

Pesquisa Multidisciplinar em CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

5 EDITORIAL

Luiz Fernando Rodrigues Jr

6 Tecnologias celulares avançadas: desafios biotecnológicos

Adriana Bastos Carvalho, Fabiana Muccillo, Ana Catarina Romano e Silva e Antonio Carlos Campos de Carvalho.

14 Síndrome congênita por Zika vírus - a doença cardíaca congênita pode ser parte de seu espectro?

Monique Barreto Santana .

16 Fatores de Risco para Infecção de Sítio Cirúrgico em Cirurgia Cardíaca Pediátrica: um estudo caso – controle.

Karla Valéria Pacheco Teixeira da Silva Arcoverde, Ana Carolina Gurgel Camara e Deyse Conceição Santoro



**REVISTA
PESQUISA MULTIDISCIPLINAR
EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

PERIODICIDADE

Bimestral / ANO 2 - nº 5

ISSN 2594-8024



REVISTA
PESQUISA MULTIDISCIPLINAR
EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

PERIODICIDADE

Bimestral / ANO 2 - nº 5

ISSN 2594-8024

CORPO EDITORIAL:
EDITORES ASSOCIADOS

Editor chefe

Luiz Fernando Rodrigues Jr

Editores Associados Internos

Andrea Rocha De Lorenzo

Annie Bello

Cristiane da Cruz Lamas

Luiz Fernando Rodrigues Junior

Marisa Santos

Tereza Cristina Felipe Guimarães

Editores Associados Externos

André Volschan (Pró Cardíaco)

Denizar Vianna Araújo (UERJ)

Gláucia Maria Moraes de Oliveira(UFRJ)

Liana Amorim Trotte (UFRJ)

Mario Fritsch Toros Neves (UERJ)

SUMÁRIO

5

Editorial

6

Tecnologias celulares avançadas:
desafios biotecnológicos

14

Síndrome congênita por Zika vírus -
a doença cardíaca congênita pode
ser parte de seu espectro?

16

Fatores de Risco para Infecção
de Sítio Cirúrgico em Cirurgia
Cardíaca Pediátrica:
um estudo caso – controle.

EDITORIAL

A Revista Pesquisa Multidisciplinar em Ciências Cardiovasculares aborda, nesta edição, temas extremamente atuais e relevantes para a saúde cardiovascular.

A aplicabilidade das novas terapias celulares é discutida no contexto da viabilidade clínica no artigo “Tecnologias celulares avançadas: desafios biotecnológicos”.

Também, a identificação de fatores associados à infecção de sítio cirúrgico, problema recorrente no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica, foi tema de um estudo caso-controle.

Por fim, na Opinião no Especialista, as novas descobertas acerca da infecção por Zika vírus são discutidas, levantando a questão: “Síndrome congênita por Zika vírus - a doença cardíaca congênita pode ser parte de seu espectro?”

Luiz Fernando Rodrigues Jr
Editor Chefe

Tecnologias celulares avançadas: desafios biotecnológicos

Autores: Adriana Bastos Carvalho¹, Fabiana Muccillo², Ana Catarina Romano e Silva², Antonio Carlos Campos de Carvalho¹

¹*Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro / UFRJ*

²*Centro de Tecnologia Celular do Instituto Nacional de Cardiologia / CTC-INC*

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é um agravo crônico de interesse para a saúde pública, por ser uma A Medicina Regenerativa baseia-se numa tríade que inclui as células-tronco, matrizes e fatores recombinantes para a regeneração ou reparo do organismo através da bioengenharia de órgãos e tecidos. Em 2006, uma nova tecnologia desenvolvida por Shinya Yamanaka permitiu gerar células-tronco de pluripotência induzida ou iPSC (do inglês – induced pluripotent stem cells) a partir de um fibroblasto adulto. Atualmente, pode-se usar além de fibroblastos da pele, células do sangue ou mesmo células presentes na urina para a geração de iPSC. A possibilidade de utilização das iPSC contorna duas questões importantes: a não utilização de células-tronco embrionárias nas pesquisas e a geração de células com perfil autólogo, diminuindo a rejeição imunológica no uso clínico dessas células. Porém existem grandes desafios a superar: o insumo utilizado não pode interferir na qualidade das células geradas (não transmitindo doenças nem antígenos animais que possam prejudicar a terapia celular), e a escala de produção tem que ser compatível com a demanda de cada terapia, sem que haja variabilidade celular no produto final. Portanto os critérios de qualidade de um produto de terapia celular representam por si próprios um desafio tecnológico. Ainda que haja muitos desafios tecnológicos a serem vencidos até que as terapias celulares tenham aplicação médica no campo da Medicina Regenerativa, o progresso até aqui realizado tem sido fantástico. Ainda assim, os desafios não serão pequenos.

INTRODUÇÃO

As tecnologias celulares avançadas englobam o uso de vários tipos de células em diversas aplicações biotecnológicas e clínicas. Neste artigo, entretanto, nos concentraremos nas aplicações clínicas das terapias celulares, com ênfase no campo da Medicina Regenerativa. A Medicina Regenerativa baseia-se numa tríade que inclui as células-tronco, matrizes e fatores

recombinantes para a regeneração ou reparo do organismo através da bioengenharia de órgãos e tecidos. Nosso foco será restrito aos desafios tecnológicos relacionados ao uso de células-tronco na prática clínica.

Células-tronco são células que tem capacidade

de proliferar em seu estado indiferenciado e de se diferenciar em tipos celulares mais especializados. Existe uma hierarquia entre as células-tronco, de acordo com seu potencial em gerar células diferenciadas. Elas são classificadas como totipotentes – capazes de formar qualquer célula de um organismo adulto além das células dos anexos embrionários; pluripotentes – capazes de formar todas as células de um organismo adulto; multipotentes – capazes de formar células específicas de um órgão ou tecido; e unipotentes – capazes de formar um único tipo celular. O protótipo da célula totipotente é o óvulo fertilizado ou zigoto; da célula pluripotente, a célula-tronco embrionária (retirada da massa celular interna do blastocisto durante o desenvolvimento embrionário); da célula multipotente, a célula tronco hematopoiética da medula óssea; da célula unipotente, a célula satélite do músculo esquelético. Esses tipos celulares existem em organismos em desenvolvimento embrionário ou já adultos e são, portanto, células oriundas da natureza. Há uma década, uma nova tecnologia permitiu que se gerassem células pluripotentes, com características semelhantes às das células-tronco embrionárias, a partir de células diferenciadas de organismos adultos. Este feito biotecnológico rendeu a Shinya Yamanaka, o cientista responsável pela geração dessas células, denominadas de células-tronco de pluripotência induzida ou iPSC (do inglês – induced pluripotent stem cells), o prêmio Nobel de Medicina em 2012. Utilizando uma estratégia de manipulação genética das células adultas de um camundongo, Yamanaka demonstrou, em 2006 (Takahashi and Yamanaka 2006), que era possível transformar um fibroblasto adulto em iPSC. No ano seguinte, tanto ele quanto outros pesquisadores no mundo, demonstraram que era possível realizar a reprogramação de uma célula humana adulta em iPSC (Yu et al. 2007;

Takahashi et al. 2007). Os quatro fatores responsáveis por essa transformação de uma célula adulta diferenciada em célula com características embrionárias ficaram conhecidos como os fatores de Yamanaka. Atualmente, há outros fatores que podem ser usados para a reprogramação celular, mas a maioria dos laboratórios ainda usa os fatores de Yamanaka. Além disso, vários laboratórios demonstraram que é possível reprogramar diversas células adultas de nosso organismo em uma iPSC utilizando esses fatores. Assim, hoje, pode-se usar além de fibroblastos da pele, células do sangue ou mesmo células presentes na urina para a geração de iPSC (Shi et al. 2017; Sochacki et al. 2016).

A possibilidade de gerar uma célula-tronco pluripotente a partir de qualquer célula diferenciada de um ser humano, abriu um leque de oportunidades para as tecnologias celulares avançadas. Em primeiro lugar, a existência das iPSC permitiu superar o debate ético/religioso em torno do uso de células-tronco embrionárias humanas (hESC – do inglês human embryonic stem cells), já que as iPSC não requerem a destruição de um embrião. Esse debate atrasou o avanço científico e tecnológico sobre as ESC em todo o mundo. Em segundo lugar, a possibilidade de gerar uma célula-tronco pluripotente a partir de células do próprio indivíduo contorna um dos grandes desafios para o uso clínico de hESC: seu caráter alogênico e, portanto, a rejeição imunológica dessas células. As iPSC são geneticamente idênticas ao organismo do qual foram retiradas as células adultas usadas na reprogramação, evitando o problema da rejeição. Ainda que essas propriedades tenham representado um enorme avanço na possibilidade de uso clínico dessas células, outros desafios biotecnológicos ainda limitam o uso terapêutico

das iPSC e mesmo de células-tronco adultas multipotentes.

DESAFIOS

Um dos principais desafios para o uso de qualquer terapia celular, seja com células pluripotentes ou multipotentes, está relacionado à capacidade de cultivar essas células em meios definidos. Em geral, as células-tronco são cultivadas em meios que contém reagentes de origem animal, como o soro fetal bovino. A presença de reagentes de origem animal apresenta dois problemas para o uso de células cultivadas nestas condições: a possibilidade da transmissão de doenças dos animais para os seres humanos por meio das células utilizadas nas terapias (por exemplo, a doença da vaca louca) e, a possibilidade de rejeição das células pela adsorção de antígenos de origem animal na superfície das células humanas. Em função disso, diversos laboratórios e empresas têm desenvolvido meios definidos, inteiramente livres de produtos de origem animal, para o cultivo de células-tronco. Desta forma, atualmente, já é possível cultivar vários tipos de células-tronco em meios definidos e em condições de boas práticas de manufatura (BPM) (Mandai, Kurimoto, and Takahashi 2017; Awe, Vega-Crespo, and Byrne 2014), tornando seu uso em ensaios clínicos mais seguro, porém com custos mais elevados.

Outro desafio importante para a aplicação de células-tronco em terapia celular está relacionado ao processo de expansão dessas células. Para uma terapia em seres humanos podem ser necessárias centenas de milhões a bilhões de células por paciente; um número dificilmente alcançável pelos meios tradicionais

de cultivo celular, em garrafas de cultura. Deste modo, torna-se fundamental desenvolver métodos de expansão celular que tornem viável a obtenção de grandes quantidades de células em um período de tempo relativamente curto. Para uso autólogo (quando as células-tronco do próprio paciente são usadas para terapia) o problema é menor, já que o processo de expansão visa obter células para um único paciente. Ainda assim, pelos métodos convencionais, essa expansão pode demorar semanas. Em função disto, foram desenvolvidas garrafas de cultura multicamadas por diversos fabricantes. Essas garrafas multicamadas permitem a expansão da área de cultivo de 200 cm² para até 36.000 cm², ampliando de modo significativo a capacidade de expansão celular por meios convencionais. Já para uso alogênico, no qual células de um único doador são usadas para tratar diversos receptores, o problema de expansão celular torna-se crítico, pois são necessárias centenas de bilhões a trilhões de células. Por esses motivos, o cultivo em biorreatores tem sido cada vez mais utilizado. Diversos tipos de biorreatores foram desenvolvidos para o cultivo de células-tronco humanas – biorreatores de placas paralelas ou de leito fixo e biorreatores acoplados a microcarreadores (Elseberg, Salzig, and Czermak 2015; Sart and Agathos 2016). Embora os biorreatores permitam uma significativa expansão do número de células, ainda existem problemas técnicos que precisam ser equacionados, como por exemplo, a possível variabilidade no produto final a cada lote produzido no biorreator. Por se tratar de células, um produto infinitamente mais complexo que uma substância bioativa ou mesmo um produto biológico, como um anticorpo monoclonal, a reprodutibilidade no processo de produção é difícil de ser alcançada a cada lote produzido.

Isto implica que, para cada processo de produção, são necessários muitos testes que confirmem as características básicas do produto sendo manufaturado.

Características básicas de um produto de terapia celular dependem inicialmente do tipo de célula que está sendo expandido. Se for uma célula pluripotente, ESC ou iPSC, a expansão precisa garantir que as células continuarão a exibir pluripotencialidade. Se for uma célula multipotente adulta, a multipotencialidade precisará ser preservada durante o processo de expansão. Naturalmente, o processo de expansão deve também preservar a viabilidade celular, e, especialmente se o produto for alogênico, e manufaturado para utilização em diversos pacientes “off the shelf”, ele precisará ser criopreservado para uso futuro, o que adiciona um desafio adicional – garantir que o processo de criopreservação e descongelamento das células não afete sua viabilidade. Os critérios de qualidade de um produto de terapia celular representam por si próprios um desafio tecnológico. Além dos testes de pluripotencialidade ou multipotencialidade e de viabilidade, as células expandidas para uso clínico precisam preservar sua estabilidade genômica. Normalmente se usa a cariotipagem por bandeamento G para afastar alterações cromossômicas ao longo do processo de cultivo celular, mas atualmente, testes moleculares, mais sensíveis, precisos, dispendiosos e menos trabalhosos, estão disponíveis no mercado. É possível que, com a diminuição de custos, estes testes moleculares mais sensíveis passem a ser rotina no processo de liberação dos lotes de células-tronco para terapia celular (por exemplo aCGH – array Comparative Genomic Hybridization) (Baghbaderani et al. 2016), mas

atualmente o cariótipo é o exigido pelas agências reguladoras. Outro importante teste de qualidade do produto celular é a demonstração de ausência de contaminação da cultura. Esta é uma exigência comum a qualquer produto para uso clínico e não representa um desafio tecnológico para os produtos de terapia celular, a exceção de quando se trata da aplicação autóloga e imediata da terapia celular, quando estes testes só poderão ser feitos após a infusão das células no paciente. O desafio, neste caso, é o desenvolvimento de testes rápidos para a detecção de contaminação das células.

Os maiores desafios tecnológicos para o uso de células-tronco na Medicina Regenerativa estão relacionados à definição de sua potência e mecanismo de ação, que tem implicação direta na definição da dose a ser usada. Não há, no momento, testes de potência validados que possam ser aplicados às células-tronco. Isto está intimamente associado à incerteza sobre os mecanismos de ação das células-tronco. Durante um período de tempo, acreditou-se que células adultas podiam ter propriedades de pluripotência (Orlic et al. 2001; Mezey 2000; Jackson et al. 2001; Ferrari et al. 1998; Lagasse et al. 2000), o que se demonstrou falso (Murry et al. 2004; Wagers et al. 2002; Balsam et al. 2004), em experimentos mais bem controlados. Assim, o uso de células-tronco adultas multipotentes para tratar doenças não relacionadas ao órgão do qual foram extraídas (células de medula óssea utilizadas em doenças cardiovasculares, por exemplo) só poderia trazer benefícios ao paciente através do que chamamos de efeito parácrino. Neste caso, apesar da célula-tronco adulta da medula óssea não possa formar células do tecido afetado, o cérebro ou coração, por exemplo, ela funcionaria como uma minibomba secretora de fatores de crescimento, angiogênicos e anti-apoptóticos, que permitiriam

ao órgão/tecido afetado um processo de reparo/regeneração celular a partir de células-tronco órgão específicas lá presentes. De acordo com este mecanismo de ação por efeito parácrino, para medir a potência de um preparado celular, seria necessário avaliar os efeitos anti-apoptóticos, angiogênicos e estimuladores de crescimento de cada preparado celular. Ainda que se possa avaliar os efeitos anti-apoptóticos, angiogênicos e estimuladores de crescimento em tipos celulares definidos *in vitro*, esse resultado não poderia ser extrapolado para o efeito parácrino das células no órgão/tecido afetado, onde o microambiente tecidual certamente afetaria as propriedades das células administradas, e, por conseguinte, sua secreção destes fatores parácrinos. O que talvez se possa fazer é estabelecer um efeito mínimo (anti-apoptótico, angiogênico e estimulador do crescimento) *in vitro* como requisito para liberação de um lote para terapia, usando para teste um ou mais tipos celulares presentes no tecido/órgão que se quer tratar. Esta mesma dificuldade encontramos para definir a dose ideal de células a serem injetadas durante uma terapia celular. Pode-se e deve-se definir uma faixa de doses, com base em modelos pré-clínicos e ensaios clínicos preliminares, mas a dose ideal deve ser um atributo individual para cada paciente, em função do microambiente em que as células serão injetadas, confirmando o caráter personalizado da Medicina Regenerativa. Uma alternativa, cada vez mais explorada por diversos laboratórios no mundo, é utilizar, em lugar das células, exosomas e microvesículas secretadas pelas células ou meio condicionado pelas células em cultura (Lindoso et al. 2016; Fidelis-de-Oliveira et al. 2012). Se o efeito benéfico da terapia celular resulta, de fato, da secreção parácrina de fatores, as células podem não ser necessárias, e os fatores secretados, contidos nos exosomas/microvesículas ou no

meio condicionado, podem substituir adequadamente as células. Do ponto de vista tecnológico e regulatório, o uso de frações celulares definidas ou meios condicionados representa uma grande simplificação no processo de manufatura de um produto com características definidas; é muito mais fácil dosar um determinado fator no meio condicionado ou nos exosomas/microvesículas secretados pelas células do que estimar a liberação deste fator pela célula, uma vez injetada no paciente.

Mesmo quando a terapia celular utilizarcélulas-tronco pluripotentes, que indubitavelmente podem formar as células do órgão/tecido afetado, será difícil definir testes de potência e doses a serem utilizadas. Neste caso, mais importante do que a potência, será o grau de pureza do preparado celular. Jamais se utilizará em terapia celular uma célula pluripotente em seu estado indiferenciado, pois a célula indiferenciada tem a capacidade de se transformar em qualquer célula do organismo, e poderá, neste caso, acabar formando tipos celulares estranhos ao órgão/tecido que se quer tratar – por exemplo formar osso no coração – além de ter potencial tumorigênico. Assim, quando se pensa no uso de células-tronco pluripotentes em terapias celulares, primeiro é preciso induzir a diferenciação dessa célula no(s) tipo(s) celular(es) presente(s) no órgão/tecido que se quer tratar. Se for um coração, é preciso diferenciar a ESC ou iPSC em cardiomiócitos, por exemplo, e só depois injetar estes cardiomiócitos no coração. O grande desafio tecnológico neste caso é garantir que seu preparado celular só contenha cardiomiócitos, ou que o percentual de células pluripotentes indiferenciadas no preparado celular não seja capaz de produzir células de outros órgãos/tecidos ou induzir a formação de tumores no paciente. Ainda não há conhecimento suficiente sobre o grau de contaminação máximo

aceitável com células-tronco pluripotentes indiferenciadas em um preparado celular diferenciado a partir destas células, de forma a garantir a segurança dos pacientes. Não sabemos ainda, nem mesmo, qual o método mais adequado para avaliar esta contaminação – se por técnicas moleculares ultrasensíveis ou por caracterização fenotípica. Testes pré-clínicos têm utilizado preparados celulares em que mais de 90% das células injetadas são fenotipicamente identificadas com o tipo celular que se quer substituir, mas o grau de contaminação com células pluripotentes não foi estimado. No único ensaio clínico realizado com células pigmentares retinianas diferenciadas a partir de iPSC, em paciente com degeneração macular retiniana, a contaminação do preparado celular com iPSC indiferenciadas foi testada por qRT-PCR para o marcador de pluripotência Lin28 (Mandai, Kurimoto, and Takahashi 2017).

Testes de potência e dose no caso de terapias celulares baseadas em células-tronco pluripotentes deverão ser realizados não na célula pluripotente indiferenciada, mas sim nos tipos celulares diferenciados que serão injetados no paciente. Neste caso, para cada tipo celular que se injetar poderá haver um teste específico de potência a ser realizado. Exemplificando com a insuficiência cardíaca, pode-se imaginar que um teste de potência adequado seria medir a força de contração nos cardiomiócitos derivados das células-tronco pluripotentes. Dificilmente, um teste destes teria validade, pois seria necessário medir a capacidade contrátil de um número significativo de cardiomiócitos individuais para garantir a potência do preparado celular. A dose, como comentado anteriormente, dependeria de cada paciente a ser tratado, já que o grau de insuficiência cardíaca deveria ser, em princípio, um determinante do número de cardiomiócitos necessários para tratar a doença.

Vê-se, portanto, que a mesma dificuldade na definição de potência e dose se aplica às terapias celulares com células-tronco pluripotentes.

CONCLUSÃO

Ainda que haja muitos desafios tecnológicos a serem vencidos até que as terapias celulares tenham aplicação médica no campo da Medicina Regenerativa, o progresso até aqui realizado tem sido fantástico. Novos métodos de geração, isolamento, cultivo e caracterização de preparados celulares vêm sendo desenvolvidos por laboratórios de pesquisa e por empresas privadas interessadas em Medicina Regenerativa. Ensaios clínicos têm demonstrado um excelente perfil de segurança para terapias celulares baseadas no uso de células-tronco adultas multipotentes, entretanto a eficácia da maioria destas terapias seja questionável. Os ensaios clínicos com células-tronco pluripotentes estão apenas começando (dois ensaios até o momento), mas como estas células podem produzir qualquer tipo celular adulto de nosso organismo, há grande expectativa de que substituam as células do órgão/tecido lesado, tornando a Medicina Regenerativa uma realidade. Ainda assim, os desafios não serão pequenos, pois além de produzir os tipos celulares que necessitam ser substituídos é fundamental que as células injetadas possam se integrar no órgão/tecido afetado, sobrevivendo ao ambiente inflamatório presente durante uma lesão aguda, estabelecendo uma comunicação adequada com as células vizinhas, e substituindo o tecido fibroso que se forma em resposta a lesões crônicas.

BIBLIOGRAFIA

- Awe, Jason P., Agustin Vega-Crespo, and James A. Byrne. 2014. "Derivation and Characterization of a Transgene-Free Human Induced Pluripotent Stem Cell Line and Conversion into Defined Clinical-Grade Conditions." *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, no. 93 (November): e52158.
- Baghbaderani, Behnam Ahmadian, Adhikarla Syama, Renuka Sivapatham, Ying Pei, Odity Mukherjee, Thomas Fellner, Xianmin Zeng, and Mahendra S. Rao. 2016. "Detailed Characterization of Human Induced Pluripotent Stem Cells Manufactured for Therapeutic Applications." *Stem Cell Reviews* 12 (4): 394–420.
- Balsam, Leora B., Amy J. Wagers, Julie L. Christensen, Theo Kofidis, Irving L. Weissman, and Robert C. Robbins. 2004. "Haematopoietic Stem Cells Adopt Mature Haematopoietic Fates in Ischaemic Myocardium." *Nature* 428 (6983): 668–73.
- Elseberg, Christiane L., Denise Salzig, and Peter Czermak. 2015. "Bioreactor Expansion of Human Mesenchymal Stem Cells according to GMP Requirements." *Methods in Molecular Biology* 1283: 199–218.
- Ferrari, G., G. Cusella-De Angelis, M. Coletta, E. Paolucci, A. Stornaiuolo, G. Cossu, and F. Mavilio. 1998. "Muscle Regeneration by Bone Marrow-Derived Myogenic Progenitors." *Science* 279 (5356): 1528–30.
- Fidelis-de-Oliveira, P., J. P. S. Werneck-de-Castro, V. Pinho-Ribeiro, B. C. M. Shalom, J. H. Nascimento-Silva, R. H. Costa e Souza, I. S. Cruz, R. R. Rangel, R. C. S. Goldenberg, and A. C. Campos-de-Carvalho. 2012. "Soluble Factors from Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Have Antinecrotic Effect on Cardiomyocytes in Vitro and Improve Cardiac Function in Infarcted Rat Hearts." *Cell Transplantation* 21 (5): 1011–21.
- Jackson, K. A., S. M. Majka, H. Wang, J. Pocius, C. J. Hartley, M. W. Majesky, M. L. Entman, L. H. Michael, K. K. Hirschi, and M. A. Goodell. 2001. "Regeneration of Ischemic Cardiac Muscle and Vascular Endothelium by Adult Stem Cells." *The Journal of Clinical Investigation* 107 (11): 1395–1402.
- Lagasse, E., H. Connors, M. Al-Dhalimy, M. Reitsma, M. Dohse, L. Osborne, X. Wang, M. Finegold, I. L. Weissman, and M. Grompe. 2000. "Purified Hematopoietic Stem Cells Can Differentiate into Hepatocytes in Vivo." *Nature Medicine* 6 (11): 1229–34.
- Lindoso, Rafael S., Vanessa Sandim, Federica Collino, Adriana B. Carvalho, Juliana Dias, Milene R. da Costa, Russolina B. Zingali, and Adalberto Vieyra. 2016. "Proteomics of Cell-Cell Interactions in Health and Disease." *Proteomics* 16 (2): 328–44.
- Mandai, Michiko, Yasuo Kurimoto, and Masayo Takahashi. 2017. "Autologous Induced

Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration.” *The New England Journal of Medicine* 377 (8): 792–93.

Mezey, E. 2000. “Turning Blood into Brain: Cells Bearing Neuronal Antigens Generated in Vivo from Bone Marrow.” *Science* 290 (5497): 1779–82.

Murry, Charles E., Mark H. Soonpaa, Hans Reinecke, Hidehiro Nakajima, Hisako O. Nakajima, Michael Rubart, Kishore B. S. Pasumarthi, et al. 2004. “Haematopoietic Stem Cells Do Not Transdifferentiate into Cardiac Myocytes in Myocardial Infarcts.” *Nature* 428 (6983): 664–68.

Orlic, Donald, Jan Kajstura, Stefano Chimenti, Igor Jakoniuk, Stacie M. Anderson, Baosheng Li, James Pickel, et al. 2001. “Bone Marrow Cells Regenerate Infarcted Myocardium.” *Nature* 410 (6829): 701–5.

Sart, Sébastien, and Spiros N. Agathos. 2016. “Large-Scale Expansion and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells in Microcarrier-Based Stirred Bioreactors.” *Methods in Molecular Biology* 1502: 87–102.

Shi, Yanhong, Haruhisa Inoue, Joseph C. Wu, and Shinya Yamanaka. 2017. “Induced Pluripotent Stem Cell Technology: A Decade of Progress.” *Nature Reviews. Drug Discovery* 16 (2): 115–30.

Sochacki, Jaroslaw, Sylvie Devalle, Marcelo Reis, Leonardo F. Fontenelle, and Stevens Rehen. 2016. “Generation of Urine iPS Cell Line from a Patient with Obsessive-Compulsive Disorder Using a Non-Integrative Method.” *Stem Cell Research* 17 (1): 107–10.

Takahashi, Kazutoshi, Koji Tanabe, Mari Ohnuki, Megumi Narita, Tomoko Ichisaka, Kiichiro Tomoda, and Shinya Yamanaka. 2007. “Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors.” *Cell* 131 (5): 861–72.

Takahashi, Kazutoshi, and Shinya Yamanaka. 2006. “Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors.” *Cell* 126 (4): 663–76.

Wagers, Amy J., Richard I. Sherwood, Julie L. Christensen, and Irving L. Weissman. 2002. “Little Evidence for Developmental Plasticity of Adult Hematopoietic Stem Cells.” *Science* 297 (5590): 2256–59.

Yu, Junying, Maxim A. Vodyanik, Kim Smuga-Otto, Jessica Antosiewicz-Bourget, Jennifer L. Frane, Shulan Tian, Jeff Nie, et al. 2007. “Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells.” *Science* 318 (5858): 1917–20.

“VAMOS FALAR SOBRE ...”

Síndrome congênita por Zika vírus - a doença cardíaca congênita pode ser parte de seu espectro?

Autor:

Monique Barreto Santana MD - Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares

Filiação: Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Hospital Samaritano. Hospital Norte D’or.

Zika vírus (ZIKV) é um flavivírus emergente, pertencente à família Flaviviridae, responsável por um grande surto nas Américas [1], sendo o Brasil um dos territórios mais negativamente afetados. A doença usualmente apresenta-se como uma síndrome febril autolimitada, embora haja dados que estabeleçam associação entre infecção por ZIKV e desfechos adversos na gestação e no concepto (conhecidos como infecção congênita pelo ZIKV). O espectro fenotípico da síndrome congênita por ZIKV permanece predominantemente limitado a anormalidades do sistema nervoso central (ex: microcefalia, atrofia cerebral, ventriculomegalia, microftalmia) e manifestações consistentes com imobilidade fetal (ex: artrogripose) [2].

A ocorrência de outras complicações referentes à exposição intrauterina ao ZIKV persiste incerta. Diante do caráter emergente da doença, Angelidou e colaboradores reportaram um caso de cardiopatia congênita complexa em portador de síndrome da Zika congênita, gerando a hipótese de um componente de cardiopatia entre os possíveis elementos da exposição intrauterina ao ZIKV [3]. Consonante a este relato, a avaliação retrospectiva de

portadores de síndrome de Zika congênita presumida, realizada por Cavalcante e colaboradores, encontrou prevalência aumentada de defeitos cardíacos não complexos em uma coorte de 103 pacientes com síndrome de Zika congênita [4]. Um estudo, publicado por Ourofino e colaboradores, investigou pacientes com exposição antenatal confirmada ao ZIKV, portadores ou não de microcefalia, reportando prevalência aumentada de cardiopatias congênitas não complexas [5]. O projeto de mestrado “Avaliação da prevalência de cardiopatias em crianças com infecção congênita pelo Zika vírus” (CAAE 69892517.3.0000.5272), em curso no Instituto Nacional de Cardiologia, avaliou 16 crianças com síndrome da Zika congênita presumida ou confirmada, com resultado preliminar de 2 cardiopatias congênitas (1 complexa e 1 uma não complexa) em pacientes com diagnóstico provável da síndrome.

Isto posto, perante o cunho emergente e sazonal da doença, há necessidade da realização de novos estudos, para melhor entendimento do acometimento cardiológico, relacionado ao espectro da infecção por Zika vírus. Em função da morbimortalidade e impacto

socioeconômico, relacionados às cardiopatias congênitas, o potencial envolvimento cardíaco, pela exposição intrauterina ao ZIKV, pode demandar avaliação clínica cardiológica minuciosa e sistemática dos portadores da síndrome congênita. A indicação de rastreio ecocardiográfico sistemático precisa de maior embasamento, uma vez que é necessário melhor determinar a frequência e a gravidade das doenças cardíacas congênitas em crianças com microcefalia relacionada à infecção congênita por ZIKV.

Palavras-chave:

Síndrome de zika congênita; Infecção congênita por ZIKV; Cadiopatia congênita; Microcefalia.

REFERÊNCIAS

1. Petersen LR, Jamieson DJ, Honein MA. Zika virus. *N Engl J Med*. 2016; 375:294-5.
2. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martinez-Vega R, Porgo TV, et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barre syndrome: systematic review. *PLoS Med*. 2017; 14(1): e1002203.
3. Is There More to Zika? Complex Cardiac Disease in a Case of Congenital Zika Syndrome. Angelidou A, Michael Z, Hotz A, Friedman K, Emani S, LaRovere K, Christou H. *Neonatology*. 2018;113(2):177-182. doi: 10.1159/000484656. Epub 2017 Dec 16.
4. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. Cavalcanti DD, Alves LV, Furtado GJ, Santos CC, Feitosa FG, Ribeiro MC, Menge P, Lira IM, Alves JG. *PLoS One*. 2017 Apr 20;12(4):e0175065. doi: 10.1371/journal.pone.0175065. eCollection 2017.
5. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus- a cross sectional study. Orofino DHG, Passos SRL, de Oliveira RVC, Farias CVB, Leite MFMP, Pone SM, Pone MVDS, Teixeira Mendes HAR, Moreira MEL, Nielsen-Saines K. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Mar 26;12(3):e0006362. doi: 10.1371/journal.pntd.0006362. eCollection 2018 Mar.

Fatores de Risco para Infecção de Sítio Cirúrgico em Cirurgia Cardíaca Pediátrica: um estudo caso – controle.

Autores:

Arcoverde, Karla Valéria Pacheco Teixeira da Silva. (mestre em enfermagem EEAN - UFRJ)

Camara, Ana Carolina Gurgel (doutora em enfermagem EEAN - UFRJ)

Santoro, Deyse Conceição (pós doutorado enfermagem - USP)

RESUMO

O avanço tecnológico e das técnicas cirúrgicas proporcionou grande incremento na cirurgia cardíaca pediátrica. Apesar disso, a infecção de sítio cirúrgico (ISC) permanece um problema neste grupo. Para auxiliar na formação de um corpo de evidências, que guiem a elaboração de protocolos assistenciais, elaborou-se o presente estudo que teve como objetivo analisar a associação dos fatores de risco ISC em crianças submetidas à cirurgia cardíaca. A população do estudo foi formada por crianças submetidas a cirurgia cardíaca entre janeiro de 2008 e dezembro de 2010, em um hospital especializado em cardiologia. Foram identificados 46 casos de ISC: 41,3% profunda, 32,6% superficial e 26,1% de órgão cavidade. Três variáveis emergiram como fatores independentes associados com ISC: hipertermia no pós-operatório, tempo de

utilização de acesso venoso profundo e idade. Profilaxia com antibióticos e hiperglicemia não foram associados com a ISC, apesar de forte associação ter sido encontrada em estudos realizados em adultos.

Palavras Chave: enfermagem, fatores de risco, infecção de ferida operatória e cirurgia torácica

INTRODUÇÃO

A cirurgia cardíaca pediátrica é uma especialidade relativamente nova, que se delineou no século XX e desde então está em franco desenvolvimento, desafiando constantemente os profissionais envolvidos na assistência a este grupo de crianças. Dentre os desafios vivenciados, o controle das infecções relacionadas à assistência de saúde pode ser considerado um dos mais significativos, pois se relaciona diretamente com o aumento da morbidade e da mortalidade pós-operatória, além de ter forte impacto social.

Ordaz[1] constataram que as crianças que são submetidas à cirurgia cardíaca, para a correção de defeitos cardíacos congênitos, são as que apresentam maior taxa de infecção entre todos os pacientes críticos. Quando o foco da observação se direciona para a infecção de sítio cirúrgico a taxa pode variar entre 2,3% a 8% e está diretamente relacionada ao aumento da morbidade e da mortalidade pós-operatória e à elevação dos custos hospitalares[2,3,4,5].

Os fatores de risco para ISC, em cirurgia cardíaca, em adultos, são bem documentados, no entanto, poucos estudos foram feitos para a detecção destes fatores em crianças e, entre estes, não houve homogeneidade em seus resultados. Assim, não foi possível estabelecer uma relação de causalidade entre esses fatores e a ocorrência da infecção.

Diante do exposto, emergiu a necessidade de realização deste estudo, que tem como objetivo analisar a associação dos fatores de risco com a infecção de sítio cirúrgico em crianças submetidas à cirurgia cardíaca.

MÉTODO

Estudo quantitativo, de natureza epidemiológica, tipo caso-controle, com pareamento pela data de realização da cirurgia. Foi realizado em um hospital referência em cirurgia cardíaca pediátrica no município do Rio de Janeiro.

A amostra final contou com 132 crianças (46 casos e 86 controles) que realizaram cirurgia cardíaca entre os anos de 2008 e 2010. Foram incluídos no grupo "casos" crianças entre 0 e 12 anos, com peso inferior a 45 Kg e diagnóstico de infecção de sítio cirúrgico, confirmado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da instituição. O grupo controle atendeu a estes mesmos critérios de inclusão e exclusão e foi formado por crianças operadas imediatamente antes e após cada caso e que não evoluíram para óbito nos sete primeiros dias de pós-operatório. Foram selecionados dois casos para cada controle.

Os dados, divididos em cinco categorias (identificação, pré-operatório, transoperatório, pós-operatório e características da infecção), foram colhidos dos prontuários das crianças, após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética

em Pesquisa, SOB NÚMERO 0310/31-01-2011.

A análise dos dados ocorreu através da utilização de estatística descritiva, e de estatística inferencial. Foram descritas as frequências e calculadas as médias das características populacionais. A análise bivariada foi baseada nos testes do quadrado de Pearson e do exato de Fischer, para comparação das proporções, e do two sample t-test para comparação de médias. A análise multivariada foi realizada baseada em odds ratios (razão de chance OR), estimados pelo modelo de regressão logística. O nível de significância de 0,05 foi utilizado para demonstrar associação.

RESULTADOS

O grupo estudado permaneceu internado, em média, por 20 dias, com período pré-operatório de sete (7) dias. Foi formado em sua maioria por neonatais e lactentes (51,2%) do sexo masculino (52,3%), com peso normal em relação à idade (53,8%).

Quarenta e seis (46) casos de infecção de sítio cirúrgico foram diagnosticados entre as crianças estudadas. Destas 41,3% (19) foram incisional profunda, 32,6% (15) incisional superficial e 26,1% (12) de órgão cavidade. O microorganismo isolado com maior frequência foi estafilococos aureus, sendo diagnosticados 5 casos resistentes a metilcilina e um caso resistente à vancomicina.

Avaliando separadamente os grupos, de acordo

com a ocorrência ou não de ISC, foi observado no grupo de casos predomínio de crianças mais novas, ainda no período neonatal (41,3%), do sexo masculino (52,2%), com a relação peso x idade normal (56,5%). No grupo chamado controle, foi observado predomínio de crianças pré escolares (47,1%), do sexo masculino (52,3%) com relação peso x idade normal (52,3%).

O diagnóstico mais frequente foi a Comunicação Interventricular (19,7%), seguido da Tetralogia de Fallot (13,6%). Quando estratificamos por grupos, no controle estes permanecem sendo os diagnósticos com maior frequência, já no grupo de casos, temos como diagnóstico, mais frequente, a transposição de grandes vasos da base.

Foram realizados 20 tipos de procedimentos cirúrgicos diferentes, com tempo de cirurgia médio de 180 minutos. Os procedimentos com maior frequência de realização no grupo dos casos foram o switch arterial (17,4%) e o Blalock - Taussig (15,2%) e no grupo dos controles foram a ventriculoseptoplastia (17,3%) e a correção de Tetralogia de Fallot (11,4%). As cirurgias para correção de tronco arterial comum, Rastelli e shunt central só foram realizadas no grupo de casos.

Em relação aos dados pessoais, foi observada associação entre a faixa etária da criança e a ocorrência de infecção. Pode ser observado que crianças no período neonatal têm 13,6 vezes mais chances ter ISC que as escolares.

No que se refere ao período pré-operatório não foi observado associação entre a ocorrência de ISC e o tempo médio de internação pré-operatória, a realização de descolonização

com mupirocina, e a colonização prévia por microorganismos multirresistentes.

Já em relação aos dados do período trans operatório as crianças submetidas a cirurgias com coração aberto apresentaram 2,3 (1,1-4,7) vezes mais chance de evoluir com ISC do que as que realizaram cirurgias com coração fechado. Outro fator identificado foi que crianças que não receberam o esquema de antibiótico profilático realizado adequadamente apresentaram 2,1 (1,0-4,36) vezes mais chance de fazer ISC no pós-operatório do que as que tiveram o esquema administrado corretamente. Não foi observado associação entre a ocorrência de ISC e o tempo cirúrgico ($p = 0,64$).

A análise dos dados, do período pós-operatório, mostraram que a ocorrência de ISC aumenta o tempo de internação hospitalar ($p = 0,03$), que teve média de 8,0 dias no grupo controle e de 18,5 dias no grupo de casos. Além disso, está associada com a ocorrência de hipertermia ($p = 0,008$), que aumenta em 2,96 (1,29-6,74) vezes, a chance da criança evoluir com ISC, e com a manutenção do tórax aberto ($p = 0,009$), que aumenta em 5,82 (1,46-23,1) vezes a chance da infecção ocorrer.

No que se refere à utilização de dispositivos invasivos, a única associação observada foi com o tempo de utilização do acesso venoso profundo, que teve média de utilização de 8,8 dias no grupo de casos e de 4,9 dias no grupo controle.

Na análise multivariada foram determinadas três variáveis que individualmente aumentam a chance da criança desenvolver infecção de sítio cirúrgico: a idade ($p = 0,38$), hipertermia no pós-operatório imediato ($p = 0,019$) e tempo de

utilização de acesso venoso profundo ($p = 0,043$). A hipertermia no pós-operatório aumenta a chance de ocorrência da infecção em 2,91 vezes, seguida da idade que aumenta em 1,99 vezes e do tempo de utilização do acesso venoso profundo que aumenta a chance em 1,08 vezes. Analisando individualmente estes fatores através da curva ROC foi determinado que idade inferior a 143 dias (4 meses e 3 21 dias) e tempo de utilização de acesso venoso profundo superior a 6 dias são fatores que aumentam a chance de desenvolvimento de infecção de sítio cirúrgico.

DISCUSSÃO

A taxa de infecção de sítio cirúrgico, neste estudo, foi de 6,3%, ficando um pouco acima dos 5% do estudo de Metha [5] e significativamente maior que as taxas de 3,4% encontradas por Nathegian, Taylor e Robinson [6], 2,9% de Bem-Ami [7], e 0,3% de Baker et al [3]. O grande diferencial deste trabalho para os demais, que pode ter influenciado a taxa de infecção de sítio cirúrgico, foi a exclusão dos adolescentes.

A razão de chance de ocorrer ISC foi individualmente afetada pela idade, febre no pós-operatório imediato e utilização de acesso venoso profundo. A manutenção do tórax aberto foi fator que influenciou na chance de ocorrência de ISC.

No que diz respeito à idade, sabe-se que 50% dos portadores de cardiopatias congênitas

devem ser operados no primeiro ano de vida [8], e que a tendência atual é a realização dos procedimentos cirúrgicos o mais cedo possível, antes que os sintomas clínicos se iniciem. Somado a isso, quanto mais precocemente forem efetuadas as correções cirúrgicas menores serão as necessidades de internações sequenciadas por complicações da doença [8,9 e 10].

A idade, como fator associado à ISC, é ponto comum nos estudos sobre o tema. Os recém-nascidos são considerados mais suscetíveis à ocorrência de infecções em geral, pois manifestam respostas imunes imaturas. Parte de sua imunidade é fornecida pelas IgG maternas, que atravessam a placenta durante a vida intra uterina, fornecendo proteção que reflete a experiência antigênica da mãe. Outra parte é fornecida de forma passiva, após o nascimento, através do colostro e do leite materno, que são ricos em IgAs, que têm função protetora principalmente dos tratos respiratório e gastrointestinal [11].

Quando a criança permanece hospitalizada é comum ocorrer à interrupção do aleitamento materno. Associando este fator ao estresse da internação, que diminui sua capacidade fagocitária, observamos uma redução na sua já comprometida capacidade de defesa. Somado a isso, o longo tempo cirúrgico dos procedimentos realizados, média de 185 min no grupo com diagnóstico de infecção, são fatores que podem ajudar a explicar sua maior suscetibilidade às infecções de sítio cirúrgico.

No que se refere à presença de febre no pós-operatório imediato como fator de risco para ISC, nenhum outro estudo avaliado

apresentou esta associação. Em adultos também não foi encontrado nenhum trabalho que determinasse a febre como fator de risco para ISC. Assim, apesar da febre ser um sinal clássico de infecção, que não pode ser descartada como hipótese diagnóstica, quando discutimos cirurgia cardíaca não podemos deixar de associar sua presença à resposta inflamatória sistêmica.

Já no que diz respeito à utilização de acesso venoso profundo (AVP), no estudo de Bem-Ami [7], também foi considerado fator de risco independente para a ocorrência de infecção de sítio cirúrgico. Além disso, foi associado a maior chance de desenvolvimento de ISC, sem, no entanto, ser considerado fator de risco independente. [2, 12]. Ponto comum em todos estes estudos é que não foi possível determinar se as crianças adquiriram infecção por estarem utilizando o AVP, ou se permaneceram mais tempo com o dispositivo por estarem com infecção.

Em adultos, foi observado que pacientes que desenvolvem sepse ou bacteremia associada ao AVP tem 5,2 vezes mais chances de desenvolver ISC que os que não desenvolvem. [13] Extrapolar estes dados para realidade pediátrica, nos leva à reflexão de que não é a utilização do cateter, mas sim sua colonização/contaminação que está associada ao desenvolvimento de infecção de sítio cirúrgico.

A manutenção do tórax aberto no período pós-operatório é uma técnica utilizada para prevenir a compressão dos órgãos situados na cavidade torácica no pós-operatório de cirurgias cardíacas. Normalmente é necessária quando ocorre a realização de procedimentos cirúrgicos

complexos em crianças pequenas, quando há grande manipulação do coração e formação de edema importante, ou quando há necessidade de instalação de suporte circulatório. Pode estar associada com maior chance de ISC, por vários motivos que necessitam serem melhores estudados, como maior tempo de exposição dos tecidos internos ao meio ambiente, maior complexidade dos procedimentos realizados ou maior tempo cirúrgico.

O tempo de internação pré-operatória, o tempo de duração da cirurgia, a adequação da profilaxia com antibióticos e a hiperglicemia no período pós-operatório chamaram nossa atenção por não estarem associados à ISC no nosso trabalho, apesar da associação ter sido encontrada em outros estudos.

CONCLUSÃO

Os dados encontrados evidenciaram que idade, febre no período pós-operatório imediato e uso de acesso venoso profundo podem ser considerados individualmente fatores relacionados com a infecção de sítio cirúrgico neste grupo de crianças, e estes, estão diretamente inseridos no contexto da assistência de enfermagem.

Podemos ainda inferir que a prevenção de contaminação em acessos venosos profundos se relaciona diretamente com a prevenção de infecção de sítio cirúrgico. O acesso venoso profundo sabidamente está relacionado com infecções de corrente sanguínea. Diversas medidas para minimizar esta complicação existem e são amplamente difundidas e de responsabilidade direta do enfermeiro.

LIMITAÇÕES

Um fator limitante neste estudo foi a qualidade dos dados extraídos dos prontuários dos pacientes. No nosso caso, foi observado perda de dados devido ao extravio de páginas dos prontuários e devido à qualidade dos registros. No entanto, em nenhuma perda de dados ultrapassou o limite de segurança estabelecido de 10%.

REFERÊNCIAS

- 1 – Bravo Pérez de Ordaz Luis Alberto, Miranda Pérez Yosnaiby, Oliva Pérez Maritza, Lambert Maresma José Manuel, Machado Sigler Omar, Ozores Suárez Javier. Infecciones nosocomiales en un servicio de cirugía cardíaca pediátrica. *Rev Cubana Pediatr.* 2006; 78(2): 1-6.
- 2 – Allpress AL, Rosenthal GL, Goodrich KM, Lupinetti FM, Zerr DM. Risk Factors for Surgical Site Infections after Pediatric Cardiovascular Surgery. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(3): 231-4.
- 3 – Baker GM, O'Brien SM, Welke KF, Jacobs ML, Jacobs JP, Benjamin DK Jr et al. Major Infection After Pediatric Cardiac Surgery: a risk estimation model. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(3): 843-850.
- 4 - Long CB, Shah SS, Lautenbach E, Coffin SE, Tabbutt S, Gaynor JW et al. Postoperative mediastinitis in children: epidemiology, microbiology and risk factors for gram negative pathogens. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24(4): 315–9.
- 5 - Mehta PA, Cunningham CK, Colella CB, Alferis G, Weiner LB. Risk Factors for Sternal Wound and Other Infections in Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(10): 1000–4.
- 6 – Nateghian A, Taylor G, Robinson JL. Risk Factors for Surgical Site Infection following open heart surgery in a Canadian pediatric population. *Am J Infect Control.* 2004; 32(7): 397-401.
- 7 - Ben-Ami E, Levy I, Katz J, Dagan O, Shalit I. Risk Factors for Sternal Wound Infection in Children Undergoing Cardiac Surgery: a case – control study. *J Hosp Infect.* 2008; 70(4): 335 – 340.
- 8 – Pinto Jr VC, Rodrigues LC, Muniz CR. Reflexões sobre a formulação de política de atenção cardiovascular pediátrica no Brasil. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009; 24(1): 73-80.
- 9 - Martins V, De Oliveira MV, Leite T. Razão de chance para diagnósticos de enfermagem em crianças com cardiopatia congênita. *Invest Educ Enferm.* 2007; (25)1: 30-38.
- 10 - Atik E. A visão atual da indicação cirúrgica das cardiopatias congênitas. *Arq. Bras. Cardiol.* 1998; 71(1): 1-2.
- 11 – Viegas D, Vilhena-Moraes R. Neonatologia para o estudante de pediatria e enfermagem pediátrica. São Paulo: Atheneu, 1996.
- 12 - Costello JM, Graham DA, Morrow DF, Morrow J, Potter-Bynoe G, Sandora TJ et al. Risk Factors for Surgical Site Infection after Cardiac Surgery in Children. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(14): 1833-1842.

13 - Le Guillou V, Tivolacci MP, Baste JM, Hubscher C, Bedoit E, Bessou JP et al. Surgical site infection after central venous catheter-related infection in cardiac surgery. Analysis of a cohort of 7557 patients. J Hosp Infect. 2011; 79(3): 236 – 241.



Referência do Ministério da Saúde no tratamento de alta complexidade em doenças cardíacas, o Instituto Nacional de Cardiologia (INC) atua há mais de 40 anos com destaque em procedimentos hemodinâmicos, cirurgias cardíacas de alta complexidade, incluindo as neonatais.

Atualmente é o único hospital público que realiza transplantes cardíacos em adultos e crianças no Estado do Rio de Janeiro e é o segundo centro que mais realiza cirurgias de cardiopatias congênitas no Brasil.

Formador de profissionais para a rede de saúde, o INC possui Programas de Residência Médica, Enfermagem e Farmácia de excelência, além de cursos de pós-graduação que abrangem diversas áreas de atuação cardiovascular, como Hemodinâmica, Ecocardiografia e Perfusão em Cirurgia Cardíaca. Conta ainda com mestrado multiprofissional em Ciências Cardiovasculares e Avaliação de Tecnologia em Saúde.

No campo da pesquisa, foi escolhido pelo Ministério da Saúde como coordenador do maior estudo multicêntrico já realizado no país na área de terapias celulares em cardiopatas e desenvolve pesquisas clínicas em diversas áreas de diagnóstico e tratamento em cardiologia.

Coordenação de Ensino - Instituto Nacional de Cardiologia
Rua das Laranjeiras, 374 - 5º andar - CEP: 22.240.002 - Rio de Janeiro
secretaria@mestradoinc.com.br
www.mestradoinc.com.br
(21) 3037-2288