CABG). They used side-stream dark field imaging, during which the camera placed on organ surfaces provides sharp images of the red blood cells and leukocytes flowing through the microcirculation [40]. This study demonstrated that, compared to placebo treatment, dexmedetomidine infusion improved the sublingual microcirculation indices in patients undergoing on-pump CABG surgery [36].

Another study compared the effects of different inhalation anesthetic agents, including sevoflurane, isoflurane and desflurane, on sublingual microcirculatory density during coronary artery bypass grafting surgery using orthogonal polarization spectral imaging [41]. The study showed that these three inhalation agents affected the microcirculation to different degrees: sevoflurane had a negative effect on the microcirculation, isoflurane decreased the vascular density but increased flow, whereas desflurane had stable effects on the microcirculation [41].

In conclusion, given the critical role of the microcirculation in tissue perfusion, the early detection and prompt reversion of tissue hypoperfusion during CPB resulting from microvascular alterations appear to be crucial factors in reducing organ dysfunction after cardiac surgery. Moreover, real-time point-of-care imaging might be a valuable tool to monitor alterations in microcirculatory perfusion in patients undergoing cardiac surgery with CPB and guide interventions in the perioperative period [24].

3.2. Miscellaneous surgery types

Regarding other types of surgery, monitoring of the sublingual microcirculation using IDF imaging in patients submitted to major liver

resection showed that the rolling behavior of the microcirculatory leukocytes allows for early identification of patients at risk of increased inflammatory response following liver surgery [42].

Interestingly, in women with epithelial ovarian cancer, a study using visualization of the microcirculation using IDF imaging during surgery showed that there is a reduction in the perfusion of the microvasculature in peritoneal metastases, which may limit the efficacy of chemotherapy and affect the behavior of metastases on the peritoneum [43].

3.3. Extracorporeal membrane oxygenation

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is another condition in which real-time evaluation of the microcirculation may be useful. The primary purpose of ECMO, or mechanical circulatory support, is performed by replacing the function of the heart and lungs, which gives these organs considerable time to recover and provides clinicians time to treat underlying pathophysiological conditions [25,44]. However, the machine-blood interaction that occurs during the use of these techniques activates proinflammatory and procoagulant pathways, which can further impair the microcirculation in patients previously hemodynamically unstable [45–47].

Nevertheless, some studies assessing different sublingual microcirculatory parameters during veno-arterial ECMO (VA-ECMO) showed that the evaluation of microcirculation at initiation of VA-ECMO can be used to predict intensive care unit mortality in patients with cardiogenic shock [46,48,49]. In fact, altered baseline perfused sublingual microcirculatory vessel density was found to be related to intensive care unit survival in cardiogenic shock patients treated with VA-ECMO [48]. In another study, sublingual microcirculatory parameters, including small vessel density and the proportion of perfused vessels, appeared to be lower in the 28-day nonsurvivors than in the survivors, even if macrovascular parameters such as the mean arterial pressure, inotropic score, and lactate level did not differ significantly between the 28-day nonsurvivors and survivors [49]. This was confirmed in the study of Chommelou et al. [46], which showed that the microcirculatory parameters of perfused small-vessel density, small-vessel density, and percent perfused vessels were consistently higher for patients successfully weaned off extracorporeal membrane oxygenation. Interestingly, failure to rapidly restore the microcirculation, despite normal macrocirculatory hemodynamics, was associated with death on ECMO [46].

3.4. Cardiovascular disorders and chronic conditions

Wadowski et al. [50] evaluated patients with acute cerebrovascular events (acute stroke, either ischemic, ischemic with hemorrhagic transformation or hemorrhagic, and transitory ischemic attacks) within 24 h after hospital admission and compared them to an age- and sex-matched control group. The investigators observed that functional and perfused total capillary density were reduced and in patients with ischemic strokes when compared to healthy controls, suggesting that cerebrovascular events are associated with altered systemic microvascular perfusion.

Regarding chronic diseases, Li et al. [51] used SDF for the evaluation of sublingual microcirculation as an early noninvasive screening technique for diabetic nephropathy. In their study, diabetic patients had impaired microcirculatory parameters when compared to controls, and the reductions in total vessel density (TVD) and perfused vessel density (PVD) were more severe in patients with diabetes presenting with microvascular complications. Sublingual microcirculatory impairment was accompanied by a higher urinary albumin/creatinine ratio, and the authors suggested that TVD and PVD might be used as indicators for screening for diabetic nephropathy [51]. In a large study of individuals with obesity, the Netherlands Epidemiology of Obesity study, van der Velden et al. [52] employed hand-held videomicroscopy to assess the sublingual microcirculation, and the Framingham Risk Score was used to calculate 10-year cardiovascular risk, divided into low-, intermediate-

, and high-risk groups. The latter had a reduction of the smallest perfused capillaries and also increased red blood cell velocity.

In patients with congestive heart failure assessed with hand-held videomicroscopy, median functional and total perfused capillary densities were 30 % and 45 % lower than in healthy controls, indicating a systemic microcirculatory reduction in this condition [53]. Patients with pulmonary artery hypertension have also shown a lower sublingual microvasculature flow index than healthy control individuals [54].

Currently, there are less studies on the use of hand-held videomicroscopy outside the scenarios of surgery, anesthesia or intensive care. Further investigations are necessary to define whether sublingual microcirculatory evaluation can provide information on disease prognosis and/or response to therapy in chronic conditions. Nonetheless, as described for acute diseases and in the intensive care or surgical settings, there is also tremendous potential for this technique to be used as an alternative assessment in chronic diseases to understand the status of the microcirculation after long-term pathophysiological insults.

3.5. Miscellaneous conditions

Finally, there are other scenarios in which the use of HVMs has been assessed. In early-onset preeclampsia, glycocalyx degradation and reduced microvascular perfusion evaluated with SDF microscopy were found to be associated with endothelial dysfunction and vascular injury [55]. Schmitz et al. [56] employed SDF to investigate whether high-intensity interval training had microcirculatory effects. Increased high-intensity sprinting speed was associated with an increased number of perfused vessels, possibly representing vasculoprotective effects of exercise.

4. Conclusions

The bedside analysis of the microcirculation may provide a unique understanding of microvascular damage in several conditions, superior to laboratory or macrovascular monitoring. Nevertheless, to be accepted as routine care, such evaluations must demonstrate an impact on the prevention and treatment of organ dysfunction. There is a growing number of studies in this field, mostly in acute settings, intensive care, and surgery/anesthesia, which have provided insights into its usefulness. Further investigations in other scenarios, especially in chronic diseases with microcirculatory involvement, are urgently needed to expand the possible indications for the use of bedside microcirculatory evaluation. This type of monitoring may provide clinicians with a clearer understanding of patient's physiology and better tailoring of treatment.

Ethical approval and consent to participate.

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and materials.

Not applicable.

Funding.

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), which has conferred research grants for Andrea De Lorenzo and Eduardo Tibiriça. Both grants support projects in the fields of microcirculation and translational research in Cardiology.

CRedit authorship contribution statement

Andrea De Lorenzo: Writing – review & editing, Writing – original draft, Funding acquisition, Conceptualization. **Marcos Fernandes:** Writing – original draft, Visualization, Investigation. **Eduardo Tibiriça:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Investigation, Funding acquisition.

Declaration of competing interest

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: [Andrea De Lorenzo reports financial support was provided by Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of Rio de Janeiro State. Andrea De Lorenzo reports a relationship with Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of Rio de Janeiro State that includes: funding grants. If there are other authors, they declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper].

Acknowledgement

The authors thank Mr, Marcio Gonzalez for assistance in obtaining pictures of the videomicroscopy equipment.

References

- [1] T.W. Secomb, A.R. Pries, The microcirculation: physiology at the mesoscale, *J. Physiol.* 589 (2011) 1047–1052, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.201541>.
- [2] C.A. den Uil, W.K. Lagrand, M. van der Ent, L.S. Jewbali, J.M. Cheng, P.E. Spronk, et al., Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, *Eur. Heart J.* 31 (2010) 3032–3039, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq324>.
- [3] S. Trzeciak, J.V. McCoy, R. Phillip Dellinger, R.C. Arnold, M. Rizzuto, N.L. Abate, et al., Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis, *Intensive Care Med.* 34 (2008) 2210–2217, <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1193-6>.
- [4] D. De Backer, K. Donadello, Y. Sakr, G. Ospina-Tascón, D. Salgado, S. Scolletta, et al., Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome, *Crit. Care Med.* 41 (2013) 791–799, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182742e8b>.
- [5] D. De Backer, J.A. Ortiz, D. Salgado, Coupling microcirculation to systemic hemodynamics, *Curr. Opin. Crit. Care* 16 (2010) 250–254, <https://doi.org/10.1007/MCC.0b013e31818383621>.
- [6] D. De Backer, G. Ospina-Tascón, D. Salgado, R. Favory, J. Creteur, J.L. Vincent, Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches, *Intensive Care Med.* 36 (2010) 1813–1825, <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2005-3>.
- [7] P.T. Goodhart, M. Khalilzadeh, R. Bezemer, J. Merza, C. Ince, Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation, *Opt. Express* 15 (2007) 15101–15114, <https://doi.org/10.1364/oe.15.015101>.
- [8] J. Darauzau, D. De Backer, K. Donadello, N.L. Shapiro, S.D. Hutchings, A. Rovas, et al., The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies, *Crit. Care* 27 (2023) 190, <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04474-z>.
- [9] I. Ocaik, A. Kaas, C. Ince, Monitoring microcirculation, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 30 (2016) 407–418, <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2016.10.008>.
- [10] S. Hutchings, S. Watts, E. Kirkman, The Cytocam video microscope. A new method for visualising the microcirculation using Incident Dark Field technology, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 62 (2016) 261–271, <https://doi.org/10.3233/CH-152013>.
- [11] G. Aykut, G. Veenstra, C. Scrorella, C. Ince, C. Boerma, Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation, *Intensive Care Med. Exp.* 3 (2015) 40, <https://doi.org/10.1186/s40635-015-0040-7>.
- [12] E. Gilbert-Kawai, J. Coppel, V. Bouztrouka, C. Ince, D. Maertin, E. Caudwell Xtreme, et al., A comparison of the quality of image acquisition between the incident dark field and sidestream dark field video-microscopes, *BMC Med. Imaging* 16 (2016) 10, <https://doi.org/10.1186/s12880-015-0078-8>.
- [13] H.A. van Elteren, C. Ince, D. Tibboel, L.K. Reis, R.C. de Jonge, Cutaneous microcirculation in preterm neonates: comparison between sidestream dark field (SDF) and incident dark field (IDF) imaging, *J. Clin. Monit. Comput.* 29 (2015) 543–548, <https://doi.org/10.1007/s10877-015-0708-5>.
- [14] A.P. Slovinski, L.A. Hajjar, C. Ince, Microcirculation in cardiovascular diseases, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 33 (2019) 3458–3468, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.08.008>.
- [15] R.C. Arnold, R.P. Dellinger, J.E. Parrillo, M.E. Chanskiy, V.E. Lotamo, J.V. McCoy, et al., Discordance between microcirculatory alterations and arterial pressure in patients with hemodynamic instability, *J. Crit. Care* 27 (531) (2012) e531–e537, <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2012.02.007>.
- [16] Y. Sakr, M.J. Dubois, D. De Backer, J. Creteur, J.L. Vincent, Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock, *Crit. Care Med.* 32 (2004) 1825–1831, <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000138558.16257.3c>.
- [17] S. Trzeciak, R.P. Dellinger, J.E. Parrillo, M. Guglielmi, J. Bajaj, N.L. Abate, et al., Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and

- septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival, *Ann. Emerg. Med.* 49 (2007), <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.08.021>.
- [18] G. Tachon, A. Harris, S. Tanaka, H. Kato, O. Huet, J. Pottecher, et al., Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock, *Crit. Care Med.* 42 (2014) 1433–1441, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000223>.
- [19] E. Favaron, C. Ince, M.P. Hilty, B. Ergin, P. van der Zee, Z. Uz, et al., Capillary leukocytes, microaggregates, and the response to hypoxemia in the microcirculation of coronavirus disease 2019 patients, *Crit. Care Med.* 49 (2021) 661–670, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004862>.
- [20] G. Ospina-Tascón, A.P. Neves, G. Occhipinti, K. Donadello, G. Buchele, D. Simion, et al., Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis, *Intensive Care Med.* 36 (2010) 949–955, <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1843-3>.
- [21] A. Prankunas, M. Koopmans, P.M. Koetsier, V. Pilvinis, E.C. Boerma, Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy, *Intensive Care Med.* 39 (2013) 612–619, <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2793-8>.
- [22] D. De Backer, M.J. Dubois, D. Schmartz, M. Koch, A. Ducart, L. Barvais, et al., Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia, *Ann. Thorac. Surg.* 88 (2009) 1396–1403, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.07.002>.
- [23] T. Patila, S. Kakkonen, A. Vento, V. Pettila, R. Saarijanta-Ylinen, Relation of the sequential organ failure assessment score to morbidity and mortality after cardiac surgery, *Ann. Thorac. Surg.* 82 (2006) 2072–2078, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.06.025>.
- [24] M.M. den Os, C.E. van den Brom, A.L.I. van Leeuwen, N.A.M. Dekker, Microcirculatory perfusion disturbances following cardiopulmonary bypass: a systematic review, *Crit. Care* 24 (2020) 218, <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02948-w>.
- [25] D. De Backer, Is microcirculatory assessment ready for regular use in clinical practice? *Curr. Opin. Crit. Care* 25 (2019) 280–284, <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000605>.
- [26] G. Aykut, H. Ulugol, U. Akcu, S. Akin, H. Karabulut, C. Altun, et al., Microcirculatory response to blood vs. Crystalloid cardioplegia during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass, *Front Med (Lusanne)* 8 (2021) 736214, <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.736214>.
- [27] J.C. Greenwood, D.H. Jang, A.E. Spelde, J.T. Gutsche, J. Horak, M.A. Acker, et al., Low microcirculatory perfused vessel density and high heterogeneity are associated with increased intensity and duration of lactic acidosis after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, *Shock* 56 (2021) 245–254, <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001713>.
- [28] A. Forti, A. Comin, N. Lazzaretto, G. Battistella, V. Salandini, C. Sorbara, Pump flow changes do not impair sublingual microcirculation during cardiopulmonary bypass, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 26 (2012) 785–790, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.01.017>.
- [29] P.W. Elbers, J. Wijnga, F. Solinger, A. Yilmaz, M. van Ierson, E.P. van Dongen, et al., Direct observation of the human microcirculation during cardiopulmonary bypass: effects of pulsatile perfusion, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 25 (2011) 250–255, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.06.014>.
- [30] K. Yuruk, E. Almas, R. Bezemer, P. Goedhart, B. de Mol, C. Ince, Blood transfusions recruit the microcirculation during cardiac surgery, *Transfusion* 51 (2011) 961–967, <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02971.x>.
- [31] S. Maier, W.R. Hasibeder, C. Hengl, W. Pajk, B. Schwarz, J. Margreiter, et al., Effects of phenylephrine on the sublingual microcirculation during cardiopulmonary bypass, *Br. J. Anaesth.* 102 (2009) 485–491, <https://doi.org/10.1093/bja/sep018>.
- [32] V. Ugenti, A.C. Romano, E. Tibrica, Microvascular endothelial dysfunction during cardiopulmonary bypass in surgery for correction of cyanotic and acyanotic congenital heart disease, *Microvasc. Res.* 120 (2018) 55–58, <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.06.004>.
- [33] V. Ugenti, A.C. Romano, A. Lorenzo, E. Tibrica, Reduced systemic nitric oxide bioavailability parallels microvascular endothelial dysfunction during cardiopulmonary bypass, *Arg. Bras. Cardiol.* 117 (2021) 554–557, <https://doi.org/10.36660/abc.20201040>.
- [34] R. Gonzalez Cortes, J. Urbano Villaseca, M.J. Solana Garcia, J. Lopez Gonzalez, S.N. Fernandez Lafaver, B. Ramirez Gomez, et al., Microcirculatory changes in pediatric patients during congenital heart defect corrective surgery, *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 14 (2021) 1173–1185, <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10132-w>.
- [35] O. Erdem, J.C. de Graaf, M.P. Hilty, U.S. Kraemer, II de Liefde, J. van Rosmalen, et al., Microcirculatory monitoring in children with congenital heart disease before and after cardiac surgery, *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 16 (2023) 1333–1342, <https://doi.org/10.1007/s12265-023-10407-4>.
- [36] H. Mohamed, H. Hossny, M.P. Tawadros, E.M. Desa, M. Feat, M.H. El-Ashawi, Effect of dexmedetomidine infusion on sublingual microcirculation in patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized trial, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 33 (2019) 334–340, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.06.016>.
- [37] M. Ueki, T. Kawasaki, K. Habe, K. Hamada, C. Kawasaki, T. Sata, The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass, *Anaesthesia* 69 (2014) 693–700, <https://doi.org/10.1111/anae.12636>.
- [38] M.L. Miranda, M.M. Balarini, E. Bouskela, Dexmedetomidine attenuates the microcirculatory derangements evoked by experimental sepsis, *Anesthesiology* 122 (2015) 619–630, <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000491>.
- [39] A. Paris, P.H. Tonner, Dexmedetomidine in anaesthesia, *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 18 (2005) 412–418, <https://doi.org/10.1097/01.cco.0000174958.05383.d5>.
- [40] C. Ince, The microcirculation is the motor of sepsis, *Crit. Care* 9 (Suppl 4) (2005) S13–S19, <https://doi.org/10.1186/cc3753>.
- [41] N.G. Ozarslan, B. Ayhan, M. Kambak, B. Celebioglu, M. Demircin, C. Ince, et al., Comparison of the effects of sevoflurane, isoflurane, and desflurane on microcirculation in coronary artery bypass graft surgery, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 26 (2012) 791–798, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.03.019>.
- [42] Z. Uz, C. Ince, L. Shen, B. Ergin, T.M. van Gulik, Real-time observation of microcirculatory leukocytes in patients undergoing major liver resection, *Sci. Rep.* 11 (2021) 4563, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83677-0>.
- [43] A.W. Kastelein, L.M.C. Vos, J. van Baal, J.J. Koning, V.V.V. Hira, R. Nieuwland, et al., Poor perfusion of the microvasculature in peritoneal metastases of ovarian cancer, *Clin. Exp. Metastasis* 37 (2020) 293–304, <https://doi.org/10.1007/s10585-020-10024-4>.
- [44] F. Charbonneau, K. Chahinian, E. Behawi, O. Lavigne, E. Levesque, Y. Lamerche, et al., Parameters associated with successful weaning of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review, *Crit. Care* 26 (2022) 375, <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04249-w>.
- [45] Z. Putowski, M.P. Pluta, N. Rachfalaska, L.J. Krzych, D. De Backer, Sublingual microcirculation in temporary mechanical circulatory support: a current state of knowledge, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 37 (2023) 2065–2072, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.05.028>.
- [46] J. Chommeloux, S. Montero, G. Franchinon, N. Brechet, G. Hekimian, G. Lebraton, et al., Microcirculation evolution in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock, *Crit. Care Med.* 48 (2020) e9–e17, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004072>.
- [47] K. Govender, Cabriles P (2022) extracorporeal circulation impairs microcirculation perfusion and organ function, *J. Appl. Physiol.* 132 (1985) 794–810, <https://doi.org/10.1152/japophysiol.00726.2021>.
- [48] A. Kasa, S. Akin, M.D. Dos Reis, A. Struijs, K. Caliskan, R.J. van Thiel, et al., Microcirculatory assessment of patients under VA-ECMO, *Crit. Care* 20 (2016) 344, <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1519-7>.
- [49] Y.C. Yeh, C.T. Lee, C.H. Wang, Y.K. Tu, C.H. Lai, Y.C. Wang, et al., Investigation of microcirculation in patients with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation life support, *Crit. Care* 22 (2018) 200, <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2081-2>.
- [50] P.P. Wadoski, C. Schorpenhofer, T. Rieder, S. Ertl, J. Pultar, W. Seif, et al., Microvascular rarefaction in patients with cerebrovascular events, *Microvasc. Res.* 140 (2022) 104300, <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104300>.
- [51] Q. Li, X. Liu, M. Jia, F. Sun, Y. Li, H. Zhang, et al., Assessment of sublingual microcirculation for the screening of diabetic nephropathy, *Diabetol. Metab. Syndr.* 14 (2022) 90, <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00864-3>.
- [52] A.I.M. van der Velden, B.M. van den Berg, R. de Mutser, J. van der Vlag, J. W. Jukema, F.R. Rosendaal, et al., Microvascular differences in individuals with obesity at risk of developing cardiovascular disease, *Obesity (Silver Spring)* 29 (2021) 1439–1444, <https://doi.org/10.1002/oby.23222>.
- [53] P.P. Wadoski, M. Hülsmann, C. Schorpenhofer, I.M. Lang, R. Wurm, T. Gommel, et al., Sublingual functional capillary rarefaction in chronic heart failure, *Eur. J. Clin. Invest.* 48 (2018), <https://doi.org/10.1111/ecci.12869>.
- [54] L. Dababneh, F. Cikach, L. Alkukhan, R.A. Dweik, A.R. Tonelli, Sublingual microcirculation in pulmonary arterial hypertension, *Ann. Am. Thorac. Soc.* 11 (2014) 504–512, <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201308-277OC>.
- [55] T.L. Weisgerber, O. Garcia-Valencia, N.M. Mlicic, E. Codi, H. Cubro, M.C. Nath, et al., Early onset preeclampsia is associated with glycocalyx degradation and reduced microvascular perfusion, *J. Am. Heart Assoc.* 8 (2019) e010647, <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010647>.
- [56] B. Schmitz, H. Niehaus, M. Lenders, L. Thorwesten, A. Klose, M. Kruger, et al., Effects of high-intensity interval training on microvascular glycocalyx and associated microRNAs, *Am. J. Phys. Heart Circ. Physiol.* H1538–H1551, <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00751.2018>.

Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery – in press

Impact fator 1.312 – QUALIS CAPES A4

Evaluation of systemic microcirculatory vessel density in the early postoperative period of heart valve surgery: An observational study

Marcos Vinicius Fernandes, Andrea de Lorenzo, Eduardo Tibirica

National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, Brazil

Eduardo Tibiriçá

Instituto Nacional de Cardiologia

Rua das Laranjeiras, 374

22240-006, Rio de Janeiro, Brazil

E-mail: etibi@uol.com.br

Running title: Heart valve surgery and microcirculatory vessel density

Keywords: incident dark field imaging; heart valve surgery; systemic microvascular density; sublingual microcirculation.

ABSTRACT

Cardiac surgeries impose significant physiologic stress for several reasons, including the use of cardiopulmonary bypass (CPB), which is essential for most procedures. The present study evaluated the systemic microcirculatory alterations occurring in the early postoperative period of CPB-assisted heart valve surgery, compared to preoperative parameters, through noninvasive point-of-care microcirculatory imaging of the sublingual area using incident dark field imaging (IDF).

This was a single-center cross-sectional observational study that included twenty-three patients aged 49 ± 13 years. Sublingual microcirculatory density and perfusion were evaluated using a handheld camera based on IDF imaging before surgery and in the early postoperative period.

The total number (TNCV, $P=0.0006$), total length (TLCV, $P=0.0005$) and density (CVD, $P=0.0005$) of capillary vessels were higher after surgery. On the other hand, the total number (TNNCV, $P=0.05$), total length (TLNCV, $P=0.07$) and density (NCVD, $P=0.07$) of noncapillary vessels after surgery did not differ significantly compared to the corresponding values before surgery. TNCV was higher after surgery than before surgery in patients who received milrinone infusion ($P=0.002$) but not in patients who did not receive milrinone ($P=0.05$). The same pattern of response was observed concerning TLCV ($P=0.0006$ and $P=0.06$, respectively). Moreover, in the group of patients receiving milrinone infusion after surgery, the number of both capillary and noncapillary microvessels was positively correlated with the use of milrinone.

This study may contribute to the understanding of the microcirculatory behavior after cardiac surgery, and it underscores the value of microcirculatory management, as microcirculatory derangements may still exist despite normal systemic hemodynamics.

INTRODUCTION

Surgical procedures are important options for the treatment of heart valve disease (1). In the spectrum of valvular surgery, interventions for degenerative valve disease are predominant in more developed countries, while the rheumatic etiology is still frequent in many parts of the world (1, 2).

Cardiac surgeries pose significant physiologic stress for a variety of reasons, including cardiopulmonary bypass (CPB). CPB is an essential practice for most cardiac surgical procedures; nevertheless, it induces a complex systemic inflammatory response and coagulation system activation, and subsequent organ dysfunction can result in various postoperative complications (3). The role of systemic microcirculatory dysfunction in this response is well recognized, emphasizing the importance of adequate microcirculatory blood flow to ensure appropriate organ perfusion and oxygen delivery to tissues (4, 5). In this context, we have already shown that systemic microvascular function evaluated at the skin of the forehead - using laser Doppler perfusion monitoring (LDPM) coupled with thermal hyperemia - is mostly maintained at normothermic circulatory arrest during CPB in patients undergoing coronary artery bypass grafting (6). We also showed, using LDPM, that systemic endothelium-dependent microvascular reactivity is transiently impaired during CPB in children during surgery for the correction of cyanotic and acyanotic congenital heart disease (7). Moreover, this microvascular alteration appears to be related to a reduced systemic bioavailability of nitric oxide, resulting from the inflammatory and pro-oxidative response typical of this surgical setup (8).

The clinical introduction of hand-held vital microscopes (HVMs) made it feasible to monitor systemic microcirculation using the vascular bed of the sublingual area in real time at the bedside (5, 9, 10). The microcirculation is the primary site of oxygen and nutrient exchange and is essential for the maintenance of vital organ function. It is

noteworthy that microcirculatory alterations can occur even when global systemic hemodynamics are preserved, resulting in the functional decoupling of the macrocirculation and microcirculation, a phenomenon also known as “hemodynamic incoherence” (11-13). The loss of hemodynamic coherence occurs when the correction of systemic hemodynamic variables is not effective in improving microcirculatory perfusion and oxygen delivery to the tissues in order to preserve organ function (11). Accordingly, microcirculatory derangement despite adequate macrocirculation parameters has been correlated with organ dysfunction and reduced survival in different clinical conditions (14-17), including the early postoperative period (24 hours) of CPB-assisted cardiac surgery (18). In the context of surgical procedures, a systematic review and meta-analysis designed to investigate the presence of sublingual microcirculatory flow alterations during the immediate and early postoperative period showed that the perfused vessel density and microvascular flow index significantly decreased postoperatively (19).

The present study sought to evaluate the systemic microcirculatory alterations occurring in the early postoperative period of CPB-assisted heart valve surgery compared to preoperative parameters with noninvasive point-of-care microcirculatory imaging of the sublingual area using incident dark field imaging (5, 20).

METHODS

The present study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, revised in 2013, and was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, Brazil, under protocol # CAAE 60999822.3.0000.5272 and registered at ClinicalTrials.gov under protocol # NCT05728047. Once deemed eligible for participation in this study, all subjects read and signed an informed consent form approved by the IRB.

The reporting of this study follows the recommendations of the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement (21).

Study design

This was a single-center cross-sectional observational study that included twenty-three patients aged 49 ± 13 years who were consecutively enrolled during a period of four months and scheduled for heart valve surgery with CPB at a quaternary public hospital, namely, the National Institute of Cardiology, Ministry of Health, Rio de Janeiro, Brazil. Study exclusion criteria included age < 18 years, combined heart surgeries, and infective endocarditis. Once deemed eligible for participation in this study, all subjects read and signed an informed consent form approved by the IRB.

Evaluation of systemic microvascular parameters

Sublingual microcirculatory density and perfusion were assessed using a handheld camera based on incident dark-field (IDF) imaging (Cytocam, Braedius Medical, Huizen, The Netherlands), as previously described (22). It has been recently demonstrated that the sublingual region has a homogenous spatial distribution of most microvascular parameters, including total and functional vessel density (23).

Each recruited patient was evaluated in two stages: 1) during hospitalization, in the preoperative period of cardiac surgeries to be performed within the next 48 hours; 2)

in the early postoperative phase of cardiac surgery, within the first four hours of the patient's arrival at the intensive care unit, while still under residual sedation and orotracheal intubation and mechanical ventilation.

At each moment, the microscope was gently positioned under the patient's tongue until we obtained adequate visualization of the sublingual microcirculation after focus and contrast adjustment. At least three videos of 5 seconds each were obtained, with attention given to their quality and particularly to the proper location and the absence of pressure artifacts and excess saliva.

Microcirculatory Image Analysis

Offline image analysis was performed in patients who had recordings with good or acceptable image quality according to the second consensus on the assessment of sublingual microcirculation of the European Society of Intensive Care Medicine (9), using CytoCamTools 3.1.4 software (Braedius Medical, Huizen, The Netherlands).

Analysis of capillary vessels in the images (diameter range between 6.04-15.9 μm) included the capillary diameter (μm), total number of capillary vessels (TNCV), total length of capillary vessels (TLCV, mm) and capillary vessel density (CVD, mm/mm^2).

Analysis of noncapillary vessels (diameter 16-50 μm) in the images included the noncapillary vessel diameter (μm), total number of noncapillary vessels (TNNCV), total length of noncapillary vessels (TLNCV, mm) and noncapillary vessel density (NCVD, mm/mm^2). The total vessel number (TVN) represents the total number of vessels with diameters $<50 \mu\text{m}$.

Finally, videos were analyzed in a blinded fashion for calculation of the microvascular flow index (MFI), as previously described (9). This is a semiquantitative score that distinguishes between no flow (0), intermittent flow (1), sluggish flow (2), and continuous flow (3). A score was assigned to each quadrant of the video screen. Scores

of the four quadrants were averaged per video, and values from three videos were averaged.

Statistical analysis

The prospective analysis of statistical power was based on data from previous studies from Ince et al. (24, 25), using the technique of evaluation of the sublingual microcirculation with IDF-based Cytocam. The study showed an increase in microcirculatory density from 10.5 ± 1.2 to 12.9 ± 1.2 mm/mm² following red blood cell transfusion in patients undergoing on-pump cardiac surgery (25). A power of 95% and an alpha of 0.05 were used in the calculations and indicated that the minimum sample size was eight patients.

The distribution of values was analyzed using the Shapiro–Wilk normality test. The results were analyzed using a two-tailed paired t test or paired Wilcoxon test (Wilcoxon signed-ranks test) for values with parametric and nonparametric distributions, respectively. P values < 0.05 were considered significant. Statistical analyses were performed using Prism version 7.0 software (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Numerical data were correlated using Pearson's correlation test or Spearman's correlation test according to the necessary assumptions. The linear regression model was developed for multivariate data analysis. The selection of variables for the composition of the multivariate model was performed with the stepwise technique using the criterion of statistical significance of the variables with the response analyzed in the regression (R software, R Core Team, 2021).

RESULTS

Clinical characteristics of patients and surgical data

Demographic data, patient characteristics and surgical details are presented in Table 1. During the immediate postoperative period in the intensive care unit, 48% (n=11) of patients were treated with intravenous infusions of noradrenaline, 35% (n=8) with milrinone, 13% (n=3) with sodium nitroprusside and only one patient with vasopressin (Table 1). The systolic, diastolic and mean arterial pressures were not different before and after surgery (Table 2).

Microcirculatory parameters

The mean diameters of capillary vessels and noncapillary vessels were 10.96 ± 0.01 and 26.49 ± 1.6 μm , respectively.

Capillary vessels

TNCV was significantly higher after surgery (1029 ± 13) than before surgery (891 ± 98 ; $P=0.0006$, Figure 1A). TLCV was also higher after surgery (29.4 ± 3.2 mm) than before surgery (25.9 ± 3.0 mm; $P=0.0005$, Figure 1B). The same profile was observed for CVD: 16.8 ± 1.8 and 14.8 ± 1.7 mm/mm² after and before surgery, respectively ($P=0.0005$, Figure 1C). TVN was also increased after surgery (1114 ± 154) compared to values before surgery (960 ± 112 , $P=0.001$; Figure 1D).

Noncapillary vessels

TNNCV did not differ significantly after (85 ± 34) compared to before surgery (68 ± 24) ($P=0.05$, Figure 2A). TLNVCV was also similar after (1.9 ± 0.8) mm or before surgery (1.6 ± 0.6) mm ($P=0.07$, Figure 2B). Finally, NCVD was also similar after (1.1 ± 0.5) mm/mm² and before surgery (0.9 ± 0.3) mm/mm² ($P=0.07$, Figure 2C).

Microvascular flow index

There were no significant differences between the microvascular flow index before [1.50 (1.33-1.83)] and after surgery [1.48 (0.66-2.39)], $P=0.82$ (Figure 3).

Microcirculatory parameters in patients receiving or not receiving milrinone infusion

Capillary vessels

TNCV was significantly higher after surgery in patients who received milrinone infusion during the postoperative period (1109 ± 92) compared with values obtained before surgery (885 ± 62 ; $P=0.002$, Figure 4A). Nevertheless, in patients who did not receive milrinone, the TNCV values after surgery were similar (986 ± 129) to the values obtained before surgery (895 ± 114 ; $P=0.05$, Figure 4A). The same pattern of response was observed concerning TLCV, which was also higher after surgery (31.7 ± 1.6 mm) than before surgery (25.8 ± 1.5 mm; $P=0.0006$, Figure 4B) in patients who received milrinone but not in those who did not receive milrinone [after surgery (28.2 ± 3.1 mm) compared to before surgery (26.1 ± 3.6 mm; $P=0.06$, Figure 4B)]. The same profile was observed for CVD [18.1 ± 0.9 and 14.8 ± 0.9 mm/mm² after and before surgery, respectively ($P=0.0006$, Figure 4C)] in patients who received milrinone and 16.1 ± 1.8 and 14.9 ± 2 mm/mm² after and before surgery, respectively ($P=0.06$, Figure 4C) in those who did not receive milrinone. TVN also increased after surgery ($1,221 \pm 79$) compared to the values before surgery (953 ± 79 , $P=0.0009$; Figure 4D) in patients who received milrinone but not in those who did not receive milrinone ($1,056 \pm 156$ and 963 ± 128 mm/mm² after and before surgery, respectively; $P=0.08$, Figure 4D).

Noncapillary vessels

TNNCV was higher after surgery (112 ± 19) than before surgery (77 ± 36 ; $P=0.04$, Figure 5A) in patients who received milrinone but did not differ significantly after (70 ± 31) compared to before surgery (68 ± 26) in patients who did not receive milrinone ($P=0.81$, Figure 5A). TLNCV was also higher after surgery [(2.4 (2.1-3.2) mm)] than

before surgery [1.5 (1.5-1.9) mm (P=0.04, Figure 5B)] in patients who received milrinone but not in patients who did not receive milrinone [after surgery: 1.4 (1.1-1.8) mm versus before surgery: 1.4 (1.1-1.8) mm (P=0.61, Figure 5B)]. Finally, NCVD was similar after surgery [(1.5 ± 0.3) mm/mm²] and before surgery [(1.0 ± 0.5) mm/mm² (P=0.05, Figure 5C)] in patients who received milrinone and in those who did not receive milrinone (after surgery: 0.9 ± 0.4 mm/mm² and before surgery: 0.9 ± 0.4 mm/mm²; P=0.93, Figure 5C).

Correlations and associations between the microcirculatory parameters after cardiac surgery and the clinical or surgical parameters

There were significant negative correlations between the cardiopulmonary bypass time and mean arterial pressure and a positive correlation between the milrinone dose and capillary parameters (Table 3). Noncapillary parameters were positively correlated only with the milrinone dose (Table 3). There were no other correlations of microvascular parameters with clinical or surgical parameters (data not shown). There was also an association of the use of milrinone during the immediate postoperative period in the intensive care unit with higher microvascular density (Table 4).

DISCUSSION

Cardiac surgery is generally a life-saving treatment for many patients, despite being highly invasive and promoting several systemic effects, mostly linked to cardiopulmonary bypass, including inflammation and endothelial dysfunction (26-28). In Brazil, according to the BYPASS registry, rheumatic valve disease is the most frequent indication for surgical valve procedures, followed by congenital etiology, senile degenerative aortic disease, degenerative mitral prolapse or chordae rupture, and infective endocarditis. In that registry, the most frequently performed valvular heart surgery was isolated aortic valve replacement (34% of all valve procedures), followed by mitral valve replacement (25%); the vast majority (98.3%) were conventional, open-chest surgeries, with a very low proportion of minimally invasive surgeries (29).

This study was designed to evaluate patients undergoing valve surgery, as this patient population in Brazil is usually younger, with fewer atherosclerotic risk factors than patients with coronary artery disease, due to the prevalence of the rheumatic etiology (3). Therefore, possible vascular derangements due to atherosclerosis would be minimized, and the observed behavior of the microcirculation might be more directly attributed to the effects of surgery, CPB or anesthesia.

We observed that, after surgery, patients displayed an increase in all microvascular parameters concerning capillary vessels (TNCV, TLCV and CVD) and in the total number of microvessels (vessels with diameter $<50 \mu\text{m}$); on the other hand, the total number and total length of noncapillary vessels, in our cases mostly represented by arterioles (resistance vessels with diameters between $16\text{-}50 \mu\text{m}$)(30), did not significantly increase after surgery in comparison to the preoperative evaluation. The same pattern of response was observed regarding the microvascular flow index, with no statistically significant changes. The substantial increase in capillary density observed in the present

study - in perioperative patients - points to an improvement in systemic tissue perfusion along with a favorable prognosis with a reduced incidence of perioperative complications, as previously demonstrated (31, 32).

The observed postoperative responses of capillary vessel parameters might initially be viewed as a result of a global hemodynamic improvement after the correction of the underlying valve disease; however, after searching for possible confounders, significant correlations were found between the use of milrinone and microvascular parameters. Indeed, if patients who received milrinone were excluded from the analysis, only a trend toward improved microcirculatory parameters could be observed. Moreover, in the group of patients receiving milrinone infusion after surgery, the total number and length of both capillary and noncapillary microvessels was positively correlated with the use of milrinone. This effect is probably due to the pharmacological properties of milrinone that distinguish it from other inotropic agents, such as its ability to increase inotropism while generating a significant reduction in peripheral vascular resistance and pulmonary vascular resistance (significant systemic and pulmonary vasodilation)(33).

Milrinone is a phosphodiesterase inhibitor that increases intracellular cyclic adenosine monophosphate, resulting in a positive inotropic effect and peripheral vasodilatation (34). Consequently, it has profound effects on the microcirculation, such as the attenuation of capillary perfusion deficits during endotoxemic shock, which is not observed with norepinephrine infusion (35). Milrinone also promotes an increase in cardiac output, which may account for the maintenance of systemic arterial pressure despite widespread vasodilatation. It is important to keep in mind that there is a key difference between cardiogenic and septic shock, which is that in the former, there is also a relationship between cardiac output and microcirculatory status (36), and milrinone has beneficial effects on both. Therefore, a correlation between the use and dose of milrinone

and both micro- and macrovascular parameters was expected. Of note, the absence of significant microcirculatory effects of norepinephrine is similar to previously described data in a sepsis model (35). Although its vasopressor properties are undeniable, norepinephrine does not actually recruit the microcirculation but instead reduces microcirculatory perfusion (37, 38). Finally, the absence of correlations between sodium nitroprusside and microcirculatory parameters is similar to prior data showing that it failed to increase the microvascular flow index in both sublingual small-sized and large-sized vessels (39).

The association between CPB duration and microcirculatory parameters is also similar to that in prior studies. When comparing on-pump and off-pump cardiac surgery to thyroid surgery, perfused small vessel density was most severely diminished in on-pump cardiac surgery (40).

This study may contribute to the understanding of the behavior of the microcirculation after cardiac surgery, a field with relatively less data compared to studies on sepsis (41, 42). Additionally, it underscores the value of microcirculatory management, as microcirculatory derangements may still exist despite a normal systemic pressure (17). Indeed, although traditional hemodynamic management has focused macrocirculatory monitoring, microcirculatory dysfunction may go unrecognized but is also related to outcomes (16). With the availability of monitoring tools to evaluate the microcirculation, considering recent technological advancements, clinicians may better understand and manage the microcirculation in surgical patients in the future, with personalized approaches that may possibly improve patient prognosis.

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

The present study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, revised in 2013, and was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, Brazil, under protocol # CAAE 60999822.3.0000.5272. The informed consent form was also approved by the Institutional Review Board (IRB) of the National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, Brazil, phone: +55-21-3037-2307, e-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com, address: Rua das Laranjeiras 374 – fifth floor, Laranjeiras, Rio de Janeiro, Brazil, zip code: 22.240-006.

Availability of data and material

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Funding

This investigation was supported by grants from CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, E.T. grant #311680/2021-6) and FAPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro), E.T. grant #E-26/200.976/2022).

Authors' contributions

AL, MVF and ET contributed to the conception and design of the study and to the analysis and interpretation of data; AL, MVF and ET were involved in the drafting of the manuscript and literature review. All authors have given final approval of the version to be published and are publicly responsible for its content.

Acknowledgments

The authors would like to thank Marcelo Correia for his excellent statistical assistance and Clara Weksler and Sérgio Olival for granting access to the pre- and postoperative care units for the microcirculation assessments.

TABLE 1: Clinical characteristics of the patients and surgical data (n=23).

Clinical parameters	
Age (years)	49 ± 13
Male sex, n (%)	9 (39)
Body weight (kg)	67 ± 18
Body mass index (kg/m ²)	25.6 (21.6-27.1)
EuroSCORE (%)	3.2 (2.1-4.3)
NYHA	
I, n (%)	2 (9)
II, n (%)	16 (70)
III, n (%)	4 (17)
IV, n (%)	1(4)
Left ventricular ejection fraction (% Teicholz)	64.4 ± 9.7
Arterial hypertension, n (%)	9 (39)
Diabetes, n (%)	3 (13)
Dyslipidemia, n (%)	4 (17)
Smoking, n (%)	8 (35)
Stroke, n (%)	4 (17)
Rheumatic fever, n (%)	12 (52)
Atrial fibrillation, n (%)	6 (26)
Previous cardiac surgery, n (%)	11 (48)
Surgical parameters	
Types of surgeries	
Aortic valve replacement, n (%)	7 (30)
Aortic valve repair, n (%)	2 (9)
Mitral valve replacement, n (%)	10 (44)

Mitral valve repair, n (%)	3 (13)
Tricuspid valve replacement, n (%)	1 (4)
Types of valves	
Mechanical valve, n (%)	10 (55.6)
Biological tissue valve, n (%)	8 (44.4)
Cardiopulmonary bypass time (min)	146 ± 42
Aortic cross-clamping time (min)	127 ± 41
Perioperative mortality, n (%)	0 (0)
ICU noradrenaline, n (%)	11 (48)
ICU noradrenaline dose, (µg/kg/min)	0.1 (0.08-0.35)
ICU vasopressin, n (%)	1 (4)
ICU sodium nitroprusside, n (%)	3 (13)
ICU sodium nitroprusside, (µg/kg/min)	0.33 ± 0.15
ICU milrinone, n (%)	8 (35)
ICU milrinone, (µg/kg/min)	0.48 ± 0.12

Data are presented as the mean ± SD or as medians (25th - 75th percentiles) for values that did not fit a Gaussian distribution (by the Shapiro–Wilk normality test).

Abbreviations: ICU, intensive care unit; NYHA, New York Heart Association class.

TABLE 2: Clinical characteristics of patients before and after surgery (n=23).

Clinical parameters	Before surgery	After surgery	P values
SAP (mmHg)	110 ± 12	109 ± 22	0.94
DAP (mmHg)	69 ± 11	65 ± 15	0.29
MAP (mmHg)	82 ± 10	81 ± 18	0.80
Heart rate (bpm)	72 ± 10	82 ± 12	0.003
Hemoglobin (g/dL)	12 ± 1.4	10.5 ± 1.2	<0.0001
Hematocrit (%)	39 ± 4.6	31.7 ± 4.2	<0.0001
Leukocytes (mm ³)	6,500 (5,700-7,200)	14,700 (13,900-18,300)	<0.0001
Platelets (mm ³)	213,304 ± 48,302	168,826 ± 42,566	0.0006
Creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.4	0.0015
SaO ₂ (%)	N/A	99 ± 1	N/A
Plasma pH	N/A	7.37 ± 0.05	N/A
Serum bicarbonate (mEq/L)	N/A	23.3 ± 1.8	N/A
Plasma lactate (mmol/L)	N/A	2.69 ± 1.3	N/A

Data are presented as the mean ± SD or as medians (25th - 75th percentiles) for values that did not fit a Gaussian distribution (by the Shapiro–Wilk normality test).

Abbreviations: DAP, diastolic arterial pressure; MAP, mean arterial pressure; SAP, systolic arterial pressure; N/A, not applicable.

Values in bold denote statistical significance.

TABLE 3: Pearson or Spearman correlations between microvascular parameters after cardiac surgery and clinical or surgical parameters.

Correlation	TNCV		TLCV (mm)		CVD (mm/mm ²)		TVN	
	r	P	r	P	r	P	r	P
CPB (min)	-0.463	0.017	-0.447	0.033	-0.446	0.033	-0.463	0.026
NOR (dose, µg/kg/min)	0.35	0.10	0.36	0.09	0.36	0.09	0.33	0.12
SNP (dose, µg/kg/min)	-0.40	0.06	-0.40	0.06	-0.40	0.06	-0.39	0.06
MIL (dose, µg/kg/min)	0.492	0.017	0.557	0.006	0.557	0.006	0.535	0.009
MAP (mmHg)	-0.559	0.006	-0.548	0.007	-0.548	0.007	-0.558	0.006

Correlation	TNNCV		TLNCV (mm)		NCVD (mm/mm ²)	
	r	P	r	P	r	P
CPB (min)	-0.331	0.12	-0.317	0.14	-0.318	0.14
NOR (dose, µg/kg/min)	0.179	0.41	0.135	0.54	0.135	0.54
SNP (dose, µg/kg/min)	-0.242	0.26	-0.240	0.27	-0.241	0.27
MIL (dose, µg/kg/min)	0.551	0.006	0.522	0.01	0.522	0.01
MAP (mmHg)	-0.397	0.06	-0.338	0.11	-0.339	0.11

Abbreviations: TNCV, total number of capillary vessels after surgery; TLCV, total length of capillary vessels after surgery; CVD, capillary vessel density after surgery; TVN, total vessel number after surgery; CPB, cardiopulmonary bypass time; NOR, noradrenaline dose in the intensive care unit; SNP, sodium nitroprusside dose in the intensive care unit; MIL, milrinone dose in the intensive care unit; MAP, mean arterial pressure; TNNCV,

total number of noncapillary vessels after surgery; TLNCV, total length of noncapillary vessels after surgery; NCVD, noncapillary vessel density after surgery. Values in bold denote statistical significance.

Preprint not peer reviewed

TABLE 4: Associations between the use of vasopressors or inotropes and microvascular parameters during the immediate postoperative period.

Parameter	MIL			NOR			SNP		
	yes	no	P value	yes	no	P value	yes	no	P value
TNCV	1,108 ± 92	986 ± 129	0.028	1,039 ± 132	1,019 ± 134	0.720	961 ± 262	1,039 ± 107	0.345
TLCV (mm)	31.7 ± 1.6	28.2 ± 3.1	0.008	29.6 ± 3.3	29.2 ± 3.2	0.763	27.5 ± 5.3	29.7 ± 2.8	0.276
CVD (mm/mm ²)	18.1 ± 0.9	16.1 ± 1.8	0.008	16.9 ± 1.8	16.7 ± 1.8	0.762	15.7 ± 3	16.9 ± 1.6	0.276
TVN	1,220 ± 79	1,056 ± 156	0.011	1,127 ± 155	1,100 ± 159	0.684	1,037 ± 314	1,125 ± 127	0.369

Parameter	MIL			NOR			SNP		
	Yes	no	P value	yes	no	P value	yes	no	P value
TNNCV	112 ± 19	70 ± 31	0.002	88 ± 36	82 ± 33	0.630	76 ± 54	86 ± 31	0.641

TLNCV (mm)	2.6 ± 0.5	1.6 ± 0.7	0.002	2 ± 0.9	1.9 ± 0.8	0.764	1.7 ± 1.2	1.9 ± 0.8	0.614
NCVD (mm/mm ²)	1.5 ± 0.3	0.9 ± 0.4	0.002	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.5	0.762	0.9 ± 0.7	1.1 ± 0.4	0.610

Abbreviations: MIL, milrinone use in the intensive care unit; NOR, noradrenaline use in the intensive care unit; SNP, sodium nitroprusside use in the intensive care unit; TNCV, total number of capillary vessels after surgery; TLCV, total length of capillary vessels after surgery; CVD, capillary vessel density after surgery; TVN, total vessel number after surgery; TNNCV, total number of noncapillary vessels after surgery; TLNCV, total length of noncapillary vessels after surgery; NCVD, noncapillary vessel density after surgery.

Values in bold denote statistical significance.

FIGURES LEGENDS

FIGURE 1: (A) Total number of capillary vessels, (B) total length of capillary vessels, (C) capillary vessel density and (D) total vessel number in the sublingual area assessed using a handheld camera based on incident dark-field (IDF) imaging before and during the early postoperative period of heart valve surgery (n=23).

The results are shown as the means \pm SDs (Shapiro-Wilk normality test). Statistical analyses were performed using paired Student's *t* tests.

FIGURE 2: (A) Total number of noncapillary vessels, (B) total length of noncapillary vessels and (C) noncapillary vessel density in the sublingual area assessed using a handheld camera based on incident dark-field (IDF) imaging before and during the early postoperative period of heart valve surgery (n=23).

The results are shown as the medians and interquartile range (Shapiro-Wilk normality test). Statistical analyses were performed using the Wilcoxon matched-pairs signed rank test.

FIGURE 3: Microvascular flow index in the sublingual area assessed using a handheld camera based on incident dark-field (IDF) imaging before and during the early postoperative period of heart valve surgery (n=23).

The results are shown as the medians and interquartile range (Shapiro-Wilk normality test). Statistical analyses were performed using the Wilcoxon matched-pairs signed rank test.

FIGURE 4: (A) Total number of capillary vessels, (B) total length of capillary vessels, (C) capillary vessel density and (D) total vessel number in the sublingual area assessed using a handheld camera based on incident dark-field (IDF) imaging before and during the early postoperative period of heart valve surgery in patients receiving (n=8) or not receiving (n=15) milrinone (MIL) continuous infusions after surgery.

The results are shown as the means \pm SDs (Shapiro–Wilk normality test). Statistical analyses were performed using paired Student's *t* tests.

FIGURE 5: (A) Total number of noncapillary vessels, (B) total length of noncapillary vessels and (C) noncapillary vessel density in the sublingual area assessed using a handheld camera based on incident dark-field (IDF) imaging before and during the early postoperative period of heart valve surgery in patients receiving ($n=8$) or not receiving ($n=15$) milrinone (MIL) continuous infusions after surgery.

The results are shown as the medians and interquartile range (Shapiro–Wilk normality test). Statistical analyses were performed using the Wilcoxon matched-pairs signed rank test.

FIGURE 1

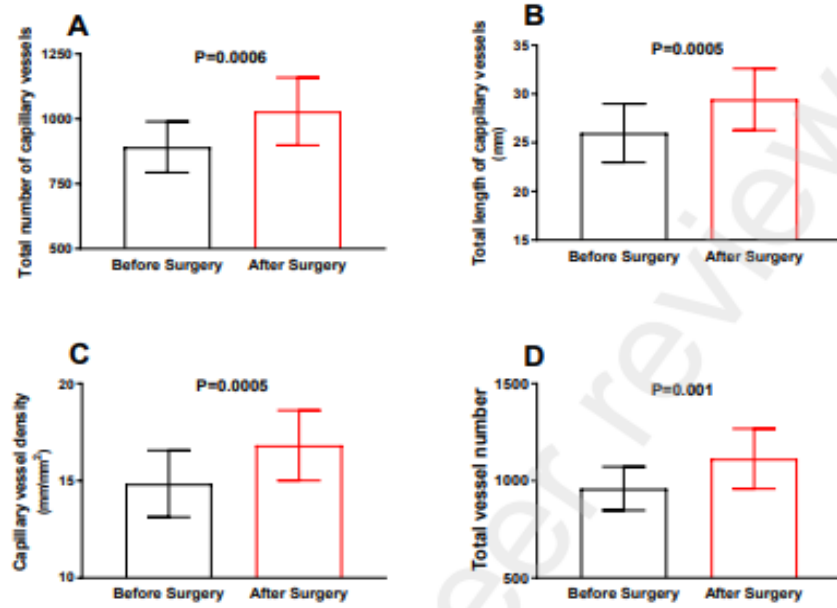


FIGURE 2

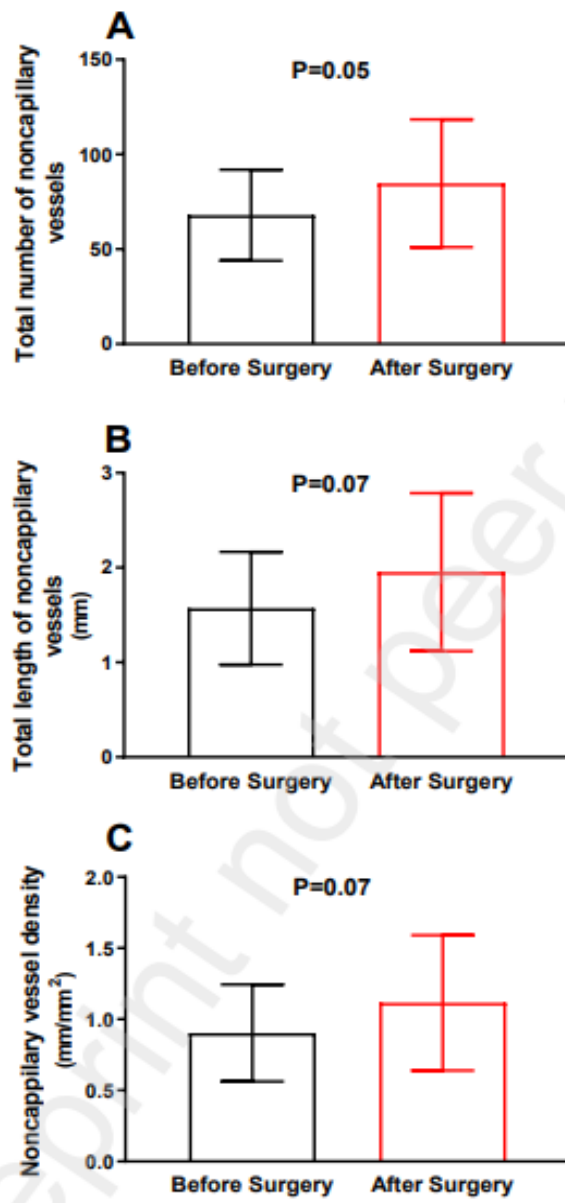


FIGURE 3

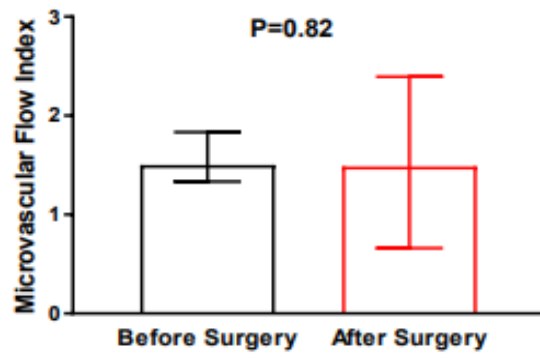


FIGURE 4

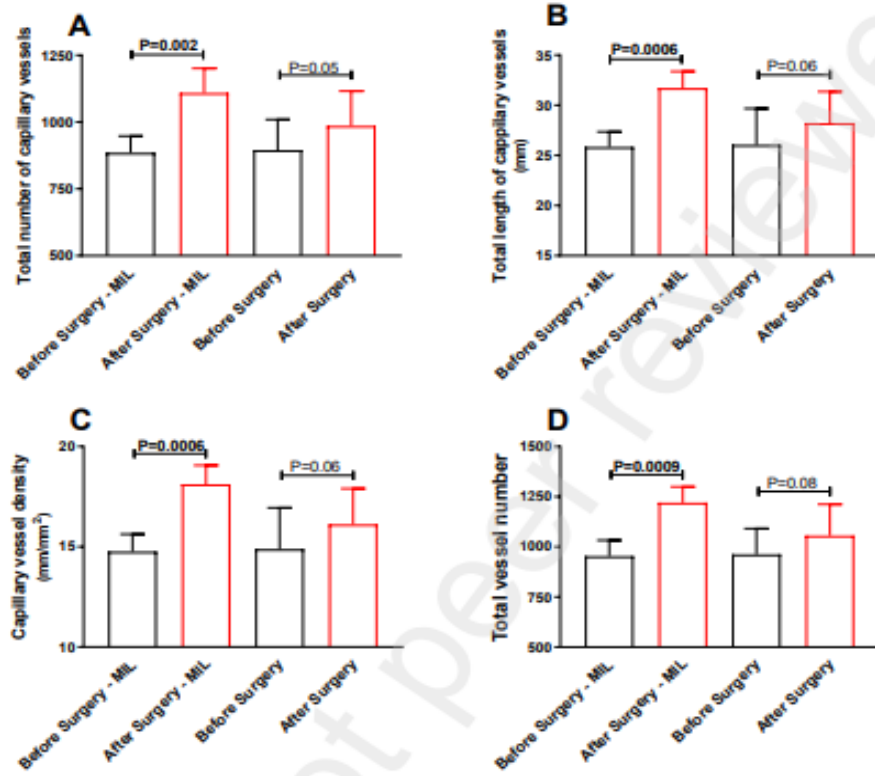
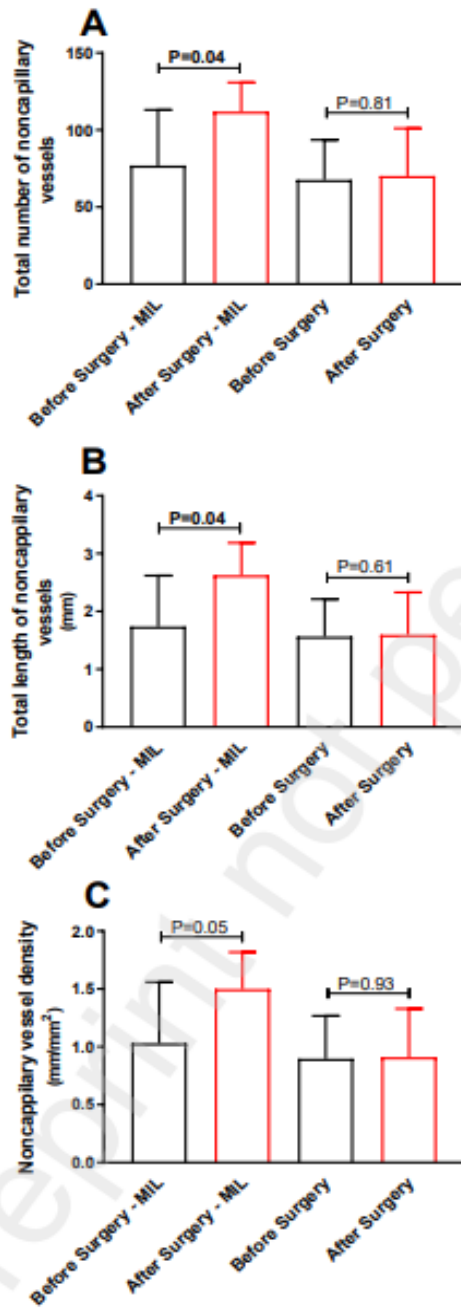


FIGURE 5



References

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632.
2. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation*. 2020;141(21):1670-80.
3. Raja SG, Dreyfus GD. Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2005;13(4):382-95.
4. Koning NJ, Atasever B, Vonk AB, Boer C. Changes in microcirculatory perfusion and oxygenation during cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(5):1331-40.
5. Slovinski AP, Hajjar LA, Ince C. Microcirculation in Cardiovascular Diseases. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(12):3458-68.
6. Salgado MA, Salgado-Filho MF, Reis-Brito JO, Lessa MA, Tibirica E. Effectiveness of laser Doppler perfusion monitoring in the assessment of microvascular function in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(5):1211-6.
7. Ugenti V, Romano AC, Tibirica E. Microvascular endothelial dysfunction during cardiopulmonary bypass in surgery for correction of cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Microvasc Res*. 2018;120:55-8.
8. Ugenti V, Romano AC, Lorenzo A, Tibirica E. Reduced Systemic Nitric Oxide Bioavailability Parallels Microvascular Endothelial Dysfunction during Cardiopulmonary Bypass. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):554-7.
9. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from

a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2018;44(3):281-99.

10. Duranteau J, De Backer D, Donadello K, Shapiro NI, Hutchings SD, Rovas A, et al. The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies. *Crit Care.* 2023;27(1):190.

11. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19 Suppl 3(Suppl 3):S8.

12. Libert N, Harrois A, Duranteau J. Haemodynamic coherence in haemorrhagic shock. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016;30(4):429-35.

13. Kara A, Akin S, Ince C. Monitoring microcirculation in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(5):444-52.

14. Tripodaki ES, Tasoulis A, Koliopoulou A, Vasileiadis I, Vastardis L, Giannis G, et al. Microcirculation and macrocirculation in cardiac surgical patients. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:654381.

15. Shapiro NI, Arnold R, Sherwin R, O'Connor J, Najarro G, Singh S, et al. The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Crit Care.* 2011;15(5):R223.

16. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LS, Cheng JM, Spronk PE, et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2010;31(24):3032-9.

17. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1825-31.

18. Li X, Tan T, Wu H, Zhang C, Luo D, Zhu W, et al. Characteristics of sublingual microcirculatory changes during the early postoperative period following cardiopulmonary

bypass-assisted cardiac surgery-a prospective cohort study. *J Thorac Dis.* 2022;14(10):3992-4002.

19. Chalkias A, Papagiannakis N, Mavrovounis G, Kolonia K, Mermiri M, Pantazopoulos I, et al. Sublingual microcirculatory alterations during the immediate and early postoperative period: A systematic review and meta-analysis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2022;80(3):253-65.

20. Nam K, Jeon Y. Microcirculation during surgery. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2022;17(1):24-34.

21. Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, Yarmolinsky J, Davies NM, Swanson SA, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomization: The STROBE-MR Statement. *JAMA.* 2021;326(16):1614-21.

22. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp.* 2015;3(1):40.

23. Guven G, Uz Z, Hilty MP, Bilecenoglu B, Akin S, Ince Y, et al. Morphologic Mapping of the Sublingual Microcirculation in Healthy Volunteers. *J Vasc Res.* 2022;59(4):199-208.

24. Aykut G, Ulugol H, Aksu U, Akin S, Karabulut H, Alhan C, et al. Microcirculatory Response to Blood vs. Crystalloid Cardioplegia During Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:736214.

25. Yuruk K, Almac E, Bezemer R, Goedhart P, de Mol B, Ince C. Blood transfusions recruit the microcirculation during cardiac surgery. *Transfusion.* 2011;51(5):961-7.

26. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(2):232-44.

27. Jongman RM, Zijlstra JG, Kok WF, van Harten AE, Mariani MA, Moser J, et al. Off-pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study. *Shock.* 2014;42(2):121-

8.

28. Wahba A, Milojevic M, Boer C, De Somer F, Gudbjartsson T, van den Goor J, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(2):210-51.
29. Zilli AC, Guizilini S, Rocco IS, Santo J, Berwanger O, Kalil RAK, et al. Valve Heart Surgery in Brazil - The BYPASS Registry Analysis. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(1):82-90.
30. Wenceslau CF, McCarthy CG, Earley S, England SK, Filosa JA, Goulopoulou S, et al. Guidelines for the measurement of vascular function and structure in isolated arteries and veins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;321(1):H77-H111.
31. De Backer D. Novelty in the evaluation of microcirculation in septic shock. *J Intensive Med.* 2023;3(2):124-30.
32. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med.* 2009;35(4):671-7.
33. Lozada Martinez ID, Bayona-Gamboa AJ, Meza-Fandino DF, Paz-Echeverry OA, Avila-Bonilla AM, Paz-Echeverry MJ, et al. Inotropic support in cardiogenic shock: who leads the battle, milrinone or dobutamine? *Ann Med Surg (Lond).* 2022;82:104763.
34. Shipley JB, Tolman D, Hastillo A, Hess ML. Milrinone: basic and clinical pharmacology and acute and chronic management. *Am J Med Sci.* 1996;311(6):286-91.
35. de Miranda ML, Pereira SJ, Santos AO, Villela NR, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Milrinone attenuates arteriolar vasoconstriction and capillary perfusion deficits on endotoxemic hamsters. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117004.
36. Donati A, Domizi R, Damiani E, Adrario E, Pelaia P, Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:892710.
37. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Palizas F, Jr., Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care.* 2009;13(3):R92.

38. Nacul FE, Guia IL, Lessa MA, Tibirica E. The effects of vasoactive drugs on intestinal functional capillary density in endotoxemic rats: intravital video-microscopy analysis. *Anesth Analg.* 2010;110(2):547-54.
39. Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med.* 2010;38(1):93-100.
40. De Backer D, Dubois MJ, Schartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, et al. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(5):1396-403.
41. Kara A, Akin S, Ince C. The response of the microcirculation to cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(1):85-93.
42. Flick M, Duranteau J, Scheeren TWL, Saugel B. Monitoring of the Sublingual Microcirculation During Cardiac Surgery: Current Knowledge and Future Directions. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(10):2754-65.

This preprint research paper has not been peer reviewed. Electronic copy available at: <https://ssrn.com/abstract=4529604>

European Heart Journal (2023) 44 (Suppl 2)

Valvular, Myocardial, Pericardial, Pulmonary, Congenital Heart Disease – Valvular Heart Disease, Treatment, Surgery

Improvement of microcirculatory vessel density in the early post-operative period of heart valve surgery: an observational study

E. Tibirica¹, A. Lorenzo¹, M.V. Fernandes¹

¹National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, Brazil

Funding Acknowledgements: Type of funding sources: Foundation. Main funding source(s): CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasília, Brazil) grant #311680/2021-6)

FAPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, Brazil), grant #E-26/200.976/2022

Introduction: Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) is associated with microcirculatory perfusion disturbances that persist after the surgery and that can cause multiple organ dysfunction. Little is known about the effects of heart surgery on the microcirculation of patients in the postoperative period of heart valve surgery.

Purpose: The purpose of the study is to identify the alterations that occur in the sublingual microcirculation of patients submitted to heart valve surgery using cardiopulmonary bypass. Such findings may guide future implementation of routine microcirculation assessment in the postoperative period of cardiac surgery.

Methods: This was a single-center cross-sectional observational study that included thirty patients aged 52 ± 14 years and enrolled during a period of four months, scheduled for heart valve surgery with CPB at a quaternary public hospital. Sublingual microcirculatory density and perfusion were assessed using a handheld camera based on incident dark-field (IDF) imaging. Each recruited patient was evaluated in two stages: 1) during hospitalization, in the preoperative period of cardiac surgery to be performed within the next 48 hours; 2) in the early postoperative phase of cardiac surgery, within the first four hours of the patient's arrival at the intensive care unit. At least three videos of 5 seconds each were obtained in both stages. Images were analyzed using automated software as well as visual analysis. For analysis purposes, we considered vessels as capillaries if diameter ranges between 6.04-15.9 μm and non-capillaries if diameter ranges between 16-50 μm .

Results: We observed a statistically significant increase in the total number of vessels (TVN) after surgery (1076 ± 156) compared to values obtained before surgery (943 ± 117 , $P=0.0004$). In addition, the total number of capillaries vessels (TNCV) was also greater after surgery (998 ± 132) compared to the preoperative period (877 ± 106 ; $P=0.0001$), the same being observed in the total length of capillaries vessels (TLCV) after surgery (28.7 ± 3.3 mm) compared to before surgery (25.8 ± 3.0 mm; $P=0.0005$) and capillary vessel density (CVD) (16.4 ± 1.9 and 14.8 ± 1.7 mm/mm²) after and before surgery, respectively ($P=0.0005$). With regard to non-capillary vessels, no difference was observed in total number of non-capillary vessels (TNNAV) after [68 (49-104)] and before surgery [69 (49-78)] ($P=0.21$), as well as in total length of non-capillary vessels (TLNAV) after [1.6 (1.2-2.4)] mm and before [1.5 (1.1-1.8.)] mm ($P=0.25$) surgery. Finally, non-capillary vessel density (NCVD) was also similar after [0.89 (0.67-1.36)] mm/mm² and before surgery [0.83 (0.66-1.06)] mm/mm² ($P=0.34$).

Conclusion: In patients undergoing heart valve surgery, there was a significant increase in postoperative microvessel number, mainly due to the increase in the density of capillaries vessels.

CASE REPORT

Braz J Cardiovasc Surg 2024;39(6):e20230383
<https://doi.org/10.21470/1678-9741-2023-0383>

The Usefulness of Microcirculatory Assessment After Cardiac Surgery: Illustrative Case Report

Marcos Fernandes¹, MD; Andrea De Lorenzo¹, PhD; Eduardo Tibiriçá¹, PhD

¹Instituto Nacional de Cardiologia, Ministry of Health, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

This study was carried out at the Instituto Nacional de Cardiologia, Ministry of Health, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

ABSTRACT

Cardiac surgery causes a series of disturbances in human physiology. The correction of systemic hemodynamic variables is frequently ineffective in improving microcirculatory perfusion and delivering oxygen to the tissues. We present the case of a 52-year-old male submitted to mitral valve replacement (metallic valve) and subaortic membrane resection. Sublingual microcirculatory density and perfusion were evaluated using a handheld CytoCam camera before surgery and in

the early postoperative period. In this case, systemic hemodynamic variables were compromised despite an actual improvement in the microcirculatory parameters in comparison to the preoperative evaluation, possibly due to the correction of the structural cardiac defects.

Keywords: Microcirculation. Mitral Valve. Cardiac Surgical Procedures. Hemodynamics. Perfusion. Oxygen.

Abbreviations, Acronyms & Symbols

ICU	= Intensive care unit
IDF	= Incident dark field
IRB	= Institutional Review Board

INTRODUCTION

Cardiac surgical procedures may be lifesaving or significantly relieve symptoms and improve the quality of life of patients. There are several types of cardiac surgical procedures, and heart valve interventions due to rheumatic fever are more frequently performed in developing countries because the disease still has a high incidence in these regions^{1,2}. Nonetheless, cardiac surgery causes a series of disturbances in human physiology as a result of several factors, including the need for cardiopulmonary bypass, which is essential for most invasive cardiac surgical procedures but causes a systemic inflammatory response in the peri- and postoperative periods³.

Hemodynamic and laboratory data are continuously monitored postoperatively in the intensive care unit (ICU). However, even though it is known that the maintenance of systemic microcirculation is critical for tissue metabolism, microcirculatory assessment is not routine. Ultimately, disturbances in the systemic microcirculation may result in inadequate blood supply to body tissues, which can lead to cell damage and multiple organ dysfunction. Importantly, parameters such as peripheral oxygen saturation and serum lactate are commonly used to assess tissue perfusion and provide only an indirect assessment of the microcirculation. Furthermore, it has been demonstrated that "hemodynamic incoherence" refers to the difference between the systemic microcirculatory flow and its global macrocirculatory counterpart^{1,2}. Actually, the loss of hemodynamic coherence occurs when the correction of systemic hemodynamic variables is ineffective in improving microcirculatory perfusion and delivering oxygen to the tissues to preserve organ function¹.

Therefore, we report the case of a cardiac postsurgical patient in whom the status of the microcirculation was assessed using real-time, noninvasive, point-of-care microcirculatory imaging of

Correspondence Address:

Eduardo Tibiriçá

<https://orcid.org/0000-0002-3406-9300>

Instituto Nacional de Cardiologia

Rua das Laranjeiras, 374, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Zip Code: 22240-006

E-mail: etibi@uol.com.br

Article received on October 10th, 2023.
 Article accepted on December 14th, 2023.

the sublingual microcirculation with an incident dark field camera (Figure 1) (Braedius Medical, Huizen, The Netherlands), as previously validated^[3-5]. The sublingual region has been demonstrated to have a homogeneous spatial distribution for most microvascular parameters, including total and functional vascular density^[6]. This case report is part of a prospective study that investigates systemic microvascular density in patients who have undergone cardiac valve surgery. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, revised in 2013, and was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the National Institute of Cardiology (protocol CAAE 60999822.3.0000.5272) and was registered and made public at ClinicalTrials.gov (NCT057228047). The subject read and signed the informed consent form approved by the IRB before inclusion.

CASE PRESENTATION

A 52-year-old male who had previously undergone metallic aortic valve replacement due to rheumatic heart disease was admitted to a quaternary care, specialized cardiology hospital due to dyspnea (New York Heart Association class II) and recurrent syncope. Physical examination showed aortic and mitral murmurs, with clear lung fields. The electrocardiogram displayed sinus rhythm, with left atrial enlargement. Transthoracic echocardiogram showed biatrial enlargement, normal systolic left and right ventricular function, severe aortic stenosis and regurgitation, a subaortic membrane, and severe mitral stenosis and regurgitation. The patient underwent mitral valve replacement (metallic valve) and subaortic membrane resection. The surgery was uneventful,



Fig. 1 - CytoCam-IDF handheld video microscope used for visualization of microcirculatory parameters in our department, based on IDF technology. The CytoCam is a pen-like device and is held as such. The low weight of the device (120 g) minimizes pressure artifact problems that were present in the earlier heavy devices. The camera is connected to a device controller based on a medical grade computer or a suitable portable device such as laptop or tablet, which is used for image storage (from <https://braedius-medical.com/products/>). IDF=incident dark field.

the duration of extracorporeal circulation was 150 min, and the duration of aortic clamping was 139 min. He received six units of platelets, prothrombin complex, and fibrinogen. In the immediate postoperative period, complete atrioventricular block occurred, and an epicardial pacemaker was placed, followed by a permanent pacemaker.

The microcirculatory evaluation was performed twice — the day before cardiac surgery and then three hours after arrival to the ICU. At the preoperative evaluation, the patient reported that he had not taken any vasodilators or other medications with cardiovascular effects. His heart rate was 57 bpm, and his blood pressure was 117/72 mmHg. During the postoperative microcirculatory analysis, in the immediate postoperative period, the patient was sedated with dexmedetomidine (Precedex®, 0.2 µg/kg/h) and had a noradrenaline infusion (0.08 µg/kg/min). His heart rate was 79 bpm, and his blood pressure was 79/54 mmHg. At each microcirculatory evaluation, five videos (5-sec duration) were obtained, among which the best three (according to the microcirculation image quality score) were used for offline analysis using CytoCam Tools 3.1.4 software (Figure 2) (Braedius Medical, Huizen, The Netherlands). Figure 3 depicts the postoperative increase in capillary density that was observed in the patient. The microcirculatory analysis also included capillary vessels (diameter range between 6 µm and 16 µm) and non-capillary vessels (diameter range between 16 µm and 50 µm). The total number of vessels represents the total number of vessels with diameters < 50 µm. Figure 4 shows the main microcirculatory parameters obtained from the analysis. Additionally, the videos were analyzed in a blinded fashion for calculation of the microvascular flow index (Figure 4F), as previously described^[7]. This is a semiquantitative score that distinguishes between no flow (0), intermittent flow (1), sluggish flow (2), and continuous flow (3). A score was assigned to each quadrant of the video screen. The scores of the four quadrants were averaged per video, and the values from three videos were averaged. Of note, all parameters were increased postoperatively.

CONCLUSION

In this case, systemic blood pressure was relatively low post cardiac surgery, even with vasopressor support, thereby suggesting that the macrocirculation was compromised despite an actual improvement in the microcirculatory parameters in comparison to the preoperative evaluation, possibly due to the correction of the structural cardiac defects. This highlights the discrepancy, or incoherence, between macro and microcirculatory parameters, as previously described^[4]. Indeed, as reported by De Backer et al.^[8], microcirculatory perfusion is usually maintained as long as the mean arterial pressure is over 65 mmHg^[9].

Traditional hemodynamic monitoring focuses on macrocirculatory parameters^[10]. Nonetheless, the macrocirculatory profile may not reflect tissue perfusion, and even with adequate blood pressure and cardiac output, peripheral tissues may experience ischemia, leading to complications^[11]. On the other hand, in patients with low blood pressure, reassurance about the status of the microcirculation may avoid unnecessary increases in vasopressor drug use, among other potentially harmful interventions. A better understanding of the microcirculatory status may therefore help to better manage such conditions and potentially improve outcomes.

<p>CytoCamTools 3.1.4 Licensed to: Eduardo Tibirici</p> <p>REPORT Remark: for background information on the analysis process and this report, see the CytoCamTools Analysis documentation.</p> <p>Measurement details Site/Institution: INC Procedure: AdHoc-3 Patient: J.T.V. Timepoint: TPI Timestamp: 2022/12/19 22:34:57 Video name: InstitutionCode-DepartmentCode-MARCOS-P16-AdHoc-3-20221219-223457--V2-stabilization</p> <p>Video details Frames per second: 95 fps Duration of video(s): 3 sec Number of frames in video: 286</p> <p>Image details Pixel size: 3.45 µm Framesize (Width x Height): 1772 / 1528 Magnification: 4 FOV H: 1.3285 mm FOV V: 1.1484 mm FOV area: 1.75057 mm² Processed FOV area: 1.75057 mm²</p> <p>Capillaries (Vessels with a diameter between 6 and 15.99 micron) Capillary diameter range: 6.04-15.9 µm Number of capillary segments: 982 Total length of capillary segments: 37.6345 mm Capillary vessel density (CVD): 15.12 mm/mm² Perfused Capillary vessel density: 8.42053 mm/mm² Proportion of Perfused Capillary (PPV=PVD/CVD): 39.1681 %</p>		<p>Non-capillary vessels (Vessels with a diameter between 16 and 47.99 micron) Non-capillary diameter range: 16.11-38.66 µm Number of non-capillary segments: 49 Total length of non-capillary segments: 2.69001 mm Non-capillary vessel density: 0.625 mm/mm²</p> <p>Total (all vessels with a diameter between 6 and 47.99 micron) Vessel diameter range: 6.04-38.66 µm Number of vessel segments: 1031 Total length of vessel segments: 40.3246 mm Vessel density: 23.0351 mm/mm²</p> <p>Visual assessment results MFI in Q1 2 MFI in Q2 2 MFI in Q3 3 MFI in Q4 3 Average MFI 2.5</p>
--	--	---

Fig. 2 - Representative example of the report of the offline image analysis performed using CytoCamTools 3.1.4 software (Braedius Medical, Huizen, The Netherlands).

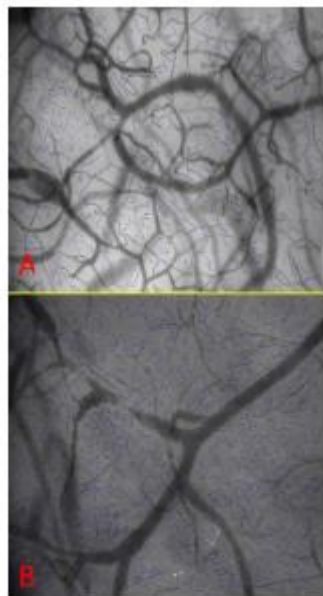


Fig. 3 - CytoCam-incident dark field imaging of the sublingual area of the patient using a handheld camera the day before heart valve surgery (A) and during the early postoperative period (B). The blue lines indicate capillary vessels (diameter range between 6 µm and 16 µm). Offline image analysis was performed using CytoCamTools 3.1.4 software (Braedius Medical, Huizen, The Netherlands). The number of capillary vessels increased after surgery, as shown in Figure 4.

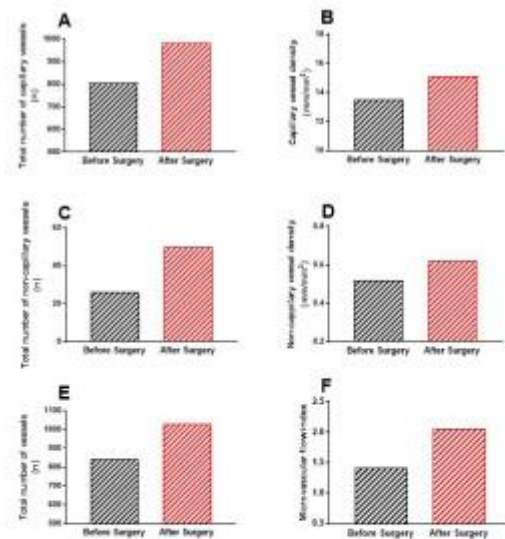


Fig. 4 - Bar graphs showing the analysis of the main microvascular parameters, including (A) total number of capillary vessels, (B) capillary vessel density, (C) total number of non-capillary vessels, (D) non-capillary vessel density, (E) total vessel number, and (F) microvascular flow index in the sublingual area, assessed using a handheld camera based on incident dark-field imaging before and after heart valve surgery.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Marcelo Correia for his excellent statistical assistance and Clara Weksler and Sérgio Olival for granting access to the pre- and postoperative care units for the microcirculation assessments.

Financial support: This investigation was supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), E.T. grant #311680/2021-6, and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), E.T. grant #E-26/200.976/2022).

No conflict of interest.

Authors' Roles & Responsibilities

- MF** Substantial contributions to the conception and design of the work; and the analysis and interpretation of data for the work; drafting the work and revising it; agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved; final approval of the version to be published.
- AL** Substantial contributions to the conception and design of the work; and the analysis and interpretation of data for the work; drafting the work and revising it; agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved; final approval of the version to be published.
- ET** Substantial contributions to the conception and design of the work; and the analysis and interpretation of data for the work; drafting the work and revising it; agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved; final approval of the version to be published.

REFERENCES

1. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015;19 Suppl 3(Suppl 3):S8. doi:10.1186/cc14726.
2. Libert N, Harrois A, Duranteau J. Haemodynamic coherence in haemorrhagic shock. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016;30(4):429-35. doi:10.1016/j.bpa.2016.11.002.
3. Slovinski AP, Hajjar LA, Ince C. Microcirculation in cardiovascular diseases. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(12):3458-68. doi:10.1053/j.jvca.2019.08.008.
4. Nam K, Jeon Y. Microcirculation during surgery. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2022;17(1):24-34. doi:10.17085/apm.22127.
5. Duranteau J, De Backer D, Donadello K, Shapiro NI, Hutchings SD, Rovas A, et al. The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies. *Crit Care*. 2023;27(1):190. doi:10.1186/s13054-023-04474-x.
6. Güven G, Uz Z, Hilly MP, Bilecenoğlu B, Akin Ş, Ince Y, et al. Morphologic mapping of the sublingual microcirculation in healthy volunteers. *J Vasc Res*. 2022;59(4):199-208. doi:10.1159/000522394.
7. Ince C, Boerma EC, Ceconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European society of intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 2018;44(3):281-99. doi:10.1007/s00134-018-5070-7.
8. De Backer D, Foulon P. Minimizing catecholamines and optimizing perfusion. *Crit Care*. 2019;23(Suppl 1):149. doi:10.1186/s13054-019-2433-6.
9. Laou E, Papagiannakis N, Michou A, Ntalarizou N, Ragias D, Angelopoulou Z, et al. Association between mean arterial pressure and sublingual microcirculation during major non-cardiac surgery: post hoc analysis of a prospective cohort. *Microcirculation*. 2023;30(4):e12804. doi:10.1111/micc.12804.
10. Pour-Ghaz I, Manolukas T, Foray N, Raja J, Rawal A, Ibebuogu UN, et al. Accuracy of non-invasive and minimally invasive hemodynamic monitoring: where do we stand? *Ann Transl Med*. 2019;7(17):421. doi:10.21037/atm.2019.07.06.



ANEXOS

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

	INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA - INC									
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP										
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA										
Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO SISTÊMICA NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA VALVAR NO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA E CORRELAÇÃO COM DESFECHOS CLÍNICOS.										
Pesquisador: Eduardo Vera Tibiriçá										
Área Temática:										
Versão: 3										
CAAE: 60999822.3.0000.5272										
Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC										
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio										
DADOS DO PARECER										
Número do Parecer: 5.630.351										
Apresentação do Projeto:										
<p>Este é um estudo observacional, prospectivo, com objetivo de avaliar a microcirculação sistêmica através da avaliação dos vasos no leito sublingual realizada por meio de um vídeo-microscópio (CytoCam, Braedius Medical BV, Holanda) utilizando a técnica de iluminação incidente de campo escuro (IDF). Cada paciente recrutado será avaliado em dois momentos: 1. Durante internação hospitalar no Instituto Nacional de Cardiologia em período de pré-operatório de cirurgia a ser realizada nas 48 horas seguintes e 2. Na fase de pós-operatório imediato da cirurgia cardíaca, nas primeiras 4 horas da chegada do paciente à Unidade de Terapia Intensiva, ainda em sedação residual e sob intubação oro-traqueal. Serão colhidas variáveis pré e pós operatórias. A amostra calculada é de 35 participantes da pesquisa.</p>										
Objetivo da Pesquisa:										
<p>Objetivos são comparar os dados da microcirculação sistêmica dos pacientes no pré-operatório de cirurgia valvar com os achados no pós-operatório imediato e correlacionar os achados da microcirculação sistêmica no pós-operatório de cirurgia valvar com desfechos clínicos e laboratoriais.</p>										
Avaliação dos Riscos e Benefícios:										
<p>Riscos estão relatados como: A avaliação da microcirculação sistêmica é realizada por meio do</p>										
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar</td> <td>CEP: 22.240-006</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Laranjeiras</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: RJ</td> <td>Município: RIO DE JANEIRO</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (21)3037-2307</td> <td>E-mail: cepincaranjeiras@gmail.com</td> </tr> </table>			Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar	CEP: 22.240-006	Bairro: Laranjeiras		UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO	Telefone: (21)3037-2307	E-mail: cepincaranjeiras@gmail.com
Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar	CEP: 22.240-006									
Bairro: Laranjeiras										
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO									
Telefone: (21)3037-2307	E-mail: cepincaranjeiras@gmail.com									
<small>Página 01 de 04</small>										



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA - INC



Continuação do Parecer: 5.630.351

CytoCam, que consiste em um aparelho portátil, descrito com o uma sonda com formato de caneta, que incorpora um sistema de iluminação de luz incidente de campo escuro com uma série de lentes de alta resolução que projetam imagens para um computador dedicado ao sistema. A sonda é recoberta por ponteiros plásticas esterilizadas para obtenção de imagens em pacientes. Os riscos inerentes ao procedimento são baixos por ser uma avaliação não invasiva. Benefícios citados são: Agregar um instrumento de avaliação da microcirculação sistêmica portátil, a beira-leito, podendo ser uma ferramenta importante na avaliação do paciente em pós operatório de cirurgia cardíaca valvar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, que buscará entender a microcirculação no contexto da circulação extracorpórea pós troca valvar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados TCLE, aprovação da Comissão Científica, folha de rosto assinada pelo pesquisador principal, Anuência institucional, anuência da chefia da enfermagem Orovalvar e da chefia do Pós Operatório Adulto, e TCUD.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

8. Esclarecer quem será o responsável pela instalação do Cytocam e sua operação.

O aluno do Mestrado Profissional de Ciências Cardiovasculares Marcos Vinicius Fernandes, médico cardiologista e intensivista, realizará pessoalmente todas as avaliações dos pacientes tanto no pré quanto pós-operatório imediato. Esta informação foi incluída na Plataforma Brasil e no projeto de pesquisa (marcado em amarelo).

Pendência parcialmente atendida. Inserir no TCLE, logo após a frase "A duração do exame será de aproximadamente 15 minutos", a informação que o Dr. Marcos Vinicius Fernandes, cardiologista e intensivista, será responsável por esse procedimento.

Resposta: A alteração foi realizada na última versão do TCLE.

Pendência totalmente atendida.

9. O Cytocam tem registro na ANVISA? Como será feita sua calibração e manutenção periódica?

Trata-se de um estudo acadêmico experimental e observacional. O CytoCam não será utilizado na assistência aos pacientes, pois não é considerado um procedimento diagnóstico, prognóstico ou que tenha repercussões no tratamento e condutas adotadas no manejo dos pacientes. A calibração

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA - INC



Continuação do Parecer: 5.630.351

do aparelho é feita automaticamente pelo software do fabricante, que será atualizado periodicamente pela empresa (Braedius, Países Baixos). Normalmente, o serviço de manutenção de todos os equipamentos do Núcleo de Investigação Cardiovascular do INC é realizado pelo serviço de engenharia clínica do próprio INC.

Pendência parcialmente atendida: o pesquisador não respondeu se o Cytocam tem registro na ANVISA, se há algum processo em curso para esse registro, se outros centros no Brasil utilizam o Cytocam, ou como foi o processo de aquisição do aparelho. É importante frisar que a calibração realizada automaticamente será registrada pelo pesquisador/ equipe de pesquisa para a rastreabilidade do processo.

Resposta: Não há necessidade de solicitação de registro na ANVISA, já que o aparelho só será utilizado em pesquisa experimental, em estudos observacionais. O registro só seria necessário caso o aparelho viesse a ser utilizado na assistência médica, com fins diagnósticos ou de avaliação terapêutica, o que não é o caso atualmente. A aquisição do aparelho foi feita através da Fundação Educacional Ciência e Desenvolvimento – FECD, que tem como objetivo apoiar a realização de projetos científicos e tecnológicos. A FECD é sediada na Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, e fornece apoio para importação direta de equipamentos adquiridos, por exemplo, com verbas das agências de fomento (FAPERJ, CNPq, etc.). Com relação aos procedimentos de calibração, a mesma será registrada em planilha que será preenchida pela equipe de pesquisa. Esta informação foi inserida no projeto e Plataforma Brasil.

Pendência totalmente atendida.

10. Incluir no TCLE o logo do INC, o local e os horários em que os pesquisadores poderão ser encontrados, incluir a possibilidade de buscar ressarcimento por danos decorrentes da pesquisa, deixar claro que nada será cobrado e nada será pago para participar da pesquisa. Incluir também quanto tempo o procedimento vai durar. As informações supracitadas foram incluídas no TCLE e marcadas em amarelo nesta nova versão, incluindo a duração do procedimento, que é de aproximadamente 15 minutos.

Pendência parcialmente atendida.

Não foi incluído o logo do INC no TCLE.

Resposta: Foi enviada nova versão do TCLE com o logotipo do INC.

Pendência totalmente atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA - INC



Continuação do Parecer: 5.630.351

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1958182.pdf	01/09/2022 11:45:07		Acelto
Outros	carta_resposta_pendencia_2.pdf	01/09/2022 11:44:09	Eduardo Vera Tibiriçá	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_projeto_Marcos_Fernandes_versao_01_09_22.pdf	01/09/2022 11:43:24	Eduardo Vera Tibiriçá	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_marcos_fernandes_01_08_22.pdf	01/09/2022 11:42:03	Eduardo Vera Tibiriçá	Acelto
Declaração de Pesquisadores	TCUD.pdf	16/08/2022 16:01:45	Eduardo Vera Tibiriçá	Acelto
Outros	ciencia_chefia_valvula.pdf	26/07/2022 17:14:14	Eduardo Vera Tibiriçá	Acelto
Declaração de concordância	ciencia_chefia_pos_operatorio.pdf	26/07/2022 17:11:59	Eduardo Vera Tibiriçá	Acelto
Outros	Termo_intencao.pdf	26/07/2022 17:09:24	Eduardo Vera Tibiriçá	Acelto
Outros	Termo_anuencia_institucional.pdf	26/07/2022 17:08:26	Eduardo Vera Tibiriçá	Acelto
Outros	APROVACAO_COMISSAO_CIENTIFIC A.pdf	26/07/2022 17:06:07	Eduardo Vera Tibiriçá	Acelto
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	26/07/2022 13:05:45	Eduardo Vera Tibiriçá	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 08 de Setembro de 2022

Assinado por:
Cristiane da Cruz Lamas
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com

ANEXO B – TERMO DE ANUÊNCIA DE CHEFIAS



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
 MINISTÉRIO DA SAÚDE
 SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
 INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

FORMULÁRIO DE CIÊNCIA DO PROJETO DE PESQUISA PELAS CHEFIAS

1. Pesquisador Principal: Dr. Eduardo Tiberiça

2. Título do Projeto de Pesquisa: AVALIAÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO SISTÊMICA NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA VALVAR NO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA E CORRELAÇÃO COM DESFECHOS CLÍNICOS.

3. Setor (es) do Hospital onde a Pesquisa será realizada: ENF. DOENÇA OROVALVAR

Itens Básicos para Avaliação do Projeto de Pesquisa:

- tem relevância científica
- sua execução é operacionalmente viável neste Setor
- não traz risco adicional à saúde ou à vida do paciente
- não expõe o paciente a desconfortos desnecessários
- não expõe o paciente a gastos adicionais

A não observância de qualquer dos itens acima impede o encaminhamento do projeto para o CEP.

Rio de Janeiro, 13 de maio de 2022

Clara Weksler

Dra. Clara Weksler



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
 MINISTÉRIO DA SAÚDE
 SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
 INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

FORMULÁRIO DE CIÊNCIA DO PROJETO DE PESQUISA PELAS CHEFIAS

1. **Pesquisador Principal:** Dr. Eduardo Tibirica

2. **Título do Projeto de Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO SISTÊMICA NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA VALVAR NO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA E CORRELAÇÃO COM DESFECHOS CLÍNICOS.

3. **Setor (es) do Hospital onde a Pesquisa será realizada:** PÓS-OPERATÓRIO ADULTO

Itens Básicos para Avaliação do Projeto de Pesquisa:

- tem relevância científica
- sua execução é operacionalmente viável neste Setor
- não traz risco adicional à saúde ou à vida do paciente
- não expõe o paciente a desconfortos desnecessários
- não expõe o paciente à gastos adicionais

A não observância de qualquer dos itens acima impede o encaminhamento do projeto para o CEP.

Rio de Janeiro, 13 de maio de 2022

Dr. Sérgio Olival

Dr. Sérgio Araújo Olival
 Médico
 CRM:52.48339-9

ANEXO C – RELATÓRIO MICROCIRCULAÇÃO

CytoCamTools 3.1.4 Licensed to: NO LICENCE

Important Note:

This is a pre-validation release. It is ready to be validated.

If support for validation is required, proposals for validation projects may be submitted to Braedius Medical.

Report

Remark: for background information on the analysis process and this report, see the CytocamTools Analysis documentation.

Measurement details

Site/Institution: InstitutionCode

Procedure: AdHoc-3

Patient: XXXXXXXXXX

Timepoint: TP1

Timestamp: 2022/11/19 00:06:49

Video name: InstitutionCode-DepartmentCode-MARCOS-P07-AdHoc-3-20221119-000649--V4-stabilization

Video details

Frames per second: 95 fps

Duration of video(s): 3 sec

Number of frames in video: 286

Image details

Pixel size: 3.45 μm

Framesize (Width x Height) : 1772 / 1328

Magnification : 4

FOV H: 1.52835 mm

FOV V: 1.1454 mm

FOV area: 1.75057 mm^2

Processed FOV area: 1.75057 mm^2

Capillaries (Vessels with a diameter between 6 and 15.99 micron)

Capillary diameter range: 6.04-15.9 μm

Number of capillary segments: 1148

Total length of capillary segments: 31.473 mm

Capillary vessel density (CVD): 17.9787 mm/mm^2

Perfused Capillary vessel density : 4.00001 mm/mm²
 Proportion of Perfused Capillary (PPV=PVD/CVD) : 22.2486 %

Non-capillary vessels (Vessels with a diameter between 16 and 47.99 micron)

Non-capillary diameter range: 16.2-43.54 µm
 Number of non-capillary segments: 108
 Total length of non-capillary segments: 2.60135 mm
 Non-capillary vessel density : 1.486 mm/mm²

Total (all vessels with a diameter between 6 and 47.99 micron)

Vessel diameter range: 6.04-43.54 µm
 Number of vessel segments: 1256
 Total length of vessel segments: 34.0743 mm
 Vessel density: 19.4647 mm/mm²

Visual assessment results

MFI in Q1 N/A
 MFI in Q2 N/A
 MFI in Q3 N/A
 MFI in Q4 N/A
 Average MFI N/A