

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA
CAMPUS DE BOTUCATU

FÁBIO PAPA TANIGUCHI

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA PELA HEMODILUIÇÃO
ACENTUADA NA REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO COM
CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Bases Gerais da Cirurgia, da Faculdade de
Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para a
obtenção do título de Doutor em Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. *Antonio Sérgio Martins*

Botucatu

2006

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Taniguchi, Fábio Papa.

Insuficiência renal aguda pela hemodiluição acentuada na circulação extracorpórea / Fábio Papa Taniguchi. – Botucatu : [s.n.], 2006.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2006.

Orientador: Antonio Sérgio Martins

Assunto CAPES: 40102041

1. Cirurgia cardiovascular
2. Sangue - Circulação extracorpórea
3. Hemodiluição

CDD 617.412

Palavras chave: Hemodiluição; Insuficiência renal; Revascularização do miocárdio

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

Marcel Proust (1871-1922)

Ao meu pai

*Honestidade, perseverança, dedicação e trabalho aprendi
com você.*

*Sucesso é seu sinônimo. Pensar seu conselho mais
valioso.*

*À minha mãe
Pela inestimável orientação, dedicação e amor.*

*À Patrícia
Que tem participado com muita atenção e paciência de
minha vida,
Pelos valiosos conselhos,
Sem descanso companheira.*

*Ao meu irmão
Pelo incansável apoio.*

Ao Prof. Dr. Antônio Sérgio Martins que há anos com competência, sabedoria, ética e muito exemplo proporciona-me orientação direta e segura.

A realização desta pesquisa não foi resultado do esforço de apenas algumas pessoas. Todos que, de alguma forma, participaram de minha vida em sua realização foram importantes. Meu reconhecimento e gratidão a todos vocês.

Ao Dr. Ademar de Souza Rosa que tantas vezes supriu minha ausência no Hospital de Base de Bauru para que pudesse realizar este trabalho.

Aos colegas Dr. Júlio César Vidotto e Dr. Jean Pierre Nogueira que juntos com o Dr. Ademar proporcionaram cuidados com excelência aos pacientes.

Ao Dr. Enoch Brandão de Souza Meira que sempre me estimulou e apoiou. Agradeço pelo incentivo, sugestões e amizade.

Ao Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin pela inestimável amizade e sincera crítica na análise e interpretação dos dados.

Ao Dr. Ariosto Arthur pelos valiosos conselhos, disposição ao trabalho e otimização dos resultados cirúrgicos.

Aos colegas do Departamento de Anestesiologia do Hospital de Base de Bauru pela cooperação inestimável.

À Sra. Maristela Petenuci Ferrari do Cômite de Ética da Faculdade de Odontologia de Bauru pela incansável disposição no auxílio da elaboração deste trabalho.

À Equipe da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina pela sempre disposição para trabalho, em especial à Lilian Cristina Nadal Bianchi Nunes e Regina Célia Spadin, que superaram obstáculos para me ajudar.

À Cláudia Marques de Oliveira pela inestimável ajuda na revisão e elaboração deste trabalho.

Trabalho realizado no Hospital de
Base da 7º Região Administrativa,
em Bauru, São Paulo

SUMÁRIO

Dedicatória.....	iv
Agradecimento Especial.....	vii
Agradecimentos.....	ix
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas.....	xvi
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	xvii
Resumo.....	xix
I. ARTIGO DE REVISÃO.....	1
1. Introdução.....	6
2. Importância do problema.....	6
3. Avaliação da função renal.....	6
4. Fatores de risco.....	9
4.1 Fatores genéticos.....	9
4.2 Fatores de risco pré-operatórios.....	9
5. Circulação extracorpórea.....	10
5.1 Hipotermia.....	11
5.2 pH intra-operatório.....	12
5.3 Circuitos de CEC revestidos com heparina.....	12
5.4 Hipotensão.....	12
5.5 Fluxo pulsátil ou não pulsátil.....	14
5.6 Bomba de roletes e bomba centrífuga.....	14
5.7 Revascularização do miocárdio sem CEC.....	15
5.8 Hemodiluição.....	16

6. Conclusão.....	22
7. Referências Bibliográficas.....	23
II. MANUSCRITO 1 - “Insuficiência renal aguda pela hemodiluição acentuada na revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea”...	43
III. MANUSCRITO 2 – “ Safe lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass and kidney dysfunction after coronary artery grafting”.....	65
IV. ANEXOS.....	87
1 - Aprovação do Comitê de Ética.....	88
2 - Instruções para autores do Jornal Brasileiro de Nefrologia.....	89
3 - Instruções para autores do European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	103

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1.** Distribuição do menor hematócrito durante a CEC de acordo com o sexo..... 57
- FIGURA 2.** Evolução da creatinina sérica de acordo com o dia da cirurgia... .. 58

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1.** Variáveis demográficas, pré-operatórias e intra-operatórias por grupos de menor hematócrito durante a CEC.....55
- TABELA 2.** Resultados da regressão linear multivariada para diferença da creatinina sérica..... 56

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

% Δ Cr:	porcentagem de variação da creatinina sérica
μ g/kg/h:	microgramas por quilo por hora
μ g/kg:	microgramas por quilo
APO E:	apolipoproteína E
bpm:	batimentos por minuto
CEC:	circulação extracorpórea
cols.:	colaboradores
Cr1PO:	creatinina sérica no 1º dia de pós-operatório
Cr2PO:	creatinina sérica no 2º dia de pós-operatório
Cr5PO:	creatinina sérica no 5º dia de pós-operatório
CrPós:	pico da creatinina sérica pós-operatória
CrPré:	creatinina sérica pré-operatória
DM:	<i>diabete mellitus</i>
DO ₂ :	taxa de oferta de oxigênio
DVP:	doença vascular periférica
FEVE:	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FNP:	fluxo não pulsátil
FP:	fluxo pulsátil
g/dl:	gramas por decilitro
GEDCNI:	Grupo de Estudos de Doenças Cardiovasculares do Noroeste da Nova Inglaterra
GST:	glutathione-s-transferase
HAS:	hipertensão arterial sistêmica
Ht:	hematócrito
IAM:	infarto agudo do miocárdio
IRA:	insuficiência renal aguda
kg:	quilograma
L/min/m ² :	litros por minuto por metro quadrado
L:	litro
m ² :	metro quadrado
MA:	microalbumina
mg/dl:	miligrama por decilitro
mg/kg:	miligrama por quilo
mg:	miligrama
min:	minuto
ml:	mililitro
ml/h:	mililitro por hora
ml/min:	mililitro por minuto
mm:	milímetro
mmHg:	milímetro de mercúrio
MNHT:	menor nível de hematócrito

NAG:	n-acetil- β -glucosaminidase
NEP:	neuro endopeptidase
°C:	graus Celsius
p:	nível de significância
PAM:	pressão arterial média
pH:	potencial de hidrogênio iônico
PO:	pós-operatório
RBP:	proteína ligadora do retinol
RM:	revascularização do miocárdio
RR:	risco relativo
s:	segundo
SC:	superfície corpórea
TFG:	taxa de filtração glomerular
U:	unidade
UI:	unidade internacional

RESUMO

OBJETIVO

A insuficiência renal aguda (IRA) é complicação freqüente no pós-operatório de cirurgia cardiovascular. Apresenta incidência de 7 a 31%. O menor hematócito (MNHT) durante a circulação extracorpórea foi identificado como fator de risco para disfunção renal em cirurgia cardíaca. O objetivo deste estudo é determinar se diferentes níveis de MNHT durante a CEC são relacionados à disfunção renal no pós-operatório de cirurgia cardiovascular.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo, observacional realizado em pacientes adultos consecutivos submetidos a revascularização do miocárdio. A função renal pré-operatório foi determinada pela creatinina sérica pré-operatória (CrPré). A creatinina pico pós-operatória (CrPós) foi determinada como sendo o maior valor de creatinina sérica no pós-operatório. A diferença em percentual da creatinina (% Δ Cr) foi definida como a diferença da CrPré e CrPós representada em porcentagem da CrPré. O MNHT durante a CEC foi definido como o menor valor de hematócrito durante a CEC. Os pacientes foram divididos em grupos de MNHT durante a CEC. Os grupos determinados foram: 1-menor que 23%, 2- entre 23,1 a 28% e 3-maior que 28,1%.

RESULTADOS

O MNHT durante a CEC foi $26,62 \pm 4,15\%$, o tempo de CEC foi $74,71 \pm 24,90$ min, a CrPré foi $1,23 \pm 0,37$ mg/dl e a CrPost foi $1,52 \pm 0,47$ mg/dl. No grupo MNHT < 23% houve diferença entre Cr1PO versus Cr5PO ($p=0,0006$) e no grupo MNHT 23,1 – 28% houve diferença entre CrPre e Cr1PO ($p=0,047$). Não houve diferença nos grupos para CrPré e Cr5PO ($p>0,05$). A regressão

linear simples demonstrou que os determinantes de aumento da $\% \Delta Cr$ foram idade, superfície corpórea e creatinina sérica pré-operatória.

CONCLUSÃO

O MNHT durante a CEC não foi fator de risco para disfunção renal no pós-operatório de cirurgia cardiovascular.

ARTIGO DE REVISÃO

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA
CARDIOVASCULAR
ACUTE RENAL FAILURE FOLLOWING CARDIOVASCULAR SURGERY

Fábio P. Taniguchi

Aluno de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu

Antônio S.Martins

Professor da Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Disciplina de Cirurgia Cardiovascular

Faculdade de Medicina de Botucatu

Universidade Estadual Paulista

Endereço para correspondência

Fábio P. Taniguchi

Rua Itapeva 202, conj 91

São Paulo – SP

01332-000

Trabalho realizado como tese acadêmica na Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade
Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo

RESUMO

A insuficiência renal aguda (IRA) no pós-operatório de cirurgia cardiovascular é causa de maior morbidade e mortalidade. A disfunção renal caracterizada pelo aumento da creatinina sérica determina maior número de complicações operatórias e diminuição da sobrevida. Fatores de risco genéticos e no pré-operatório foram determinados, contudo, a influência dos fatores de risco intra-operatórios, a circulação extracorpórea e suas variáveis também devem ser considerados. A cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea tem sido utilizada para diminuir a morbidade.

A hemodiluição durante a CEC tem sido relacionada ao aumento da IRA no pós-operatório de cirurgia cardiovascular. O ateroembolismo, a isquemia-reperfusão e a resposta inflamatória são mecanismos envolvidos na lesão renal em cirurgia cardiovascular.

Os fatores relacionados à circulação extracorpórea devem ser monitorados no intra-operatório para a diminuir o risco de IRA em cirurgia cardiovascular.

O objetivo desta revisão é avaliar os diferentes fatores de risco, com ênfase naqueles relacionados à circulação extracorpórea e à hemodiluição.

PALAVRAS-CHAVE: hemodiluição, insuficiência renal, revascularização do miocárdio.

ABSTRACT

Acute renal failure after cardiovascular surgery is a risk factor for morbidity and mortality. Increase in serum creatinine is related to kidney dysfunction which determines augmentation of postoperative complications and affects long term-survival. Genetic and pre-operative risk factors have been identified, however, cardiopulmonary bypass and its variables might be considered. Myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass is being used to attenuates morbidity.

Hemodilution during cardiopulmonary bypass has been related in the increase of acute renal failure following cardiopulmonary bypass. Although a diversity of mechanisms

exist by which the kidneys may be damaged during cardiac surgery, atheroembolism, ischemia-reperfusion, and inflammation are believed to be primary contributors to perioperative renal insult.

Variables related to cardiopulmonary bypass are easily monitored in the operating room and might be treated to attenuate kidney dysfunction.

The objective of this revision is to evaluate risk factors, specially those related to cardiopulmonary bypass and hemodilution.

KEY WORDS: hemodilution, kidney dysfunction, coronary artery bypass.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) no pós-operatório de cirurgia cardiovascular é complicação grave que aumenta a morbi-mortalidade. Apesar das alterações significativas nas condutas intra e pós-operatórias e o incremento da tecnologia na circulação extracorpórea (CEC), a IRA continua apresentando alta incidência¹⁻⁶. O desenvolvimento de IRA após a cirurgia cardíaca é complexo e multifatorial^{4,7}. A doença renal oculta, conseqüente à aterosclerose, ao diabetes e à hipertensão arterial sistêmica, pode ser agravada no pós-operatório pelo baixo débito cardíaco e pela hipotensão arterial⁸⁻¹⁰. Além disso, durante a cirurgia, a hipoperfusão^{11,12} e o ateroembolismo^{13,14} são causas de isquemia renal. A otimização pré-operatória da função renal, da perfusão tecidual durante a circulação extracorpórea e do balanço volêmico¹⁵ é utilizada freqüentemente, na tentativa de prevenir a IRA.

O objetivo desta revisão é avaliar a importância da IRA como complicação da cirurgia cardiovascular e discutir seus fatores de risco.

2. IMPORTÂNCIA DO PROBLEMA

A IRA apresenta incidência relatada de 7 a 31%^{3,16-19}. Os pacientes que evoluem com IRA apresentam maior permanência na terapia intensiva e no hospital¹⁹. Diálise é necessária em 1 a 5%, com mortalidade de até 88%¹. Os custos hospitalares são significativamente aumentados²⁰.

3. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

A creatinina plasmática é freqüentemente utilizada como marcador de lesão renal no pré e no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Contudo, nas disfunções renais leve e moderada, a creatinina sérica é de pouca sensibilidade, pois fatores não relacionados aos rins podem interferir no resultado^{21,22}.

Antunes e cols. relatam que a frequência de IRA é tanto maior quanto maior a creatinina sérica basal. Assim, quando os níveis da creatinina são estratificados em menor que 1,3mg/dl de 1,3 a 1,6mg/dl e maior que 1,6mg/dl foi observado que o aumento da IRA foi de 5,5 a 14 vezes, respectivamente, em relação ao grupo creatinina menor que 1,3mg/dl²³.

O impacto da diferença de 0,1mg/dl de creatinina sérica em 48 horas de pós-operatório, na mortalidade, foi avaliado por Lassnigg e cols. O menor risco de morte ocorreu nos pacientes que apresentaram cerca de 20% de redução da creatinina sérica em relação ao pré-operatório. A mortalidade, em 30 dias, quando a observada redução da creatinina em -0,1 a -0,3mg/dl foi 2,1%. O aumento da creatinina entre 0 a 0,5mg/dl representou acréscimo em 3 vezes na mortalidade. Entretanto, o aumento em mais que 0,5mg/dl foi associado ao risco 18 vezes maior no aumento da mortalidade⁵.

A sobrevida tardia pode ser estratificada a partir da creatinina sérica basal. A análise da curva de sobrevivência para dois grupos (menor e maior que 1,47mg/dl) demonstra, no período de 30 dias, que a respectiva probabilidade de sobrevida é 98% e 93%, enquanto que no período de 3 anos a probabilidade é 93% e 81% ($p=0,0004$)²⁴.

O clearance de creatinina é um marcador da filtração renal relacionado à taxa de filtração glomerular(TFG). É um marcador sensível, relacionado à morbidade e mortalidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca^{25,26}. Spinler e cols. determinaram a validação da acurácia da fórmula de Cockcroft - Gault em pacientes portadores de doença cardiovascular²⁷.

Wang e cols. estudaram as vantagens da determinação do clearance de creatinina em comparação com a creatinina plasmática em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (RM). Foram estudados 6364 pacientes, retrospectivamente, que

apresentaram incidência de diálise de 1,8% e mortalidade de 3,8%. 4603 pacientes apresentavam função renal normal sendo, neste grupo, diálise necessária em 0,8% com mortalidade de 2,2%. Quando os pacientes foram estratificados pelo clearance de creatinina, constituíram os seguintes grupos: 1-) menor que 45 ml/min , 2-) de 46 a 60 ml/min, 3-) 61 a 70 ml/min , 4-) 71 a 80 ml/min e 5-) maior que 80 ml/min. As taxas de diálise foram respectivamente 6,8%, 2,4%, 1,4%, 1,0% e 0,2% com mortalidade de 10,7%, 4,6%, 3,6%, 2,3% e 1,1%. Wang e cols. demonstraram que a diminuição de 10 ml/min no clearance de creatinina foi associada a diálise em 1,59 vez e a mortalidade em 1,12 vez. Em relação ao aumento da creatinina plasmática, o incremento de 0,2mg/dl aumentou a incidência de diálise em 1,02 vez e de mortalidade em 1,08 vez²⁸.

Cooper e cols. estudaram, em 483914 pacientes da base de dados da Sociedade de Cirurgiões Torácicos da América do Norte, a TFG no pré-operatório e a mortalidade em cirurgia cardíaca. Foi observado que a mortalidade aumentou inversamente com a diminuição da TFG , isto é, de 1,3%, quando a função renal era normal, para 9,3% na disfunção renal grave²⁹.

Marcadores sensíveis detectados em amostras de urina possibilitam determinar alterações da função renal precocemente. Enzimas como a neuro-endopeptidase (NEP), a n-acetil- β -galactominidase (NAG) e α -glutathiona-s-transferase (GST) estão presentes no túbulo proximal, enquanto que o isômero na forma π -GST é encontrado no túbulo distal. A proteína ligadora do retinol (RBP) e a microalbumina (MA) avaliam a função glomerular, detectando alterações anteriores àquelas possibilitadas pela creatinina plasmática. Tang e cols. analisaram o comportamento da RBP e MA em relação à creatinina plasmática. Não houve alteração para a creatinina sérica, porém foi descrito

aumento do RBP e MA no 1ºPO, que se manteve até o 4ºPO, em pacientes submetidos a RM, a despeito de evolução clínica sem intercorrências³⁰. A NEP também foi avaliada em cirurgia cardíaca. Apresenta alteração em relação ao pré-operatório com 3 horas pós-CEC. A NEP manteve-se alterada com até 4 dias de pós-operatório sem que a evolução clínica fosse comprometida nos pacientes³¹.

Em pacientes acima de 70 anos, o NAG, a microglobulina e a GST ao final da cirurgia com CEC, apresentam aumento significativo, apesar de não ocorrer alteração no clearance de creatinina³².

4. FATORES DE RISCO PARA IRA

4.1 Fatores genéticos

A relação entre polimorfismos da apolipoproteína E (ApoE) e a aterosclerose é conhecida³³. A variação do alelo $\epsilon 4$ da Apo E está relacionada à progressão acelerada da aterosclerose. Contudo, demonstrou-se efeito renal protetor do alelo $\epsilon 4$, com menor aumento da creatinina sérica no pós-operatório de cirurgia cardíaca^{34,35}.

4.2 Fatores de risco pré-operatórios

Na análise de 42773 pacientes, Chertow e cols. observaram que idade, tipo de cirurgia cardíaca (RM ou valvar), clearance de creatinina prévio, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial, cirurgia cardíaca prévia, doença pulmonar obstrutiva crônica e necessidade de balão intra-aórtico são fatores de risco para IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca⁷.

Stallwood e cols. estudaram os fatores de risco para IRA após a cirurgia de RM. Em estudo prospectivo envolvendo 2199 pacientes, a incidência de IRA foi 2,4%. Os fatores de risco para IRA foram aumento da creatinina pré-operatória, diabetes, cirurgia

de emergência, idade, CEC, índice de massa corpórea e presença de doença vascular periférica³⁶.

A incidência de IRA dialítica e não dialítica no pós-operatório de RM foi avaliada por Conlon e cols. que observaram que os fatores de risco para IRA não dialítica foram: idade, creatinina pré-operatória aumentada, CEC, sopro carotídeo, diabetes, FEVE diminuída e peso. Fatores de risco para IRA dialítica foram creatinina pré-operatória aumentada, CEC, sopro carotídeo e diabetes. A creatinina sérica pré-operatória no grupo que desenvolveu IRA foi $1,16 \pm 0,5$ mg/dl. Já no grupo que necessitou diálise, a creatinina sérica foi $2,5 \pm 1,9$ mg/dl. A incidência de IRA foi 8% e, de IRA com diálise, 0,7%. A mortalidade foi 28% nos pacientes com IRA dialítica e 14% naqueles que não necessitaram de diálise¹⁶. A necessidade de drogas vasoativas, a presença de balão intra-aórtico, transfusões de concentrados de hemácias e tempo de ventilação prolongada no pós-operatório são fatores de risco para IRA com necessidade de diálise³⁷.

Dávila-Román e cols. observaram que a aterosclerose na aorta ascendente também é fator de risco para o desenvolvimento de IRA. Antes da inserção da cânula arterial na aorta ascendente, foi realizado estudo por ultra-som epiaórtico que diagnosticou aterosclerose na aorta pelo aumento da espessura da íntima maior que 5 mm ou presença de calcificação ou placas ulceradas. A presença de aterosclerose na aorta ascendente aumentou o risco de IRA em 3 vezes¹³.

5. CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

A circulação extracorpórea introduzida por John Gibbon Jr., em 1953, é vital em cirurgia cardíaca³⁸. O desenvolvimento tecnológico proporcionou benefícios significativos com menores taxas de complicações³⁹.

Porém, a CEC desencadeia importante reação inflamatória sistêmica com acúmulo de fluido intersticial, leucocitose e disfunção orgânica^{40,41}. Hemoglobina livre no plasma, elastase, endotelina, radicais livres incluindo superóxidos, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxilas são gerados durante a CEC com agressão às membranas das células tubulares renais^{37,42}. Variáveis intrínsecas da circulação extracorpórea como a hipotermia, o pH-intra-operatório, tubos e drenos, hipotensão, tipo de fluxo arterial e a hemodiluição são fatores de risco para IRA em cirurgia cardiovascular.

5.1 Hipotermia

A hipotermia durante a CEC proporciona redução do metabolismo, diminuição da isquemia e proteção de órgãos¹¹.

Swaminathan e cols. determinaram que, em pacientes com função renal normal, a hipotermia moderada (28 a 30°C) não determina proteção renal em relação à normotermia (35,5 a 36,5°C) durante a CEC com fluxos arteriais de 2 a 2,4L/min/m². Pacientes que apresentam disfunção renal moderada também não apresentaram diferença quanto à temperatura em CEC para disfunção renal no pós-operatório⁴³.

A influência da temperatura também foi avaliada por Reagraui e cols. em grupos com temperaturas de 28, 30 e 37°C, não observando diferença entre os grupos para o clearance de creatinina no pós-operatório⁴². Ip-Yam e cols. observaram que temperaturas de 28 e 37°C durante a CEC não apresentam diferenças para o clearance de creatinina no pós-operatório, a excreção de sódio, o NAG e a microalbuminúria⁴⁴.

5.2 pH intra-operatório

Michielon e cols. demonstraram que a utilização do método α -stat produz aumento da débito urinário durante o intra-operatório. Contudo, não observaram diferença quanto à excreção urinária de sódio e à incidência de IRA⁴⁵. Tuppurainen e cols. não observaram

diferença no clearance de inulina entre α ou pH-stat durante a CEC⁴⁶. Murkin e cols. em análise de 316 pacientes submetidos a RM, não observaram diferença de débito urinário entre os grupos⁴⁷. Pacientes submetidos a CEC pulsátil e não pulsátil divididos em grupos com α ou pH-stat foram estudados por Badner e cols., que na análise de excreção de sódio, potássio e disfunção renal, não demonstraram que algum dos métodos fosse superior⁴⁸.

5.3 Circuitos de circulação extracorpórea revestidos com heparina

Os circuitos de CEC revestidos com heparina apresentam potencial de reduzir as cascatas biológicas e desencadear menor agressão pós-perfusão^{49,50}. Videm e cols. observaram que pacientes submetidos a RM com circuito revestido com heparina apresentavam incidência de IRA de 9%, enquanto que no grupo convencional a incidência de IRA foi 5%⁵¹. Ovrum e cols. estudaram os efeitos de dois circuitos de CEC revestidos com heparina, a Carmeda BioActive Surface® (Medtronic Inc., Anaheim, EUA) e o Duraflo II® (Baxter; Irvine, EUA) e não observaram diferença na evolução da creatinina sérica entre os grupos no pós-operatório⁵².

5.4 Hipotensão

A hipotensão durante a CEC pode resultar em hipoperfusão renal, redistribuição de fluxo e disfunção renal pós-operatória. Urzua e cols., em pacientes com função renal normal, em hipotermia moderada e fluxo arterial de 2,2 L/min/m², observaram que a pressão arterial média (PAM) durante a CEC quando mantida acima de 70mmHg está relacionada ao aumento do clearance de creatinina intra-operatório (157,6±79,5ml/min *versus* 88,7±39,7ml/min; p=0,0017). Entretanto, após uma semana de pós-operatório não foi observada diferença entre os grupos (100,5±37,9 *versus* 101,9±18,4 ml/min)⁵³.

A utilização de drogas vasoativas para manter a pressão arterial média (PAM) entre 80 e 100mmHg foi comparada à PAM de 50 a 60 mmHg, durante hipotermia moderada, com fluxo arterial de até 2,4L/min/m². A disfunção renal não foi diferente entre os grupos, respectivamente, com frequências de 8,3 e 5,3%⁵⁴. Valentine e cols. analisaram o fluxo arterial fixo de 2,4L/min/m² *versus* o fluxo arterial conduzido para manutenção da saturação venosa de oxigênio entre 75 e 80% e PAM entre 50 e 80 mmHg. A diminuição de disfunção renal no pós-operatório não foi observada⁵⁵.

Koning e cols. observaram relação entre fluxo arterial baixo durante a CEC e aumento da creatinina sérica no pós-operatório⁵⁶. Yeboah e cols. relatam a diminuição de disfunção renal quando a PAM foi mantida acima de 80 mmHg⁵⁷. Bhat e cols. não observaram a associação entre fluxo arterial e disfunção renal⁵⁸.

Anderson e cols., em pacientes com hipotermia moderada e fluxo arterial que variou de 1,45 a 2,2 L/min/m², observaram que o fluxo sanguíneo renal se correlaciona com o fluxo arterial da CEC e não com a pressão arterial média¹².

Swaminatham e cols., também em hipotermia moderada e fluxo arterial de 2 a 2,4 L/min/m² não observaram que hipotensão arterial durante a CEC fosse um fator de risco para disfunção renal pós-operatória⁴³.

5.5 Fluxo pulsátil ou não pulsátil

A utilização de fluxo não pulsátil (FNP) tem sido relacionada ao aumento da morbidade em cirurgia cardíaca, em especial às disfunções renal e pulmonar.

Kim e cols., em estudo experimental em porcos, observou que em até 1 hora de CEC não ocorreu alteração da creatinina pelo fluxo pulsátil (FP) ou FNP⁵⁹. Clinicamente, Louagiaie e cols. avaliaram a importância dos FP ou FNP e as alterações renais. A PAM e a resistência vascular periférica foram similares. Contudo a presença de hipotensão foi mais frequente no grupo com FP (20% *versus* 6%; p<0,05). O débito urinário foi

menor no grupo FP (261±25ml/h versus 341±26 ml/h; p=0,028) e o clearance de creatinina não apresentou diferença estatística entre os grupos (grupo FP 96,4±10,3 ml/h e grupo FNP 92,6±7,0ml/h; p>0,05)⁶⁰.

Pacientes com clearance de creatinina menor que 30ml/min foram estudados por Matsuda e cols. que observaram diminuição do clearance de creatinina no pós-operatório no grupo FNP (de 26,5±4,7ml/min para 15,3±9,3ml/min)⁶¹.

Recentemente, Weerasinghe e cols., em estudo com 2041 pacientes, observaram que o FNP aumentou o risco de IRA dialítica (RR=1,78; p=0,015)⁶².

5.6 Bomba de roletes e bomba centrífuga

As bombas centrífugas (Biopump®) têm sido utilizadas por reduzir a hemólise, os efeitos da cascata de coagulação e por apresentarem maior biocompatibilidade⁶³. Contudo, existe pouca informação em relação à disfunção renal⁶⁴. Klein e cols., em estudo prospectivo com 1000 pacientes, não observaram diferença entre bombas de roletes e centrífuga para a incidência de IRA com necessidade de hemodiálise⁶⁵.

5.7 Revascularização do miocárdio sem CEC

A cirurgia de RM sem CEC apresenta como vantagens a manutenção do fluxo pulsátil fisiológico e a ausência do circuito de tubos e membranas utilizadas na CEC. As alterações hemodinâmicas decorrentes da cirurgia sem CEC devem ser consideradas, pois a hipoperfusão renal, mesmo que transitória, pode ocorrer.

Ascione e cols. estudaram pacientes submetidos a RM com e sem CEC quanto à evolução da função renal, através do clearance de creatinina e da dosagem de NAG. Os pacientes com CEC foram submetidos à hipotermia leve, com fluxo arterial de 2,4L/min/m². O clearance de creatinina basal nos grupos foi 88,4±27,3ml/min (sem

CEC) e $92,5 \pm 24,5$ ml/min (com CEC). Nas primeiras 24 e 48 horas de pós-operatório, o clearance de creatinina foi menor no grupo com CEC. A NAG foi maior no grupo com CEC⁶⁶.

Ascione e cols. também analisaram a influência da CEC na evolução da creatinina no pós-operatório de RM em pacientes com disfunção renal prévia não dialítica. A creatinina sérica foi dosada no pré-operatório e com 1, 12, 36 e 60 horas de pós-operatório. A mortalidade foi 7,9% no grupo com CEC e 5,9% no grupo sem CEC. A incidência de IRA necessitando de diálise foi 15,8% no grupo com CEC e 5,9% no grupo sem CEC ($p=0,06$). Nesse estudo o risco de complicações renais foi de 2,5 vezes maior no grupo com CEC³⁷.

No estudo de Stallwood e cols., quando a RM foi realizada com CEC a incidência de IRA foi 32,6%; de diálise, 2,9%; e mortalidade hospitalar, 20,9%. Os pacientes que foram submetidos a cirurgia sem CEC apresentaram incidência de 1,4% de IRA, com 30% de mortalidade hospitalar³⁶.

Tang e cols. em estudo que excluiu pacientes com doença renal pré-existente, creatinina sérica maior que 1,5mg/dl, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 40%, hipertensão arterial sistêmica crônica ou não controlada, *diabete mellitus*, idade acima de 80 anos, uso de agentes nefrotóxicos de rotina, angina instável e uso pré-operatório de drogas endovenosas, não observaram aumento da creatinina plasmática em pacientes operados com CEC e sem CEC, em relação ao valor pré-operatório e nos primeiros 5 dias de PO³⁰.

Asimakopoulos e cols. não observaram diferença para necessidade de diálise em pacientes com CEC e sem CEC (3,7% versus 1,5%; $p=0,06$)⁶⁷, entretanto em uma

recente metanálise a incidência de IRA foi menor em pacientes sem CEC (RR=0,62; p=0,00003)⁶⁸.

5.8 Hemodiluição

O uso de soluções cristalóides para diminuir a necessidade de transfusão sanguínea em cirurgia cardíaca foi introduzido por Panico e Neptune em 1959⁶⁹. Denton Cooley, em 1962, relatou a experiência em 100 casos consecutivos com hemodiluição e observou melhora da função pulmonar, renal e neurológica⁷⁰.

A hemodiluição é habitualmente realizada em cirurgia cardíaca, situação que compreende a circulação extracorpórea e a diminuição do metabolismo induzida pela hipotermia. A hemodiluição possibilita a diminuição da viscosidade sanguínea e a melhora do fluxo sanguíneo regional⁷¹.

A baixa concentração de hemoglobina reduz a oferta de oxigênio aos tecidos, determinando lesão isquêmica. A anemia peri-operatória na presença de doença cardíaca é fator de risco conhecido para aumento da mortalidade⁷².

O baixo hematócrito durante a CEC é utilizado como indicação para infusão sanguínea. Entretanto, sangue é um produto biológico complexo que desencadeia resposta inflamatória sistêmica e imunossupressão não específica⁷³⁻⁷⁶. A afinidade por oxigênio e a capacidade de transporte em hemácias de sangue armazenado está alterada pela diminuição dos níveis de 2,3 difosfatoglicerato⁷⁷ sendo que a redução na capacidade de transporte de oxigênio é diminuída em até 400%⁷⁸. A deformidade da estrutura das hemácias pode determinar a obstrução da microvasculatura com hipoxemia tecidual local^{75,77,79}.

Zubiate e cols. relataram não ocorrer alterações da função cardíaca com hematócrito de até 15% durante a CEC⁸⁰. Cohn e cols. relataram mortalidade de 6% em uma série de

400 pacientes com hematócrito durante a CEC de até 12%⁸¹. Cosgrove e cols. descreveram mortalidade de 0,2% em pacientes com hematócrito de até 15% na CEC⁸². Hill e cols. em estudo com 2862 pacientes submetidos a RM com hipotermia moderada relatam mortalidade de 1,85% com menor hematócrito durante a CEC de até 10%⁸³.

A utilização de concentrado de hemácias em cirurgia cardíaca tem sido associada a disfunção renal pós-operatória⁸⁴, pneumonia⁸⁵, acidente vascular cerebral⁸⁶, mediastinite⁸⁷ e choque séptico⁸⁸.

Koch e cols., em estudo com 11963 pacientes, observaram que a transfusão sanguínea no pré-operatório de RM aumentou o risco de mortalidade tardia. O risco de morte pela infusão de 2 unidades de concentrado de hemácias foi semelhante ao risco observado para reoperação ou FEVE menor que 35% ou lesão de tronco em artéria coronária esquerda. A infusão de 4 unidades foi semelhante ao risco observado para a presença de doença vascular periférica ou disfunção renal ou história de insuficiência cardíaca congestiva⁸⁹.

Kuduvalli e cols. observaram que a transfusão peri-operatória de concentrado de hemácias se relaciona a maior mortalidade em 30 dias e em 1 ano após a cirurgia de RM. Pacientes que não receberam CH apresentam sobrevida de 99,1% (*versus* 95,7%) em 30 dias e de 97,2% (*versus* 92,7%) em 1 ano da cirurgia⁸⁶.

Engoren e cols. relataram que pacientes que não receberam transfusão sanguínea durante a internação apresentaram maior sobrevida aos 5 anos de acompanhamento (6% *versus* 15%). Quando a transfusão foi realizada no intra-operatório, a mortalidade tardia foi 12%; no pós-operatório, 16%; e quando realizada no intra e no pós-operatório, 24%. A transfusão foi associada a 70% de incremento na mortalidade⁹⁰.

Entretanto, a hemodiluição acentuada durante a cirurgia cardíaca tem sido relacionada ao aumento da mortalidade^{6,84,91-93}.

Fang e cols., em estudo com 2738 pacientes submetidos a RM com hipotermia moderada, observaram que a presença de choque, insuficiência renal, arritmia

ventricular, cirurgia cardíaca prévia, uso de nitroglicerina, insuficiência cardíaca congestiva, doença aortoilíaca e idade avançada eram fatores de risco independentes para mortalidade. Contudo, relataram que quando o menor hematócrito durante a CEC era menor que 14% em pacientes de baixo risco, ou menor que 17% em pacientes de alto risco (aqueles com um ou mais fatores de risco independentes), o risco de mortalidade era aumentado em 2,7 vezes e 2,2 vezes, respectivamente⁹².

Em 2001, o Grupo de Estudos de Doenças Cardiovasculares do Noroeste da Nova Inglaterra (GEDCNI) em análise prospectiva com 6980 pacientes submetidos a RM observaram que a mortalidade foi maior quando a hemodiluição era mais intensa. Defoe e cols. estratificaram os pacientes em cinco grupos, com intervalos dos hematócritos em menor que 19%, entre 19 e 20%, entre 21 e 22%, entre 23 e 24% e acima de 25%. As respectivas frequências de mortalidade foram de 3,9, 3,3, 2,8, 1,5 e 1,6% ($p < 0,001$)⁹¹. Surgenor e cols., também do GEDCNI, observaram que baixo débito cardíaco definido como necessidade de balão intra-aórtico, retorno à CEC ou tratamento com mais de 2 inotrópicos por 48 horas de pós-operatório, foi associado a maior transfusão intra-operatória de concentrado de hemácias. Pacientes com maior número de transfusões foram os mais idosos, mulheres, portadores de menor superfície corpórea, menor hematócrito pré-operatório, além daqueles com diabetes, hipertensão arterial sistêmica, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca congestiva. O risco de baixo débito cardíaco quando o menor hematócrito era menor que 22% foi 11%, o que representou quase o dobro do risco (5,9%) quando o menor hematócrito foi maior que 25%⁹⁴.

Os níveis de hemoglobina pré-operatória como fator de risco para mortalidade na RM foram analisados por Zindrou e cols. que observaram aumento de 5 vezes na

mortalidade quando a hemoglobina pré-operatória foi menor que 10g/dl⁹⁵. Em pacientes submetidos à cirurgia valvar, a hemoglobina pré-operatória menor que 12g/dl foi associada à maior mortalidade (23,8% versus 5,7%)⁹⁶.

Hardy e cols. observaram que a baixa concentração de hemoglobina no primeiro pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC aumentou as taxas de complicações. Contudo, a transfusão sanguínea não alterou a frequência de complicações renais e abdominais. A IRA ocorreu em 19,8% dos pacientes, tendo sido observado que quando a hemoglobina estava entre: <6g/dl, 6-6,9g/dl, 7-7,9g/dl, 8-8,9g/dl e maior que 8,9g/dl, a IRA ocorreu respectivamente em 11,4%, 6,36%, 6,04%, 3,87% e 3,54% dos pacientes⁹⁷.

Swaminathan e cols., em pacientes submetidos a RM com hipotermia moderada e fluxo arterial de 2,0 a 2,4 L/min/m² observaram que o menor hematócrito em CEC entre 22 a 24% foi fator de risco para disfunção renal. O aumento da creatinina sérica foi associado a pacientes com maior peso corpóreo. A associação foi observada tanto para variação da creatinina sérica, quanto para maior nível de creatinina sérica e menor clearance de creatinina pós-operatório⁸⁴.

Habib e cols., em estudo com 5000 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com normotermia e fluxo arterial de 2,5 a 3,0 L/min/m², observaram que quando o menor hematócrito em CEC foi menor que 22% a incidência de IRA foi 4 vezes maior⁹⁸. Em publicação posterior, Habib e cols determinaram que a IRA era mais freqüente em pacientes com maior idade, maior superfície corpórea, mulheres, hipertensos, diabéticos, portadores de insuficiência cardíaca, submetidos a reoperações, maior tempo de CEC e anóxia e transfusão sanguínea. Foram avaliados grupos com variação do clearance de creatinina de $-5 \pm 17\%$, $-47 \pm 12\%$ e $-61 \pm 10\%$, com menores valores de hematócrito de $22,2 \pm 4,6\%$, $21,3 \pm 4,8\%$ e $20,6 \pm 4,1\%$. Demonstraram que quando o hematócrito foi menor que 24%, o risco para o desenvolvimento de IRA é maior. Quando o menor hematócrito foi de 20-24% o risco de IRA foi 1,8 vez e quando o menor hematócrito foi menor que 20% o risco de IRA foi 2,45 vezes⁹³.

Karkouti e cols., em pacientes submetidos a cirurgia com hipotermia leve e fluxo arterial de 2,0 a 2,4 L/min/m², observaram que quando o menor hematócrito na CEC era de 21 a 25% houve a menor incidência de IRA, com razão de risco de 2,34 vezes na hemodiluição acentuada (Ht ≤ 21%) e razão de risco de 1,88 vez na hemodiluição discreta (Ht > 25%)⁶. Ranucci e cols. observaram a associação da taxa de oferta de oxigênio (DO₂) com o menor nível de hematócrito em CEC e disfunção renal¹¹.

Apesar do menor nível de hematócrito ser fator de risco para IRA, o mecanismo pelo qual há disfunção renal não está claramente definido.

A baixa concentração de oxigênio no ambiente hipoxêmico da medula renal^{99,100} pode ser agravada pelo baixo hematócrito durante a CEC. O fluxo sanguíneo renal durante a CEC aumenta com a hemodiluição, com aumento no consumo de energia utilizada no transporte tubular^{11,101,102}. A redução da pressão oncótica no plasma resulta em acúmulo de fluido no interstício com diminuição dos capilares e menor oferta de oxigênio aos tecidos⁴⁰. A suscetibilidade do rim à hipoperfusão aumenta a vulnerabilidade da medula renal à hipóxia com lesão celular e falência renal.

A lesão de reperfusão que ocorre após a isquemia renal causa congestão sanguínea na medula externa renal, sendo observada hiperemia na micro e na macroscopia. Mason e cols., em estudo experimental em ratos, observaram que a agregação de hemácias ocorre sem que mecanismos hemostáticos tenham sido demonstrados. O conjunto de hemácias agregadas diminui a perfusão renal causando defeitos funcionais e estruturais, com conseqüente diminuição da função renal¹⁰³.

Hellberg e cols. demonstraram que a agregação de eritrócitos na região medular renal está associada à diminuição do fluxo sanguíneo renal. A duração da isquemia aumenta a intensidade da agregação de eritrócitos. Quando é realizada hemodiluição, um maior período de isquemia é necessário para produzir a mesma extensão de lesão renal em

relação ao hematócrito normal. Ainda, quando o hematócrito é maior, o tempo de isquemia para produzir a mesma extensão de congestão medular é menor^{104,105}.

Durante a cirurgia cardíaca, embolizações são freqüentes durante a CEC. A embolia renal determina áreas de infarto com isquemia renal⁶. Bronden e cols. observaram, em porcos submetidos à CEC, que após a injeção de êmbolos gordurosos marcados com radiação, houve concentração 10 vezes maior nos rins do que no cérebro¹⁴. Microêmbolos de colesterol provenientes da manipulação da aorta ascendente¹³, agregados plaquetários, de hemácias, de proteínas, de lipídeos e ar são fontes de embolia renal durante a CEC¹⁰⁶.

Pelos mecanismos descritos, a hemodiluição moderada pode ser fator de proteção contra a isquemia renal durante a CEC em cirurgia cardíaca.

CONCLUSÃO

Pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular constituem população de risco para o desenvolvimento de IRA no pós-operatório. A circulação extracorpórea e suas variáveis estão relacionadas à disfunção renal. O cirurgião cardiovascular tem a possibilidade de intervir nas diversas variáveis durante a CEC durante o intra-operatório com a intenção de diminuir a disfunção renal no pós-operatório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck Jr. CH, Fischer JE. Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71: 323-33.

2- Hilberman M, Myers BD, Carrie BJ, Derby G, Jamison RL, Stinson EB. Acute renal failure following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 880-8.

3- Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-8.

4- Provenchère S, Plantefève G, Hufnagel G, Vicaut E, de Vaumas C, Lecharny JB, et al. Renal dysfunction after cardiac surgery with normotermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome. *Anesth Analg* 2003; 96: 1258-64.

5- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-1605.

6- Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 391-400.

7- Chertow GM, Lazarus JM, Michael LJ, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878-84.

8- Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(Suppl 5): S11-S17.

9- Hashimoto K, Myamoto H, Suzuki K, Horikoshi S, Matsui M, Arai T, et al. Evidence of organ damage after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 666-73.

10- Boston US, Slater JM, Orszulak TA, Cook DJ. Hierarchy of regional oxygen delivery during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 260-4.

11- Ranucci M, Romitti F, Isgrò G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2213-20.

12- Anderson LG, Bratteby LE, Ekroth R, Hallhagen S, Joachmimsson PO, van der Linden J, et al. Renal function during cardiopulmonary bypass: influence of pump flow and systemic blood pressure. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 597 –602.

13- Dávila-Román VG, Kouchoukos NT, Schechtman KB, Barzilai B. Atherosclerosis of the ascending aorta is a predictor of renal dysfunction after cardiac operations. *J*

Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 111-6.

14- Brondén J, Dencker M, Allers M, Plaza I, Jönsson H. Differential distribution of lipid microemboli after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81 :643-9.

15- Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Turek O, Aksoy N, Karabulut H, et al. Highly positive intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Perfusion* 2004; 19: 85-91.

16- Conlon PJ, Sttaford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158-62.

17- Mazzarela V, Gallucci T, Tozzo C, Elli M, Chiavarelli R, Marino B, et al. Renal function in patients undergoing cardiopulmonary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1625-7.

18- Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Caló M, Salandim V, et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation: prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1489-95.

19- Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors,

adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194-203.

20- Callahan M, Battleman DS, Christos P, Efimba M, Whitelaw G. Economic consequences of renal dysfunction among cardiopulmonary bypass surgery patients: a hospital-based perspective. *Value in Health* 2003; 6: 137-43

21- Duncan L, Heathcote J, Djurdev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1042-6.

22- Sarafidis PA, Bakris GL. Level of kidney function determines cardiovascular fate after coronary bypass graft surgery. *Circulation* 2006; 113: 1046-7.

23- Antunes PE, Prieto D, Oliveira JF, Antunes MJ. Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2004; 25: 597-604.

24- Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, Lipkim GW, Bonser RS, Graham TR, et al. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112(Suppl I):I270-I275.

25- Holzmann MJ, Ahnve S, Hammar N, Jörgensen L, Klerdal K, Pehrsson K, et al. Creatinine clearance and risk of early mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 746-52.

26- Sttaford-Smith M, Phillips-Bute B, Reddan DN, Black J, Newman MF. The association of ϵ -aminocaproic acid with postoperative decrease in creatinine clearance in 1502 coronary bypass patients. *Anesth Analg* 2000; 91: 1085-90.

27- Spinler SA, Nawarkass JJ, Boyce EG, Connors JE, Charland SL, Goldfarb S. Predictive performance of ten equations for estimating creatinine clearance in cardiac patients. *Ann Pharmacotherap* 1998; 32: 1275-83.

28- Wang F, Dupuis JY, Nathan H, Williams K. An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery. *Chest* 2003; 124: 1852-62.

29- Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RH, Bridges CR, Szczech LA, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006; 113: 1063-70.

30- Tang ATM, Knott J, Nanson J, Hsu J, Haw MP, Ohri SK. A prospective randomized study to evaluate the renoprotective action of beating heart coronary surgery in low risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 118-23.

31- Blaikley J, Sutton P, Walter M, Lapsley M, Norden A, Pugsley W, et al. Tubular proteinuria and enzymuria following open heart surgery. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1364-7.

32- Boldt J, Torsten B, Lang J, Kumle B, Isgro F. Kidney-specific proteins in elderly patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2003; 97: 1582-9.

33- Newman MF, Laskowitz DT, White WD, Kirchner JL, Grocott HP, Sttaford-Smith M, et al. Apolipoprotein E polymorphisms and age at first coronary artery bypass graft. *Anesth Analg* 2001; 92: 824-9.

34- Chew ST, Newman MF, While WD, Conlon PJ, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Preliminary report on the association of apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 325-31.

35- MacKensen GB, Swaminathan M, Ti LK, Grocott HP, Philiips-Bute BG, Mathew JP, et al. Preliminary report on the interaction of apolipoprotein E polymorphism with aortic atherosclerosis and acute nephropathy after CABG. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 520-6.

36- Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: Independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 968-72.

37- Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S, Ko C, Ciulli F, Angelini GD. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 2020-5.

38- Gibbon Jr. JH. Development of the artificial heart and lung extracorporeal blood circuit. *JAMA* 1968; 206: 1983-6.

39- Fergusson Jr. TB, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grovel FL. A decade of change-risk profile and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 480-9.

40- Hall T. The pathophysiology of cardiopulmonary bypass: the risks and benefits of hemodilution. *Chest* 1995; 107: 1125-33.

41- Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion* 2001; 16: 353-60.

42- Regragui IA, Izzat MB, Birdi I, Lapsley M, Bryan AJ, Angelini GD. Cardiopulmonary bypass perfusion temperature does not influence perioperative renal function. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 160-4.

43- Swaminatham M, East C, Phillips-Bute B, Newman MF, Reves JG, Smith PK, et al. Report of a substudy on warm versus cold cardiopulmonary bypass: changes in creatinine clearance. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1603-9.

44- Ip-Yam PC, Murphy S, Baines M, Fox MA, Desmonds MJ, Innes PA. Renal function and proteinuria after cardiopulmonary bypass: the effects of temperature and mannitol. *Anesth Analg* 1994; 78: 842-7.

45- Michielon P, Zanardo G, Calò M, Salandin V, Valfrè C, Simini G. Renal effects of pH-stat/alpha strategy during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3(Suppl 1): 57.

46- Tuppurainen T, Settergren G, Stensved P. The effect of pH_a and whole body oxygen uptake on renal function during hypothermic cardiopulmonary bypass in man. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3(Suppl 1): 56.

47- Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 340-8.

48- Badner NH, Murkin JM, Lok P. Differences in pH management and pulsatile/nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass do not influence renal function. *Anesth Analg* 1992; 75: 696-701.

49- Jansen PG, te Velthuis H, Huybregts RA, Paulus R, Bulder ER, van der Spoel HI, et al. Reduced complement activation and improved postoperative performance after cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 829-34.

50- de Vroege R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Stooker W, Huybregts MA, van Barneveld L, et al. The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. *Anesth Analg* 2004; 98: 1586-94.

51- Videm V, Mollnes TE, Fosse E, Mohr B, Bergh K, Hagve TA, et al. Heparin-coated cardiopulmonary bypass equipment. I. Biocompatibility markers and development of complications in a high-risk population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 794-802.

52- Øvrum E, Tangen G, Øystese R, Ringdal MAL, Istad R. Comparison of two heparin-coated extracorporeal circuits with reduced systemic anticoagulation in routine coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 324 -30.

53- Urzua J, Troncoso S, Bugeo C, Canessa R, Munoz H, Lema G, et al. Renal function and cardiopulmonary bypass: effect of perfusion pressure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 299-303.

54- Yao FS, Hartman GS, Thomas SJ, Peterson J, Charlson ME, et al. Does arterial pressure during cardiopulmonary bypass affect renal and pulmonary complications following coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1995; 80(Suppl): SCA 113.

55- Valentine S, Barrowcliffe M, Peacock J. A comparison of effects of fixed and tailored cardiopulmonary bypass flow rates on renal function. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21: 304-8.

56- Koning HM, Koning AJ, Defauw JJ. Optimal perfusion during extra-corporeal circulation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 21: 207-13.

57- Yeboah ED, Petrie A, Pead JL. Acute renal failure and open heart surgery. *Br Med J* 1972; 5797: 415-8.

58- Bhat JG, Gluck MC, Lowenstein J, Baldwin DS. Renal failure after open heart surgery. *Ann Intern Med* 1976; 84: 677-82.

59- Kim HK, Son HS, Fang YH, Park SY, Hwang CM, Sun K. The effects of pulsatile flow upon renal tissue perfusion during cardiopulmonary bypass: a comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow. *Asaio Journal* 2005; 51: 30-6.

60- Louagiae YA, Gonzales M, Collard E, Mayné A, Gruslin A, Jamart J, et al. Does flow character of cardiopulmonary bypass make a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1628-38.

61- Matsuda H, Hirose H, Nakano S, Shirakura R, Ohtani M, Kaneko M, et al. Results of open heart surgery in patients with impaired renal function. *J Cardiovasc Surg* 1986; 27: 595-9.

62- Weerasinghe A, Athanasiou T, Al-Ruzzeh S, Casula R, Tekkis PP, Amrani M, et al. Functional renal outcomes in on-pump and off-pump coronary revascularization: a propensity-based analysis. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1577-83.

63 -Parolari A, Alamanni M, Maliato R, Spirito V, Franzè V, Pompilio G et al. Adult cardiac surgery outcomes: role of the pump type. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 575-82.

64- Asante-Siaw J, Tyrell J, Hoschtitzky A, Dunning J. Does the use of a centrifugal pump offer any additional benefit for patients having open heart surgery? *Interac Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 128-34.

65- Klein M, Dauben HP, Schulte HD, Emmeran G. Centrifugal pumping during routine open heart surgery improves clinical outcome. *Artificial Organs* 1998; 22: 326-36.

66- Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 493-8.

67- Asimakopoulos G, Karagounis AP, Valencia O, Alexander N, Howlander M, Sarsam MA. Renal function after cardiac surgery off-versus on-pump coronary artery bypass: analysis using the Cockcroft-Gault formula for estimating creatinine clearance. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 2024-31.

68- Reston JT, Tregear SJ, Tukelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1510-5.

69- Panico FG, Neptune WB. A mechanism to eliminate donor blood prime from the pump oxygenator. *Surg Forum* 1959; 10: 605-9.

70- Cooley DA, Beall AC, Grondim P. Open-heart operation with disposable oxygenators, 5 per cent dextrose prime, and normothermia. *Surgery* 1962; 52: 713-9.

71- Dittrich S, Schuth A, Aurich J, von Loeper J. Haemodilution improves organ function during normothermic cardiopulmonary bypass: investigations in isolated perfused pig kidneys. *Perfusion* 2000; 15: 225-9.

72- Carson JL, Duff D, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996; 348: 1055-60.

73- Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999; 116: 1233-39.

74- der Linden PV, de Hert SD, Daper A, Trenchant A, Jacobs D, de Boelpaepe CD, et al. A standardized multidisciplinary approach reduces the use of allogeneic blood products in patients undergoing cardiac surgery. *Can J Anesth* 2001; 48: 894-901.

75- van Bommel J, de Korte D, Siegemund M, Trouwborst A, Verhoeven AJ, Ince C, et al. The effect of the transfusion stored RBCs on the intestinal microvascular oxygenation in the rat. *Transfusion* 2001; 41: 1515-23.

76- Vamvaskas E, Blajchman M. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001; 97: 1180-95.

77- Bone RC, Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269: 3024-9.

78- Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. *Transfusion* 2004; 44: 1626-34.

79- Simchon S, Jan KM, Chien S. Influence of reduced cell deformability on regional blood flow. *Am J Physiol* 1987; 253(Suppl2): H898-H903.

80- Zubiato P, Kay JH, Mendez AM, Krohn BGM, Hochman R, Dunne EF. Coronary artery surgery. A new technique with use of little blood, if any. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 68: 263-7.

81- Cohn LH, Fosberg AM, Anderson WP, Collins JJ. The effects of phlebotomy, hemodilution and autologous transfusion on systemic oxygenation and whole blood utilization in open heart surgery. *Chest* 1975; 68: 283-7.

82 -Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, Gill CG, Golding LR, Taylor PC, et al. Determinants of blood utilization during myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 380-4.

83 -Hill SE, Wermeskerken GK, Laderoye JWH, Phillips-Butte B, Smith PK, Reves JG, et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: part I. in hospital mortality. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1070-6.

84- Swaminathan M, Phillips-Butte BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003, 76: 784-92.

85- Leal-Noval S, Rincón-Ferrari MD, García-Curriel AM, Herruzo-Avilés A, Camacho-Loranã P, Garnacho-Montero J. Transfusion of blood components and

postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001; 119: 1461-8.

86- Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 592-8

87- Zacharias A, Habib RH. Factors predisposing to median sternotomy complications. *Chest* 1996; 110: 1173-8.

88- Michalopoulos A, Stavridis G, Geroulanos S. Severe sepsis in cardiac surgical patients. *Eur J Surg* 1998; 164: 217-22.

89- Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevci, Loop FD, Starr NJ, et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1650-7.

90- Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1180-6.

91- DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 769-76.

92- Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois AJ, Sasson C, et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997; 96(Suppl II): II194-II199.

93- Habib RH, Zacharias A, Schwann T, Riordan CJ, Engoren M, Durham S, et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med* 2005; 33: 1749-56.

94- Surgenor SD, Defoe GR, Fillinger MP, Likosky DS, Groom RC, Clark C et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation* 2006; 114(Suppl 1): I43-I48.

95- Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 2002; 359: 1747-8.

96- Cladellas M, Bruguera J, Comín J, Vila J, de Jaime E, Martí J, Gomez M. Is preoperative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement? *Eur Heart J* 2006; 27: 1093-9.

97- Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Bélisle S, Cartier R, Carrier M. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 1998; 81(Suppl 1): S38-S45.

98- Habib RH, Zacharias A, Schawann T, Riordan C, Durham S, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1438-50.

99- Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla-its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 647-55.

100- Sttaford-Smith M, Grocott HP. Renal medullary hypoxia during experimental cardiopulmonary bypass: a pilot study. *Perfusion* 2005; 20: 53-8.

101- Loef BG, Epema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 195-200.

102- Wijeyesundera DN, Karkouti K, Beattie WS, Rao V, Ivanov J. Improving the identification of patients at risk of postoperative renal failure after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 104: 65-72.

103- Mason J, Welsch J, Torhorst J. The contribution of vascular obstruction to the functional defect that follows renal ischemia. *Kidney Int* 1987; 31: 65-71.

104- Hellberg POA, Källskog Ö, Wolgast M. Nephron function in the early phase of ischemic renal failure. Significance of erythrocyte trapping. *Kidney Int* 1990; 38: 432-9.

105- Hellberg POA, Bayatti A, Källskog Ö, Wolgast M. Red cell trapping after ischemia and long-term kidney damage. Influence of hematocrit. *Kidney Int* 1990; 37: 1240-7.

106- Abu-omar Y, Balacumaraswami L, Matthews PM, Taggart DP. Solid and gaseous cerebral microembolization during off-pump, on-pump, and open heart surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1759-65.

Endereço do autor

Fábio P. Taniguchi

Rua Itapeva 202, conj 91

São Paulo – SP

01332-000

Artigo elaborado pelas normas de publicação no *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*

PÁGINA TÍTULO

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA PELA HEMODILUIÇÃO ACENTUADA NA
REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO COM CIRCULAÇÃO
EXTRACORPÓREA

FABIO TANIGUCHI

HOSPITAL DE BASE DE BAURU

RUA MONSENHOR CLARO 8-88

BAURU – SP – BRASIL

17015-130

FABIO TANIGUCHI

RUA ITAPEVA 202 CONJ 91

SÃO PAULO –SP –BRASIL

01332-000

TEL: 55 11 32833256

FAX: 55 11 47271300

TANIGUCHI@SBCCV.ORG.BR

NÚMERO DE PALAVRAS: 3415

RESUMO

OBJETIVO

A insuficiência renal aguda (IRA) é complicação freqüente no pós-operatório de cirurgia cardiovascular. Apresenta incidência de 7 a 31%. O menor hematócito (MNHT) durante a circulação extracorpórea foi identificado como fator de risco para disfunção renal em cirurgia cardíaca. O objetivo deste estudo é determinar se diferentes níveis de MNHT durante a CEC são relacionados à disfunção renal no pós-operatório de cirurgia cardiovascular.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo, observacional realizado em pacientes adultos consecutivos submetidos a revascularização do miocárdio. A função renal pré-operatório foi determinada pela creatinina sérica pré-operatória (CrPré). A creatinina pico pós-operatória (CrPós) foi determinada como sendo o maior valor de creatinina sérica no pós-operatório. A diferença em percentual da creatinina (% Δ Cr) foi definida como a diferença da CrPré e CrPós representada em porcentagem da CrPré. O MNHT durante a CEC foi definido como o menor valor de hematócrito durante a CEC. Os pacientes foram divididos em grupos de MNHT durante a CEC. Os grupos determinados foram: 1-menor que 23%, 2- entre 23,1 a 28% e 3-maior que 28,1%.

RESULTADOS

O MNHT durante a CEC foi $26,62 \pm 4,15\%$, o tempo de CEC foi $74,71 \pm 24,90$ min, a CrPré foi $1,23 \pm 0,37$ mg/dl e a CrPost foi $1,52 \pm 0,47$ mg/dl. No grupo MNHT < 23% houve diferença entre Cr1PO versus Cr5PO ($p=0,0006$) e no grupo MNHT 23,1 – 28% houve diferença entre CrPre e Cr1PO ($p=0,047$). Não houve diferença nos grupos para CrPré e Cr5PO ($p>0,05$). A regressão linear simples demonstrou que os determinantes de aumento da % Δ Cr foram idade, superfície corpórea e creatinina sérica pré-operatória.

CONCLUSÃO

O MNHT durante a CEC não foi fator de risco para disfunção renal no pós-operatório de cirurgia cardiovascular.

PALAVRAS-CHAVE:

Insuficiência renal, hemodiluição, circulação extracorpórea.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é complicação freqüente no pós-operatório de cirurgia cardiovascular. A incidência relatada é de 7 a 31%. Diálise é necessária em 1 a 5%. A mortalidade varia de 23 a 88% [1-5].

Idade avançada, *diabete mellitus*, disfunção renal pré-operatória, circulação extracorpórea (CEC), hipotensão durante a CEC e baixo débito cardíaco são fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de IRA em cirurgia cardiovascular.

A hemodiluição é freqüentemente utilizada na CEC por reduzir a viscosidade sangüínea, melhorar o fluxo durante a hipotermia e diminuir o número de transfusões sanguíneas.

Nos últimos anos, o menor hematócrito durante a CEC (MNHT) foi identificado como fator de risco para o baixo débito cardíaco pós-operatório e para a mortalidade hospitalar[6]. O MNHT durante a CEC também foi associado à menor sobrevida tardia[7].

O aumento pós-operatório da creatinina sérica foi relacionado à IRA em pacientes com MNHT durante a cirurgia de revascularização do miocárdio (RM)[8,9]. Entretanto, a hemodiluição também foi associada à proteção renal[10,11].

O objetivo deste estudo é determinar se a disfunção renal no pós-operatório de cirurgia cardiovascular é relacionada ao MNHT durante a CEC.

2. MATERIAL E MÉTODOS

No período de janeiro a maio de 2003, foram avaliados de forma prospectiva e consecutiva os pacientes submetidos à RM no Hospital de Base da 7ª Região, em

Bauru, São Paulo. O Comitê de Ética local aprovou a realização do estudo. Os critérios de exclusão foram idade menor que 18 anos, cirurgia de emergência ou urgência, reoperações, insuficiência renal pré-operatória com necessidade de diálise, RM com procedimentos combinados, cirurgia valvar ou tratamento cirúrgico de cardiopatias congênitas.

2.1 Anestesia

Indução e manutenção da anestesia foram realizadas com sulfentanila (0,5 a 0,9 µg/kg seguidos de 0,4 a 0,8µg/kg/h) e midazolam (0,05 a 0,1 mg/kg seguidos de 0,1mg/kg/h). Isoflurano suplementar (0,5 a 1,0%) foi administrado por via inalatória. Brometo de pancurônio (0,1 mg/kg) foi utilizado como relaxante muscular.

Na sala de operações, foi realizada monitorização com eletrocardiograma contínuo pelas derivações DII e V₅ (MPC-10, TEB, São Paulo, Brasil), com oximetria e com capnografia (DX-7100, Dixtal, São Paulo, Brasil). A pressão arterial média (PAM), obtida por dissecação da artéria radial, também foi monitorada (UM62009, Braile Biomédica, São José do Rio Preto, Brasil). Acesso venoso central foi providenciado por dissecação venosa da veia cubital ou punção da veia subclávia direita. Foi utilizado termômetro digital (UM62009, Braile Biomédica, São José do Rio Preto, Brasil) para avaliação da temperatura nasofaríngea.

2.2 Circulação Extracorpórea

Anticoagulação foi realizada com heparina sódica para manutenção do tempo de coagulação ativado maior que 480s. O circuito de CEC foi preenchido com 1,8L de solução de Ringer lactato, 50 ml de manitol a 20%, 10 ml de gluconato de cálcio a 10%,

10 ml de sulfato de magnésio a 10%, 500mg de hidrocortisona, 750mg de cefuroxima e 5000UI de heparina.

Durante a CEC foi realizada hipotermia a 32°C com fluxo arterial não pulsátil de 2,4L/min/m² e pressão de perfusão entre 60 e 80 mmHg. Proteção miocárdica foi realizada com cardioplegia sanguínea hipercalêmica anterógrada intermitente.

Foi realizada transfusão sanguínea durante a CEC para manutenção de hematócrito acima de 17%.

No processo de interrupção da CEC o fluxo arterial foi progressivamente reduzido, observando-se a manutenção da PAM acima de 65mmHg. O coração foi assistido por marcapasso externo quando a frequência cardíaca foi menor que 70bpm. Foi administrada dobutamina rotineiramente com dose inicial de 3µg/kg/min. Noradrenalina foi utilizada se a PAM foi menor que 65mmHg.

Quando retiradas as cânulas, a heparina foi neutralizada com sulfato de protamina (1mg para cada 100UI de heparina) para que o tempo de coagulação ativado final fosse cerca de 10% do inicial.

O uso de drogas com potenciais efeitos renais (dopamina, furosemida ou manitol) não foi avaliado.

2.3 Variáveis analisadas e definições

As variáveis avaliadas foram sexo, idade, superfície corpórea, tempo de perfusão, tempo de anóxia, número de enxertos, volume de transfusão sanguínea intra-operatória, tempo de hipotensão durante a CEC, presença de hipertensão arterial sistêmica, *diabete mellitus*, doença vascular periférica e infarto do miocárdio prévio.

A creatinina sérica pré-operatória (CrPré) foi determinada antes da cirurgia. A creatinina sérica pós-operatória foi avaliada no 1º(primeiro), 2º(segundo) e 5º(quinto)dias de pós-operatório. A creatinina pico pós-operatória (CrPós) foi definida como o maior valor de creatinina sérica determinada no pós-operatório. A diferença em percentual da creatinina (% Δ Cr) é definida como a diferença da CrPré e CrPós representada em porcentagem da CrPré.

Hematócrito antes da CEC foi definida como o maior valor determinado de hematócrito no pré-operatório. Menor hematócrito em CEC foi definido como o menor valor do hematócrito durante a CEC.

2.4 Estratificação dos grupos

Os pacientes foram divididos em grupos de MNHT durante a CEC. Os grupos determinados foram: 1-menor que 23%, 2- entre 23,1 a 28% e 3-maior que 28,1%.

2.5 Análise Estatística

Os dados das variáveis contínuas são apresentados na forma de média \pm desvio padrão. Variáveis ordinais são apresentadas na forma de frequência (%). O teste de qui-quadrado foi utilizado para a análise de variáveis ordinais. As variáveis contínuas foram comparadas pela análise de variância de duplo fator, ou análise de medidas repetitivas quando necessário. Foi utilizada na análise *post-hoc* a correção de Bonferroni. O nível de significância estabelecido foi de 5%. Regressão linear multivariada foi realizada. Foi utilizado o programa de análise estatística SPSS® versão 11.0(SPSS, Chicago, IL, EUA).

3. RESULTADOS

Foram estudados 124 pacientes submetidos a RM com CEC.

O MNHT durante a CEC foi $26,62 \pm 4,15\%$, o tempo de CEC foi $74,71 \pm 24,90$ min, a CrPre foi $1,23 \pm 0,37$ mg/dl e a CrPost foi $1,52 \pm 0,47$ mg/dl. Transfusão sanguínea intra-operatória foi realizada em 88,5% dos pacientes.

A $\% \Delta Cr$ não variou ou ficou negativa ($\% \Delta Cr \leq 0$) em 33 pacientes (27%). Pequeno aumento ($\% \Delta Cr = 0$ a 25%) foi observado em 31 pacientes (25,4%) e aumento moderado ($\% \Delta Cr = 26$ a 50%) ocorreu em 36 pacientes (29,5%). Aumento importante foi observado em 22 pacientes (18%).

Variáveis demográficas, fatores de risco e variáveis intra-operatórias são apresentados na tabela 1.

A figura 1 apresenta um histograma de frequência da distribuição de MNHT durante a CEC e sexo. Sexo feminino apresentou menor hematócrito durante a CEC ($p < 0,001$).

A figura 2 apresenta a evolução da creatinina sérica de acordo com o dia da cirurgia e grupos de MNHT durante a CEC. Não foi observada diferença estatística entre os grupos. No grupo MNHT $< 23\%$ houve diferença entre Cr1PO *versus* Cr5PO ($p = 0,0006$) e no grupo MNHT 23,1–28% houve diferença entre CrPre e Cr1PO ($p = 0,047$).

A regressão linear simples confirmou que os determinantes de aumento da $\% \Delta Cr$ foram idade, superfície corpórea e creatinina sérica pré-operatória (Tabela 2).

Diálise foi necessária em 2 pacientes (1,6%). Toracotomia exploradora por sangramento pós operatório foi necessária em 3 pacientes (2,4%). Acidente vascular cerebral foi observado em 2 pacientes (1,6%). Houve 2 óbitos no 4ºPO, por AVC, e no 5º PO, por choque cardiogênico (1,6%).

4. DISCUSSÃO

Neste estudo observacional o MNHT durante a CEC não foi associado à disfunção renal no pós-operatório. Fatores de risco para o desenvolvimento de hemodiluição importante na CEC foram idade avançada e superfície corpórea.

A hemodiluição durante a CEC já foi relacionada ao aumento da mortalidade, à disfunção pulmonar e ao aumento de eventos neurológicos ou cardiovasculares[7,12,13].

Fang e cols., estratificando os pacientes submetidos a RM em grupos de hematócrito, observaram que, quando o MNHT em CEC foi menor que 14% em pacientes de baixo risco, ou menor que 17% em pacientes de alto risco, a probabilidade de morte foi 2,7 vezes maior[6]. DeFoe e cols. observaram aumento do risco de morte quando o MNHT durante a CEC ficou abaixo de 23%, considerando que quando o hematócrito ficou abaixo de 19%, a mortalidade foi aproximadamente o dobro daqueles pacientes com MNHT acima de 25%[14].

Hardy e cols. observaram que a incidência de IRA, instabilidade hemodinâmica e morte estavam associadas ao MNHT em CEC ou durante as primeiras 24 horas de pós-operatório [15].

A associação entre MNHT durante a CEC e menor sobrevida foi avaliada por Habib e cols. que observaram maior mortalidade naqueles pacientes que apresentavam MNHT durante a CEC entre 15 e 22%. A incidência de IRA foi 4 vezes maior quando o MNHT durante a CEC ficou abaixo de 22%[7].

Stafford-Smith e cols. observaram a associação entre IRA no pós-operatório com o MNHT durante a CEC em 1404 pacientes submetidos a RM. Os pacientes que evoluíram com IRA apresentaram MNHT durante a CEC de $18,8 \pm 3,6\%$ versus $19,4 \pm 3,8\%$ ($p=0,0048$) [16].

Karkouti e cols. observaram que a hemodiluição moderada (Ht entre 21 e 25%) foi associada ao *odds ratio* de 2,34 vezes maior (IC 95%, 1,47-3,71) em relação à hemodiluição importante (Ht<21%) e 1,88 vez maior (IC 95%, 1,03-3,46) em relação à hemodiluição discreta (Ht>25%)[9].

Swaminathan e cols. observaram a associação entre o MNHT durante a CEC com aumento da creatinina após RM sendo influenciada pelo aumento do peso corpóreo[8].

Habib e cols. observaram que o % Δ Cr aumenta em relação sigmoidal quando o MNHT durante a CEC é inferior a 24%[17].

O MNHT durante a CEC neste estudo foi diferente daqueles observados em relatos prévios relacionando a disfunção renal pós-operatória com a hemodiluição (17 a 34% *versus* 10 a 36%, 10 a 33% e 10 a 35%)[6,8,14]. A média de MNHT durante a CEC também é diferente (26,59 \pm 4,14 *versus* 18,8 \pm 0,06 e 19,5 \pm 3,8 e 21,4 \pm 4,2%)[6,8,17]. Isso pode explicar a razão pela qual não foi encontrada diferença estatística entre os grupos para frequência de disfunção renal pós-operatória.

O estudo de Ranucci e cols. é similar em relação ao MNHT durante a CEC (26,54 \pm 4,1 e 27,8 \pm 3,8%). Ranucci e cols. observaram que quando o MNHT durante a CEC foi menor que 26%, estava relacionado à maior incidência de diálise (p<0,001)[18].

Embora a associação entre MNHT durante a CEC ou hemodiluição com aumento da mortalidade em cirurgia cardíaca tenha sido observadas[6, 7, 14, 18] o nível a partir do qual a hemodiluição pode ser tolerada sem prejuízo maior não é conhecido.

O mecanismo da disfunção renal não está esclarecido, entretanto a hemodiluição está relacionada a oferta inadequada de oxigênio e infartos renais causados por microêmbolos.

A redução da viscosidade pela hemodiluição resulta em menor interação inflamatória entre plaquetas ativadas e endotélio[19]. A congestão da microcirculação renal, com agregação de hemácias próximas aos capilares peritubulares da região externa da medula renal pode contribuir para déficit da perfusão renal.

A acumulação de fluido intersticial, pela diminuição da pressão oncótica, aumenta a resistência dos capilares medulares renais, contribuindo para diminuição do fluxo sanguíneo renal.

Ainda, a agregação de hemácias é mais intensa em maiores valores de hematócrito sistêmico[11]. Também a hemodiluição durante a CEC aumenta a perfusão renal. De fato, Hellberg e cols. observaram que após a hemodiluição maior tempo de isquemia é necessário para produzir a mesma extensão de lesão por agregação de hemácias. Quando é realizada hemoconcentração, menor tempo de isquemia é necessário.

A hemodiluição causa diminuição na capacidade de transporte de oxigênio no sangue, o que desencadeia mecanismos adaptativos na manutenção da oferta de oxigênio aos tecidos. As conseqüências da limitação de fluxo sanguíneo na oferta de oxigênio aos rins são disfunção endotelial, aumento da permeabilidade epitelial e edema[20]. Acidose local, disfunção do transporte de íons e disfunção intracelular determinam morte celular[21,22].

O aumento do fluxo sanguíneo renal causado pela hemodiluição resulta em aumento da necessidade de energia para a filtração glomerular e transporte tubular no néfron. Esta situação piora a hipóxia celular causada pela hemodiluição. Liam e cols. demonstraram, em modelo animal, que a oferta de oxigênio foi reduzida quando o hematócrito ficou abaixo de 25%, tornando-se importante abaixo de 18% ou mais. As conclusões de Liam e cols. foram 1- níveis de hematócrito acima de 18% eram necessários para a manutenção de oferta e consumo de

oxigênio, 2- o nível crítico de hematócrito durante a CEC é maior do que comparado ao estado fisiológico[23].

O aumento do fluxo sanguíneo renal é associado ao aumento do número de êmbolos aos rins, aumentando a disfunção renal pelo aumento de infartos renais[9].

Brondén e cols. observaram quase 10 vezes maior nível de β -radiação nos rins em relação ao cérebro em análises de êmbolos marcados por radiação durante a CEC[24].

Na manipulação cirúrgica da aorta microêmbolos de colesterol podem ser desprendidos. Microêmbolos de gordura, protéicos, da agregação de elementos sanguíneos e ar também podem agredir os rins. [25].

Em conclusão, o MNHT durante a CEC não foi identificado como fator de risco para a disfunção renal pós-operatória na RM neste estudo. Deve ser considerado que o MNHT durante a CEC, nesta série de pacientes, não atingiu níveis críticos para que fosse observado aumento na creatinina sérica pós-operatória. Embora a creatinina sérica, e o clearance de creatinina sejam amplamente utilizados para diagnóstico de disfunção renal, talvez estudos com marcadores precoces e mais sensíveis na avaliação da filtração glomerular e disfunção tubular possibilitem detecção precoce da disfunção renal influenciada pela hematócrito durante a circulação extracorpórea.

Tabela 1: Variáveis demográficas, pré-operatórias e intra-operatórias por grupos de menor hematócrito durante a CEC

Variável	Menor hematócrito durante a CEC			
	<23	23.1-28	>28.1	
Mulheres(%)	66,6	40,3	18,6	p<0,001
Idade(anos)	63,59±9,11	60,69±12,55	56,60±11,12	p=0,038
SC(m ²) ²	1,71±0,18	1,78±0,19	1,83±0,19	p=0,048
CEC (min) ^b	78,15±27,62	72,69±20,78	75,00±27,8	p=0,654
Anóxia(min)	32,96±17,06	30,25±17,23	27,70±11,37	p=0,375
Pré hematócrito(%)	36,92±7,82	35,71±4,33	39,43±5,29	p=0,006
Enxertos ^c	2,58±0,64	2,35±0,62	2,71±0,55	p=0,709
Transfusão(%) ^d	527,2±261,0	436,4±205,7	392,8±175,8	p=0,054
Hipotensão(min) ^e	22,38±14,12	20,46±13,87	21,17±14,06	p=0,718
HAS(%) ^f	77,8	63,5	58,1	p=0,238
DM(%) ^g	33,3	38,5	25,6	p=0,411
DVP(%) ^h	11,1	5,8	7,0	p=0,685
IAM(%) ⁱ	37,0	44,2	51,2	p=0,506

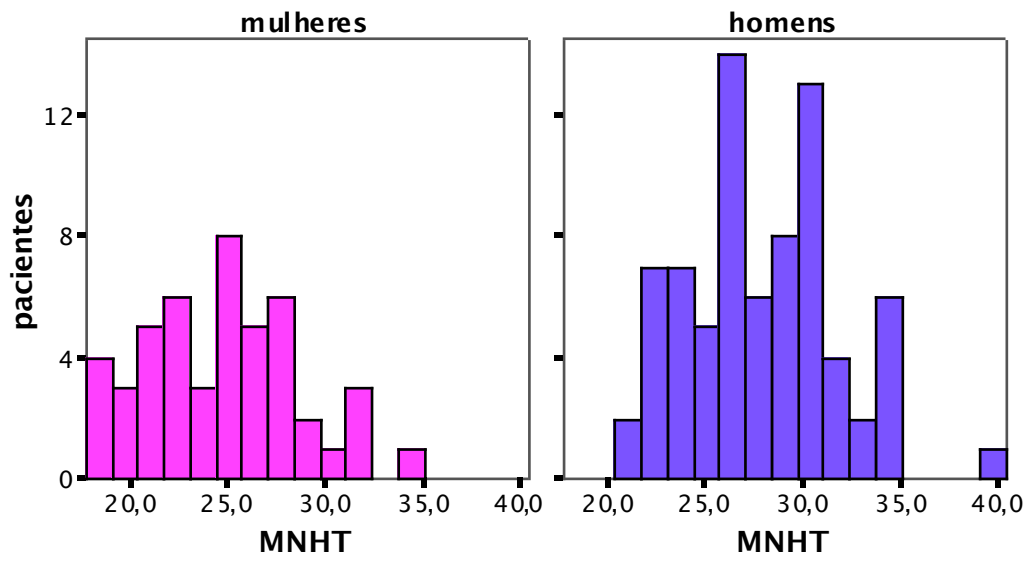
^a SC=superfície corpórea, ^b CEC= tempo de circulação extracorpórea, ^c enxertos= n° de enxertos, ^d transfusão= volume de transfusão sanguínea intra operatória, ^e Hipotensão: número de minutos de pressão arterial média abaixo de 60mmHg durante a CEC, ^f HAS= hipertensão arterial sistêmica, ^g DM= diabetes mellitus, ^h DVP= doença vascular periférica, ⁱ IAM=infarto do miocárdio prévio

Tabela 2 :Resultados da regressão linear multivariada para aumento da creatinina sérica

Coeficientes				
Variável	B	Erro Padrão	t estatístico	p
Idade	0,604	0,260	2,322	0,022
SC ^a	38,324	15,322	2,501	0,014
CEC ^b	0,194	0,114	1,701	0,092
CrPré ^c	-45,001	7,697	-5,847	<0,001
Pré-hematócrito ^d	-0,363	0,519	-0,700	0,485
MNHT ^e	0,06375	0,709	0,090	0,928

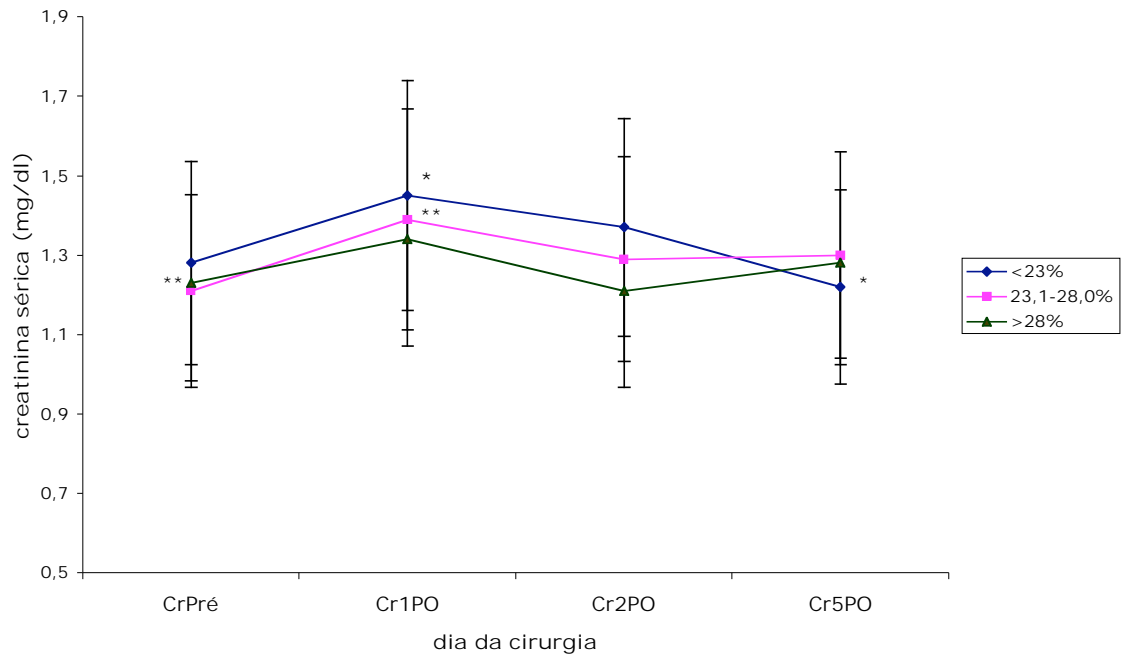
^a SC=superfície corpórea(m²), ^b CEC= tempo de circulação extracorporea(min), ^c CrPré= creatinina sérica pré-operatória(mg/dl), ^d Pré-hematócrito= hematócrito antes da cirurgia(%), ^e MNHT=menor nível de hematócrito durante a CEC(%).

Figura 1: Distribuição do menor hematócrito durante a CEC de acordo com o sexo



MNHT: menor nível de hematócrito durante a CEC(%)

Figura 2: Evolução da creatinina sérica de acordo com o dia da cirurgia



CrPré: creatinina sérica pré-operatória, Cr1PO: creatinina sérica no 1º dia de pós-operatório, Cr2PO: creatinina sérica no 2º dia de pós-operatório, Cr5PO: creatinina sérica no 5º dia de pós-operatório

* Cr1PO versus Cr5PO: $p=0,0006$, ** CrPré versus Cr1PO: $p=0,047$

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194-203.

[2] Provenchere S, Plantefevre G, Hufnagel G, Vicaut E, De Vaumas C, Lecharny JB, Depoix JP, Vrtovsnik F, Desmonts JM, Philip I. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome. *Anesth Analg* 2003; 96: 1258-64.

[3] Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-8.

[4] Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878-84.

[5] Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth*. 2005; 95: 20-32.

[6] Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, Lesser ML,

Isom OW, Gold JP. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*. 1997; 96(Suppl II): II194- II199.

[7] Habib RH, Zacharias A, Schwann T, Riordan CJ, Durham S, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1438-50.

[8] Swaminathan M, Phillips-Butte BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 784-91.

[9] Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djaiani G, Ivanov J, Karski J, David TE. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 391-400.

[10] Mason J, Welsch J, Torhors. The contribution of vascular obstruction to the functional defect that follows renal ischemia. *Kidney Int* 1987; 31: 65-71.

[11] Hellberg PO, Bayati A, Kallskog O, Wolgast M. Red cell trapping after ischemia and long-term kidney damage. Influence of hematocrit. *Kidney Int* 1990; 37: 1240-7.

[12] Hall TS. The pathophysiology of cardiopulmonary bypass. The risks and benefits of hemodilution. *Chest* 1995; 107: 1125-33.

[13] Sungurtekin H, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, Mullany CJ. Cerebral response to hemodilution during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *Anesth Analg* 1999; 89: 1078-83.

[14] DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS, Bogosian ME, Krumholz CF, Clark C, Clough RA, Weldner PW, Lahey SJ, Leavitt BJ, Marrin CA, Charlesworth DC, Marshall P, O'Connor GT. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 769-76.

[15] Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Belisle S, Cartier R, Carrier M. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1998; 81(Suppl 1): S38-S45.

[16] Stafford-Smith M, Conlon PJ, White WD, Newman MF, King S, Grocott HP, Reves JG, Landolfo K. Low hematocrit but not perfusion pressure during CPB is predictive for renal failure following CABG surgery. *Anesth Analg* 1998; 86(Suppl): 102SCA.

[17] Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah

A. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med* 2005; 33: 1749-56.

[18] Ranucci M, Romitti F, Isgro G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, Ditta A. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: 2213-20.

[19] Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101: 3765-77.

[20] Chew ST, Newman MF, White WD, Conlon PJ, Saunders AM, Strittmatter WJ, Landolfo K, Grocott HP, Stafford-Smith M. Preliminary report on the association of apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 325-31.

[21] Bertges DJ, Fink MP, Delude RL. Hypoxic signal transduction in critical illness. *Crit Care Med* 2000; 28(Suppl 4): N78-N86.

[22] Hameed SM, Aird WC, Cohn SM. Oxygen delivery. *Crit Care Med.* 2003; 31(Suppl 12): S658-S667.

[23] Liam BL, Plochl W, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Hemodilution and whole body oxygen balance during normothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *J Thorac*

Cardiovasc Surg 1998; 115: 1203-8.

[24] Bronden B, Dencker M, Allers M, Plaza I, Jonsson H. Differential distribution of lipid microemboli after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 643-8.

[25] Abu-Omar Y, Balacumaraswami L, Pigott DW, Matthews PM, Taggart DP. Solid and gaseous cerebral microembolization during off-pump, on-pump, and open cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1759-65.

TITLE PAGE

SAFE LOWEST HEMATOCRIT ON CARDIOPULMONARY BYPASS AND KIDNEY
DYSFUNCTION ON CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

FABIO TANIGUCHI

BAURU GENERAL HOSPITAL

RUA MONSENHOR CLARO 8-88

BAURU – SP – BRAZIL

17015-130

FABIO TANIGUCHI

RUA ITAPEVA 202 CONJ 91

SÃO PAULO –SP –BRAZIL

01332-000

TEL: 55 11 32833256

FAX: 55 11 47271300

TANIGUCHI@SBCCV.ORG.BR

WORD COUNT: 4032

ABSTRACT

OBJECTIVE

Acute renal failure is one of the most common complication after cardiac surgery. It occurs in 7 to 31% of patients. The lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass (LHCT) has been identified as a risk factor for kidney dysfunction after cardiac surgery. The aim of this study is to determine the relationship between the lowest hematocrit during CPB and kidney dysfunction.

METHODS

An observational, prospective study was conducted on consecutive adults patients undergoing myocardial revascularization. Preoperative renal function was assessed by baseline serum creatinine level (CrPre). Peak postoperative creatinine (CrPost) was defined as the highest daily in-hospital postoperative value. Peak fractional change in creatinine ($\% \Delta \text{Cr}$) was defined as the difference between the CrPre and CrPost represented as a percentage of the perioperative value. The LHCT was defined as the lowest recorded hematocrit prior to weaning from the initial pump run. A category variable was created for hematocrit based on the distribution of values. The category variable had the following cut points: less than 23%, 23.1 to 28% and greater than 28.1%.

RESULTS

Lowest hematocrit ($26.62 \pm 4.15\%$), CPB ($74.71 \pm 24.90 \text{min}$), CrPre ($1.23 \pm 0.37 \text{mg/dl}$) and highest CrPost ($1.52 \pm 0.47 \text{mg/dl}$) data varied in near-normal fashion. Statistical significance has been observed in the $<23\%$ lowest hematocrit group (Cr1POD and Cr5POD; $p=0.006$) and 23.1-

28% lowest hematocrit level (CrPre and Cr1POD; $p=0.047$). CrPre and Cr5POD did not differ in each hematocrit level group ($p>0.05$). The multiple linear regression model confirmed that the determinants for higher $\% \Delta Cr$ were age , body surface area and preoperative serum creatinine level.

CONCLUSION

The LHTC was not identified as a risk factor for kidney dysfunction after myocardial revascularization.

KEY WORDS:

kidney failure, hemodilution, cardiopulmonary bypass.

1. INTRODUCTION

Acute renal failure (ARF) is one of the most common complications after cardiac surgery. It occurs in 7 to 31% of patients. Dialysis support is a devastating complication and is required in 1 to 5%. The mortality varies between 23 and 88% (average about 50%) [1-5].

Age, diabetes, preexisting renal dysfunction, cardiopulmonary bypass (CPB), hypotension during CPB and low cardiac output syndrome have been identified as independent risk factors for the development of ARF.

Hemodilutional anemia is a frequently used technique during CPB that has been used to reduce blood viscosity, facilitate baseline blood flow during hypothermia and reduce exposure to autologous blood transfusions.

In recent years, the lowest hematocrit on CPB (LHCT) has been identified as a risk factor for postoperative low cardiac output syndrome and in-hospital mortality [6]. Difference in outcomes has also been observed according to the LHCT [7]. Postoperative creatinine serum levels and ARF have been associated in patients with LHCT during coronary artery surgery [8, 9]. However, hemodilution has been associated with protection against renal injury [10, 11].

The aim of this study is to determine the relationship between the lowest hematocrit during CPB and kidney dysfunction.

2. MATERIAL AND METHODS

From January to May 2003 data on consecutive adult (≥ 18 years) patients undergoing myocardial revascularization on CPB at the Hospital de Base de Bauru, São Paulo, Brazil, were evaluated from a prospective database. The local Medical Ethics Committee approved the study. The exclusion criteria were severe preoperative acute renal failure or chronic renal insufficiency requiring dialysis, myocardial revascularization and associated procedures, valvular and congenital heart surgery.

2.1 Anesthetic management

Induction and maintenance of anesthesia were achieved with sufentanil (bolus of 0.5 to 0.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ followed by 0.4 to 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) and midazolam (bolus of 0.05 to 0.1 mg/kg followed by 0.1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$). Supplemental isoflurane (0.5 to 1.0%) was used. Pancuronium bromide (0.1 mg/kg) was used as muscle relaxant.

In the operating room, cannulae were inserted in a peripheral vein, a radial artery and central vein catheters. Standard monitoring included pulse oximetry, leads II and V₅ on the ECG for heart rate and ST-segment analysis (MPC-10, TEB, São Paulo, Brazil), continuous measurements of mean arterial radial artery and central venous pressures (UM62009, Braile Biomédica, São José do Rio Preto, Brazil), nasopharyngeal temperatures and end-tidal capnography (DX-7100, Dixtal, São Paulo, Brazil).

2.2 CPB management

Anticoagulation was achieved with heparin to maintain activated clotting time more than 480 seconds. The CPB circuit was primed with 1.8 L of lactated Ringer's solution, 50 ml of 20% mannitol, calcium gluconate 10ml, magnesium sulfate 10ml, 500mg of hydrocortisone, 750mg of cefuroxime and heparin 5000 IU.

Management of CPB included systemic temperature drift to 32°C, alpha-stat management, targeted mean perfusion pressure between 60 and 80 mmHg, and pump flow rates of 2.4 L min⁻¹m⁻². Myocardial protection was achieved with antegrade hyperkalemic blood cardioplegia (4°C, 20 mEq potassium) repeated every 20 min and single aortic clamping for distal anastomosis.

During CPB, red blood cell concentrate (RBC) was transfused to maintain the hematocrit concentration higher than 17%. Pericardial blood was salvaged into the cardiotomy suction reservoir and was reinfused via the CPB circuit as long as patients were anticoagulated. Weaning from CPB was guided by standard hemodynamic measurements. The pump flow was gradually reduced while the heart was progressively filled to reach a mean arterial pressure \geq 65mmHg. The heart was electrically paced if it failed to maintain a heart rate \geq 70 beats/min. Dobutamine was initiated (starting at 3 μ g/kg/min). Norepinephrine infusion was added if mean arterial pressure remained < 65 mmHg despite satisfactory cardiac filling parameter.

After separation from CPB, heparin was neutralized with protamine sulphate, 1mg per 100 U of heparin, to achieve an activated clotting time with 10% of baseline.

Use of agents with potential renal effects (e.g., intravenous dopamine, furosemide or mannitol) was not regulated.

2.3 List of variables and definitions

The following demographic variables were collected for each patient: age, body surface area and sex. The following other perioperative variables were evaluated: history of hypertension, diabetes mellitus, peripheral vascular disease, previous myocardial infarction.

Operative evaluated variables were: CPB time, cross-clamp time, number of grafts, volume of red cell pack transfusion and minutes of hypotension during CPB.

Preoperative renal function was assessed by baseline serum creatinine level (CrPre).

Serum creatinine was evaluated on the 1st, 2nd and 5th postoperative days. Peak postoperative Cr (CrPost) was defined as the highest daily in-hospital postoperative value. Peak fractional change in creatinine ($\% \Delta \text{Cr}$) was defined as the difference between the CrPre and CrPost represented as a percentage of the perioperative value.

The lowest hematocrit on bypass was defined as the lowest recorded hematocrit prior to weaning from the initial pump run. A category variable was created for hematocrit based on the distribution of values. The category variable had the following cut points: less than 23%, 23.1 to 28% and greater than 28.1%.

2.4 Statistical Analysis

All data for continuous variables with a normal distribution are presented as means \pm standard deviation. Categorical data were presented as frequency counts (n,%). Chi-Square tests or Fisher's Exact test were used for categorical variables. Group comparisons of continuous variables were done with two-way analysis of variance or analysis of repeated measures when necessary. *Post-hoc* analysis used the Bonferroni correction. $p < 0.05$ was used to indicate significance. Multiple linear regression was performed. All analysis were performed with SPSS software version 11.0 (SPSS; Chicago, IL, USA).

3. RESULTS

Data were obtained in 124 patients undergoing myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass. Only data from the first operation were used. Two patients died and were excluded.

Lowest hematocrit ($26.62 \pm 4.15\%$), CPB (74.71 ± 24.90 min), CrPre (1.23 ± 0.37 mg/dl) and highest CrPost (1.52 ± 0.47 mg/dl) data varied in near-normal fashion. Intraoperative RBC transfusions during CPB were used in 108 patients (88.5%).

The $\% \Delta$ Cr data were highly varied, with both negative and positive values. Relative decrease ($\% \Delta$ Cr < 0) or no alteration ($\% \Delta$ Cr = 0) were noted in 33 patients (27%). Minimal increase ($\% \Delta$ Cr = 0 to 25%) was noted in 31 patients (25.4%) and moderate increase ($\% \Delta$ Cr 26-50%) was noted in 36 patients (29.5%). Severe increase of Δ Cr (Δ Cr > 50%) was observed in 22 patients (18%).

Demographics, risk factors, intraoperative variables and operative data are summarized for the groups and compared (univariately) in table 1.

Figure 1 displays the frequencies histograms of the distribution of lowest hematocrit measured during CPB. It demonstrates that the distribution of lowest hematocrit measured during CPB differed by patient gender. Women had substantially lower hematocrits during CPB ($p < 0.001$).

Figure 2 summarizes the evolution of serum creatinine according to the day of the surgery and lowest hematocrit levels. Statistical significance has been observed in the <23% lowest hematocrit group (Cr1POD and Cr5POD, $p = 0.0006$) and 23.1-28% lowest hematocrit level (CrPre and Cr1POD, $p = 0.047$). CrPre and Cr5POD did not differ in each hematocrit level group ($p > 0.05$).

The multiple linear regression model confirmed that the determinants for higher $\% \Delta$ Cr were age, body surface area and preoperative serum creatinine level (table 3).

Dialysis support was necessary in 2 patients (1.6%). Thoracotomy for postoperative bleeding was necessary in 3 patients (2.4%). Stroke was observed in 2 patients(1.6%). There were 2 deaths in the 4th (stroke) and 5thPOD (cardiogenic shock)(1.6%).

4. DISCUSSION

In this single center observational study the lowest hematocrit measured during CPB was not significantly associated with kidney dysfunction. Risk factors for the development of severe hemodilution during CPB were age and body surface area.

Hemodilution during CPB has been related to greater operative death, lung dysfunction, increased neurologic and cardiovascular events[7, 12, 13].

Fang et al conducted multivariate analyses using hematocrit categories for patients submitted to myocardial revascularization and concluded that a lowest hematocrit of less than or equal to 14% for low-risk patients and less than or equal to 17% for high-risk patients were associated with 2.7 times increased probability of mortality[6]. DeFoe observed a trend toward increasing risk of death for patients with a hematocrit below 23% while those with hematocrit less than 19% had mortality rates approximately twice as high as those greater than or equal to 25% [14].

Hardy and coworkers reported an increased postoperative renal failure, hemodynamic instability and death with decreased hematocrit on pump or during the first 24 hours postoperatively [15].

The association between the lowest hematocrit during CPB and worse long-term outcomes were published by Habib et al who reported that mortality decreased systematically and substantially for patient cohorts whose lowest hematocrit was

between 15 and 22% and was relatively unchanged for greater values. Renal failure was fourfold greater when the lowest hematocrit value was below 22% [7].

Stafford-Smith and coworkers reported a study of the association between the lowest hematocrit during CPB and postoperative renal failure. They studied 1,404 first time CABG patients and found that patients who developed ARF had lowest hematocrit on CPB of 18.8 ± 3.6 versus $19.3 \pm 3.8\%$ ($p=0.048$)[16].

The risk of renal failure defined as a new requirement for postoperative dialysis was studied by Karkouti et al who showed that moderate hemodilution (21-25% Ht) was associated with the odds of 2.34 times (95% CI, 1.47-3.71) higher with severe hemodilution ($Ht < 21\%$) and 1.88 times (95% CI, 1.02-3.46) higher with mild hemodilution ($Ht > 25\%$)[9].

Swaminathan et al found a significant association between the lowest hematocrit during CPB and creatinine rise after CABG that was influenced by body weight [8]. Habib et al reported that $\% \Delta Cr$ increased in near-sigmoidal fashion as lowest hematocrit values decreased below a threshold value near 24%[17].

The range of lowest hematocrit during CPB in our study is different to that observed in other previous publications relating hemodilution with postoperative renal dysfunction (17 to 34% versus 10 to 36%, 10 to 33% and 10 to 35%) [6,8, 14]. The mean lowest hematocrit during CPB is also different (26.59 ± 4.14 versus 18.8 ± 0.06 and 19.5 ± 3.8 and 21.4 ± 4.2) [6, 8, 17]. This may explain the reason we found no statistical difference among the groups of this study for kidney dysfunction.

The study of Ranucci et al was similar to ours in regards to the lowest level of hematocrit during CPB ($26.5 \pm 4.1\%$ and $27.8 \pm 3.8\%$). He observed that a cutoff value of lowest hematocrit of 26% was a risk factor for acute renal failure and dialysis[18].

Although the association of hemodilution or low hematocrit during CPB with adverse outcomes after cardiac surgery has been reported [6, 7, 14, 18] the degree of hemodilution that can be tolerated before an adverse effect occurs is not yet known.

The mechanism of renal injury is unclear, however hemodilution seems to be related to acute tubular necrosis caused by inadequate oxygen delivery and renal infarctions caused by microemboli.

Lowering of viscosity as hematocrit falls result in fewer inflammatory interactions between activated platelets and the endothelium[19]. Congestion of the renal microcirculation, specially in the peritubular capillaries of the outer medullary region may contribute to deficits in renal perfusion. The trapping of red blood cells and leukocytes has been observed in ARF. The duration of the ischemia insult and the systemic hematocrit are factors related to red cell trapping in the kidneys.

Accumulation of fluid by the reduced oncotic pressure may higher the resistance of the capillaries of the medulla leading to the cessation of blood flow and contributing to RBC trapping.

Also, RBC trapping is more pronounced with higher hematocrit levels[11]. Thus, hemodilution during CPB enhances renal perfusion avoiding RBC trapping. In fact, Hellberg et al observed that after hemodilution a longer ischemic period is required to produce the same extent of RBC trapping and after hemoconcentration a shorter ischemic period is required.

Hemodilution causes a proportional decrease in the oxygen-carrying capacity of the blood and anemia triggers a number of adaptive mechanisms that collectively serve to maintain oxygen delivery at very low hemoglobin levels. The consequences of severe blood flow limitation on renal oxygen delivery may impair endothelial and epithelia

increasing permeability and edema[20]. Local acidosis, failure of ion transport, intracellular dysfunction may lead to cell death[21,22].

The increased renal blood flow in response to hemodilution may increase the energy requirements of the kidney for tubular transport and glomerular filtration rate. This situation worsens the hypoxia injury from hemodilution. Liam and colleagues showed using a dog model that both oxygen delivery and whole body oxygen uptake were reduced when hematocrit values fell below 25%, becoming significant at 18% or below. They further concluded that (1) hematocrit levels above 18% were needed to maintain oxygen delivery and consumption, and (2) the critical hematocrit value may be higher for bypass compared with nonbypass hemodilution states [23].

The increase in renal blood flow associated with hemodilution increases the number of emboli flowing to the kidneys, increasing the risk of renal infarction and ARF[9]. Bronden et al found nearly 10-fold higher beta radiation level in the kidneys than in the brain by the analyses of the distribution of radio-labeled embolic loads during CPB[24].

During aorta manipulation cholesterol microemboli may arise. Lipid microemboli may form from fat and denaturated proteins. Also platelet and blood cell aggregation may form microemboli[25].

In conclusion, the LHTC was not identified as a risk factor for kidney dysfunction after CABG in this study. It should be considered that the lowest hematocrit in this series did not reach the intensity in which serum creatinine would increase. Although, serum creatinine is largely used as diagnostic measure for kidney dysfunction new studies with more sensitive early markers of glomerular filtration and renal tubular function to detect renal impairment are necessary.

Table 1: Patient and Disease Characteristics by Lowest Hematocrit on Bypass

Variable	Lowest Hematocrit Level(%)			
	<23	23.1-28	>28.1	
Female sex(%)	66.6	40.3	18.6	p<0,001
Age(years)	63.59±9.11	60.69±12.55	56.60±11.12	p=0.038
BSA ^a (m ²)	1.71±0.18	1.78±0.19	1.83±0.19	p=0,048
CPB(min) ^b	78.15±27.62	72.69±20.78	75.00±27.8	p=0,654
Cross-clamp(min)	32.96±17.06	30.25±17.23	27.70±11.37	p=0,375
Pre hematocrit(%)	36.92±7.82	35.71±4.33	39.43±5.29	p=0.006
LHCT(%) ^c	21.17±1.55	25.76±1.33	31.07±2.38	p<0.001
grafts ^d	2.58±0.64	2,35±0.62	2.71±0.55	p=0.709
Transfusion(%) ^e	527.2±261.0	436.4±205.7	392.8±175.8	p=0.054
Hypotension(min) ^f	22.38±14.12	20.46±13.87	21.17±14.06	p=0,718
Hypertension(%)	77.8	63.5	58.1	p=0.238
Diabetes(%)	33.3	38.5	25.6	p=0.411
PVD(%) ^g	11.1	5.8	7.0	p=0.685
MI(%) ^h	37.0	44.2	51.2	p=0.506

^a BSA=body surface area, ^b CPB cardiopulmonary bypass time, ^c LHCT=lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass ^dgrafts= number of grafts, ^e transfusion= volume of packed red blood cells during CPB, ^f Hypotension= number of minutes with arterial pressure lower than 60mmHg, ^g PVD= peripheral vascular disease, ^h MI=previous myocardial infarction.

Table 2: Results of multivariate linear regression modeling of Δ serum creatine change
Model Coefficients

Variable	B	Standard Error	t Statistic	p value
Age	0.604	0.260	2.322	0.022
BSA ^a	38.324	15.322	2.501	0.014
CPB ^b	0.194	0.114	1.701	0.092
CrPre ^c	-45.001	7.697	-5.847	<0.001
Prehematocrit	-0.363	0.519	-0.700	0.485
LHTC ^d	0.06375	0.709	0.090	0.928

^a BSA=body surface area(m²), ^b CPB cardiopulmonary bypass time(min), ^c CrPre=preoperative serum creatinine level(mg/dl), ^d LHTC=lowest hematocrit on CPB(%).

Figure 1: Distribution of values of lowest hematocrit during CPB according to gender.

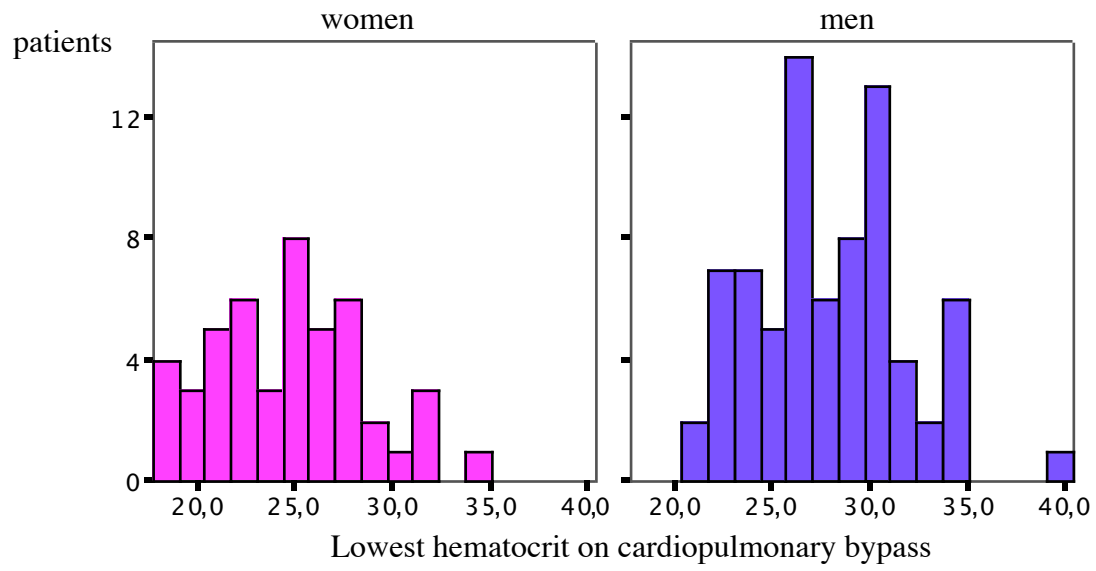
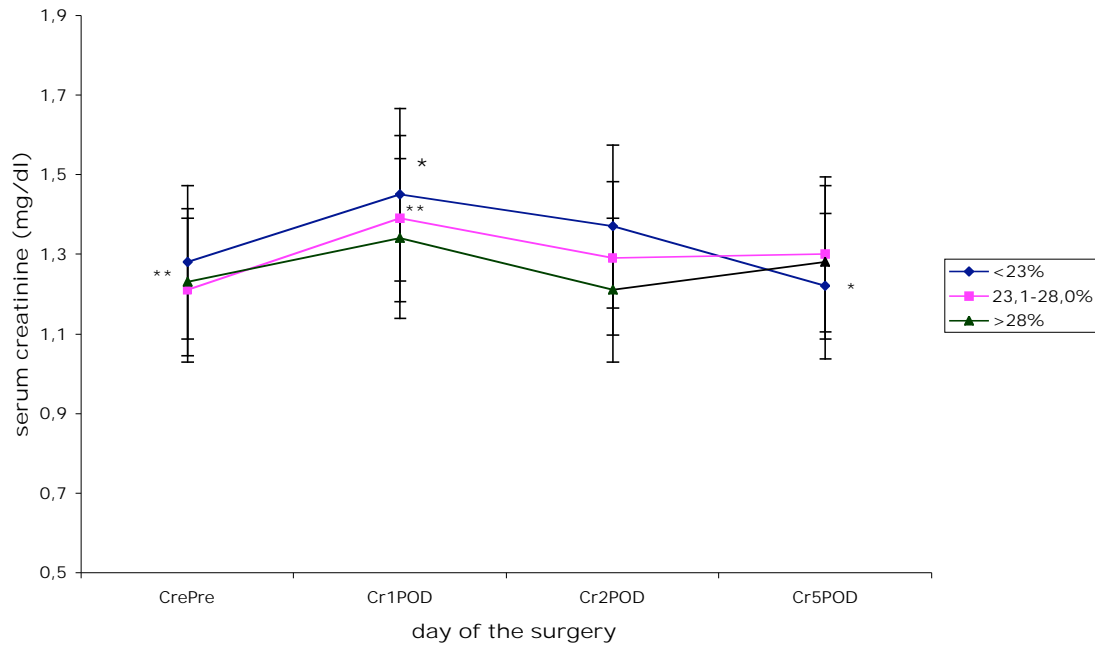


Figure 2: Serum creatinine according to the day of the surgery and lowest hematocrit



Cr1POD: serum creatinine on 1st postoperative day, Cr2POD: serum creatinine on 2nd postoperative day, Cr5th POD: serum creatinine on 5th postoperative day.

* Cr1POD *versus* Cr5POD: $p=0,0006$, ** CrPre *versus* Cr1POD, $p=0,047$

REFERENCES

- [1] Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194-203.
- [2] Provenchere S, Plantefevre G, Hufnagel G, Vicaut E, De Vaumas C, Lecharny JB, Depoix JP, Vrtovsnik F, Desmonts JM, Philip I. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome. *Anesth Analg* 2003; 96: 1258-64.
- [3] Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-8.
- [4] Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878-84.
- [5] Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth*. 2005; 95: 20-32.

[6] Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, Lesser ML, Isom OW, Gold JP. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*. 1997; 96(Suppl II): II194- II199.

[7] Habib RH, Zacharias A, Schwann T, Riordan CJ, Durham S, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1438-50.

[8] Swaminathan M, Phillips-Butte BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 784-91.

[9] Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djaiani G, Ivanov J, Karski J, David TE. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 391-400.

[10] Mason J, Welsch J, Torhors. The contribution of vascular obstruction to the functional defect that follows renal ischemia. *Kidney Int* 1987; 31: 65-71.

[11] Hellberg PO, Bayati A, Kallskog O, Wolgast M. Red cell trapping after ischemia

and long-term kidney damage. Influence of hematocrit. *Kidney Int* 1990; 37: 1240-7.

[12] Hall TS. The pathophysiology of cardiopulmonary bypass. The risks and benefits of hemodilution. *Chest* 1995; 107: 1125-33.

[13] Sungurtekin H, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, Mullany CJ. Cerebral response to hemodilution during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *Anesth Analg* 1999; 89: 1078-83.

[14] DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS, Bogosian ME, Krumholz CF, Clark C, Clough RA, Weldner PW, Lahey SJ, Leavitt BJ, Marrin CA, Charlesworth DC, Marshall P, O'Connor GT. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 769-76.

[15] Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Belisle S, Cartier R, Carrier M. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1998; 81(Suppl 1): S38-S45.

[16] Stafford-Smith M, Conlon PJ, White WD, Newman MF, King S, Grocott HP, Reves JG, Landolfo K. Low hematocrit but not perfusion pressure during CPB is predictive for renal failure following CABG surgery. *Anesth Analg* 1998; 86(Suppl): 102SCA.

[17] Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med* 2005; 33: 1749-56.

[18] Ranucci M, Romitti F, Isgro G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, Ditta A. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: 2213-20.

[19] Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101: 3765-77.

[20] Chew ST, Newman MF, White WD, Conlon PJ, Saunders AM, Strittmatter WJ, Landolfo K, Grocott HP, Stafford-Smith M. Preliminary report on the association of apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 325-31.

[21] Bertges DJ, Fink MP, Delude RL. Hypoxic signal transduction in critical illness. *Crit Care Med* 2000; 28(Suppl 4): N78-N86.

[22] Hameed SM, Aird WC, Cohn SM. Oxygen delivery. *Crit Care Med.* 2003; 31(Suppl 12): S658-S667.

[23] Liam BL, Plochl W, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Hemodilution and whole body oxygen balance during normothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1203-8.

[24] Bronden B, Dencker M, Allers M, Plaza I, Jonsson H. Differential distribution of lipid microemboli after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 643-8.

[25] Abu-Omar Y, Balacumaraswami L, Pigott DW, Matthews PM, Taggart DP. Solid and gaseous cerebral microembolization during off-pump, on-pump, and open cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1759-65.



Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679

Comitê de Ética em Pesquisa (3235-8356)

Processo nº 70/2006

Bauru, 01 de setembro de 2006.

Senhor Professor,

Informamos que após o envio da documentação solicitada referente ao projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa "**Insuficiência renal aguda pelo hemodiluição acentuada em circulação extra corpórea**" de autoria de Fábio Papa Taniguci, sob sua orientação foi novamente analisado e considerado **APROVADO** em reunião deste Comitê realizada no dia 29 de agosto de 2006.

Solicitamos que ao término do trabalho, seja enviado a este Colegiado um relatório final para parecer do trabalho concluído o qual será utilizado para publicação em revista científica.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Henrique Rubo
Coordenador

Ilm^o Sr. Prof. Dr. Antonio Sérgio Martins

ANEXO 2. - Instruções aos autores para publicação no Jornal Brasileiro de Nefrologia

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

OBJETIVOS

O Jornal Brasileiro de Nefrologia (JBN) é uma publicação trimestral (março, junho, setembro e dezembro) da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). O JBN (J Bras Nefrol) tem por finalidade publicar trabalhos originais de todas as áreas da nefrologia, sendo aceitas contribuições em Português ou Inglês.

CONTEÚDO

Editorial: comentário crítico e aprofundado, preparado pelos Editores e/ou pessoa com notória vivência sobre o assunto abordado; comentário editorial: texto escrito a convite sobre um dos artigos da edição ou temas atuais; artigos originais: apresentam resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm toda a informação relevante para o leitor que deseja repetir o trabalho do autor ou avaliar seus resultados e conclusões; artigos de revisão: preferencialmente solicitados pelos Editores a especialistas da área, que se destinam a englobar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, comentando trabalhos de outros autores, baseados em uma bibliografia abrangente; artigos de atualização: destinados a abordar informações atuais relevantes à prática clínica, menos completos que os artigos de revisão; Artigos em Inglês ou outra língua estrangeira; comunicações breves: artigos originais, porém mais curtos, abordando campos de interesse para a nefrologia, com resultados preliminares ou de relevância imediata para a saúde pública; relatos de casos:

apresentação de experiência profissional, baseada em estudo de casos peculiares e comentários sucintos de interesse para atuação de outros profissionais da área; cartas: opiniões e comentários sobre o conteúdo da revista, sua linha editorial ou sobre temas de relevância científica; calendário de eventos: divulgação de eventos ou fatos de conteúdo de interesse para a área e/ou atividades da SBN; prómémória: documentação histórica de assuntos relacionados à nefrologia ou áreas relevantes, ponto de vista histórico; aspectos históricos: documentação: comentário sobre aspectos históricos de assuntos relacionados à nefrologia ou áreas relevantes, ponto de vista histórico.

SELEÇÃO DE ARTIGOS

Na seleção de artigos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pelo periódico.

REVISÃO POR PARECERISTAS

Todos os artigos publicados são revisados por pareceristas anônimos. A decisão sobre a aceitação do artigo para publicação ocorrerá, sempre que possível, no prazo de três meses a partir da data de seu recebimento. Artigos recusados serão devolvidos com parecer.

INEDITISMO DO MATERIAL

O conteúdo do material enviado para publicação no JBN não pode ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outros locais. Para serem publicados em outros locais, ainda que parcialmente, necessitam aprovação por escrito dos Editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores.

COMO ENVIAR MATERIAL AO EDITOR

O trabalho para publicação deve ser escrito em português e se enquadrar em uma das diferentes seções da revista. O material deve ser enviado ao Editor do JBN no endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, conjunto 53, CEP 04044-000, São Paulo, SP, Brasil.

Opcionalmente o material abaixo discriminado pode ser enviado para o endereço eletrônico jbn@sbn.org.br

Enviar aos Editores: 1) carta solicitando publicação do trabalho no JBN, 2) Duas cópias em papel do artigo e de cada tabela e figura (não se aceita fax) e 3) disquete de 3,5 polegadas (de 1,44 MB em formato PC) com cópia eletrônica do artigo e das tabelas e figuras (preferencialmente um arquivo para cada), no número máximo de 6 (seis) por artigo. Os autores devem guardar cópias do material encaminhado.

O texto do artigo deve estar apresentado em um único arquivo de formato DOC ou RTF (Microsoft Word). Para a forma eletrônica das tabelas, só se admitem arquivos de extensão DOC (Microsoft Word) e XLS (Microsoft Excel). Para as figuras, só se admitem arquivos de extensão DOC (Microsoft Word), XLS (Microsoft Excel), AI (Adobe Illustrator) ou EPS (Encapsulated Post-Script). Devem ser observados os itens da Lista de Verificação para Envio de Artigos, que consta em apêndice ao final destas Instruções.

Carta de apresentação

Todos os autores devem assinar a carta enviada ao Editor, porém apenas um deve ser identificado como responsável pela troca de correspondência, fornecendo endereço completo (incluir CEP), telefone e correio eletrônico (se houver) para contato. Ao ser recebido, o artigo é identificado por um número de protocolo, o qual é comunicado ao autor por telefone, fax, e-mail ou carta.

Aspectos éticos

Na carta, os autores devem revelar eventuais conflitos de interesse (profissionais, financeiros e benefícios diretos ou indiretos) que possam influenciar os resultados da pesquisa. De maneira semelhante, os autores devem revelar todas as fontes de financiamento envolvidas no trabalho. Os autores devem garantir que tenha havido consentimento das pessoas envolvidas nas amostras do trabalho. Devem garantir também que respeitaram a privacidade das pessoas envolvidas. Na carta deve constar ainda que o trabalho foi aprovado pelo comitê de ética da instituição à qual estão vinculados os autores.

Direitos autorais

Solicita-se aos autores enviar, junto com a carta aos Editores, um termo de transferência de direitos autorais, contendo assinatura de cada um dos autores, cujo modelo está a seguir apresentado: “Eu/Nós... autor(es) do trabalho intitulado..., o qual submeto(emos) à apreciação do Jornal Brasileiro de Nefrologia, concordo(amos) que os direitos autorais a ele referentes se tornarão propriedade exclusiva da Sociedade Brasileira de Nefrologia, sendo vedada qualquer reprodução total ou parcial, em qualquer outra parte ou meio de divulgação impressa sem que a prévia e necessária autorização seja solicitada por escrito e obtida junto à SBN. Data:... Assinatura:...”

PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Para a apresentação de artigos científicos, o JBN adota normas internacionais estabelecidas no documento de 1997 (Ann Intern Med. 1997;126:36-47) pelo International

Committee of Medical Journal Editors, também conhecido como Grupo de Vancouver.

O documento pode ser obtido na Internet no endereço:

<http://www.acponline.org/journals/annals/01jan97/unifreqr.htm>.

Os artigos devem ser datilografados em espaço duplo (incluindo tabelas e referências), usando apenas um lado do papel, com margens (laterais, superiores e inferiores) de 3 cm em todas as páginas. Todas as páginas, inclusive a do título, devem ser numeradas.

Devem constar da primeira página: a) Título do artigo, que deve ser conciso e completo, descrevendo o assunto a que se refere (palavras supérfluas devem ser omitidas).

Deve-se apresentar a versão do título para o inglês. b) Nome dos autores. c) Titulação acadêmica e indicação da instituição a que cada autor está filiado, acompanhada do respectivo endereço. d) Nome do departamento e/ou instituição onde o trabalho foi realizado. e) Indicação do autor responsável pela correspondência. f) Se o trabalho foi subvencionado, deve-se indicar o nome da agência de fomento que concedeu o auxílio. g) Se foi baseado em tese acadêmica, deve-se indicar o título, ano e instituição onde foi apresentada. h) Se foi apresentado em reunião científica, deve-se indicar o nome do evento, local e data de realização.

Resumos e descritores (palavras-chave)

Artigos originais, comunicações breves, artigos de revisão e artigos de atualização, escritos em português, devem conter, na segunda página, o resumo em português e inglês.

Os resumos devem identificar os objetivos, procedimentos e conclusões do trabalho (máximo 250 palavras para resumos, que deverão ser estruturados). Os resumos estruturados devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusões). Os descritores (palavras-chave), expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidos pelo autor, utilizando-se

o vocabulário controlado do “Decs – Descritores em Ciências da Saúde”, publicação da Bireme (Biblioteca Regional de Medicina) e do Lilacs (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), acrescidos de outros termos, quando necessário. Devem ser apresentados em português e em inglês.

Agradecimentos

Devem ser breves, diretos e dirigidos apenas a pessoas ou instituições que contribuíram substancialmente para a elaboração do trabalho e devem vir antes das referências bibliográficas.

Endereço para correspondência

O endereço do autor responsável deve vir após as referências bibliográficas.

Instruções aos Autores

Instruções aos Autores

ESTRUTURA DO TEXTO

Artigos originais

Os artigos podem conter até 5.000 palavras. A sua estrutura formal deve apresentar os tópicos Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusões. O uso de subtítulos é recomendado particularmente na discussão do artigo. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Sugere-se, quando apropriado, o detalhamento do tópico “Método”, informando o desenho do estudo, local onde foi realizado, participantes do estudo desfechos clínicos de interesse e intervenção. Para esses artigos, deve-se apresentar um resumo.

Comunicações breves

Esses artigos devem ter até 1.500 palavras, incluir resumo seguindo o modelo dos artigos originais e, no máximo, uma tabela ou figura, além das referências

bibliográficas.

Artigos de revisão

Serão encomendados pelos editores e devem ter até 6.000 palavras. O texto do artigo deve conter Introdução, Discussão, Conclusão e outras subdivisões, se necessaryes (Ex: “Quadro clínico”, “Tratamento”). Esses artigos devem apresentar resumo, não necessariamente estruturado. Uma lista abrangente, porém não excessiva, de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto.

Artigos de atualização

Serão encomendados pelos editores e devem conter até 2.000 palavras, apresentar um resumo não necessariamente estruturado e referências bibliográficas.

Relatos de casos

Devem conter até 1.500 palavras. A sua estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação estruturada do caso (por exemplo: identificação do paciente, queixa e história pregressa, antecedentes pessoais e familiares, exame clínico) e Discussão.

Artigos em Inglês ou outra língua estrangeira

Seguem o mesmo padrão que os nacionais (dentro de sua modalidade), porém deverá conter resumo, título e descritores em português.

Cartas aos Editores

Os textos devem ser breves com, no máximo, 500 palavras. Podem ser comentários sobre material publicado na revista ou trazer dados novos e observações clínicas. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências. Todos os autores (máximo de cinco) devem assinar a carta.

Tabelas

Cada tabela deve ser enviada em folha separada na forma impressa. As tabelas devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, sem duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas.

Tabelas reproduzidas de publicações prévias devem citar as referências originais no rodapé.

Figuras

As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, esquemas, quadros, etc.) devem ser enviadas individualmente tanto na forma impressa como na eletrônica. Devem ser encabeçadas por um título apropriado, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução. Fotocópias não serão aceitas. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação.

Análise estatística

Os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (ex. $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) devem ser mencionados.

Havendo citação de aparelhos/equipamentos

Todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, Estado e país de fabricação.

Referências bibliográficas

Referências bibliográficas devem aparecer no final do artigo, na ordem de suas citações no texto. Devem seguir as normas do International Committee of Medical Journal Editors. Os títulos dos periódicos deverão ser referidos na forma abreviada de acordo com o Index Medicus (List of Journals Indexed in Index Medicus). Se a lista de referências não seguir a norma adotada, os trabalhos poderão ser rejeitados, sem revisão de conteúdo.

Recomenda-se a inclusão de até 40 referências bibliográficas para artigos originais, 15 para comunicações breves, 15 para relatos de caso, 80 para artigos de revisão e 40 para artigos de atualização.

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas citados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o modelo dos exemplos abaixo:

Artigos de periódicos (um só autor)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? Rev Bras Psiquiatr 1998;20:113-6.

Artigos de periódicos (de dois a seis autores)

Veja KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Ramos A, Fraga S, Krieger M, Jardim S, Curi R, Ferreira F, et al. Aspectos psiquiátricos da intoxicação ocupacional pelo mercúrio metálico: relato de um caso clínico.

Rev Bras Psiquiatr 1998;20:200-6.

Artigos sem nome do autor

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J 1994;84:15.

Livros no todo

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Teses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Trabalhos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors.

MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland;1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:

<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Outros tipos de referência deverão seguir o documento de 1997 do International Committee of Medical Journal Editors (Grupo de Vancouver), disponível na Internet no site

www.acponline.org/journals/annals/01jan97/unifreq.htm

Citações no texto

Citações no texto e referências citadas em legendas de tabelas e figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos sobrescritos. Deve-se incluir apenas o número da referência, sem outras informações. (Ex: Segundo a mais recente revisão¹...)

Abreviações

As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização.

Em seguida, não se deve repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos

Deve-se usar o nome genérico.

3 J Bras Nefrol Volume XXVIII - nº 2 - Junho de 2006

APÊNDICE I

Modelo da Carta de Apresentação

Senhor Editor,

Pela presente, nós, abaixo-assinados, encaminhamos o artigo (nome do trabalho), de nossa autoria, apresentado como artigo (modalidade – original; revisão; atualização;

relato de caso; etc.) à apreciação do Corpo Editorial do Jornal Brasileiro de Nefrologia para publicação.

Em atenção às normas constantes das “Instruções aos Autores”, informamos que: a) o referido estudo foi realizado na (nome da instituição); b) o protocolo foi aprovado pelo comitê de ética de nossa instituição; c) foi obtido o termo de consentimento para estudos que envolvem seres humanos; d) cedemos para a Sociedade Brasileira de Nefrologia, em caráter irrevogável, em caso de aceitação para publicação, os direitos autorais do estudo que ora encaminhamos, reconhecendo que é vedada qualquer reprodução total ou parcial sem prévia e necessária autorização solicitada por escrito e obtida junto à SBN; e) estamos guardando cópia do material ora encaminhado; e f) o trabalho teve o suporte financeiro de (nomes das instituições que deram apoio à realização do estudo).

No que se refere ao imperativo ético de apontar possíveis fatores capazes de influenciar resultados da pesquisa, salientamos que (explicitar, se for o caso, as relações que envolvem conflitos de interesse profissionais, financeiros e benefícios diretos ou indiretos, ou declarar explicitamente a inexistência de tais vinculações).

Para viabilizar a troca de correspondência, fica estabelecido. (nome do autor escolhido, seguido do nome da instituição, endereço postal completo, telefone e, se possível, endereço eletrônico).

Sendo o que era para o momento, e, no aguardo de sua manifestação, subscrevemo-nos.

Atenciosamente,

(Local e data, seguidos das assinaturas e respectivos nomes completos.)

APÊNDICE II

Lista de verificação para envio de artigos

Antes de encaminhar seus artigos para publicação no Jornal Brasileiro de Nefrologia, os autores devem verificar se o material encaminhado obedece às seguintes condições:

Autores

- São apresentados nome e sobrenome dos autores.
- São apresentadas as instituições às quais cada autor é vinculado.
- É apresentado o nome, a titulação, o cargo e o endereço de um dos autores para correspondência.
- Carta de apresentação atende requisitos éticos (assinada por todos os autores, menciona conflitos de interesse existentes, citadas as fontes de apoio ou financiamento etc.).

Título

- É apresentado em inglês, em português e título resumido.

Modalidade

- É apresentada a modalidade do artigo (original, revisão, relato de caso, atualização e outros)

Resumo

- É estruturado e contém até 250 palavras (artigo original e comentário breve).
- Contém até 150 palavras (artigo de atualização e de revisão).
- É apresentado em português e em inglês (exceto carta e relato de caso).

Descritores (keywords)

- Integram o vocabulário do Decs (Bireme-Lilacs).
- Estão apresentados em português e em inglês.

Referências

() Seguem as normas do Grupo de Vancouver (ex: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.)

() São numeradas na ordem em que aparecem no texto.

() São identificadas por números arábicos, sobrescritos. Ex: “conforme atesta Johnson,1”.

() Obedecem ao limite de 40 para artigos originais, 15 para comunicações breves, 15 para relatos de caso, 80 para artigos de revisão e 40 para artigos de atualização.

Apresentação

() Em sua versão eletrônica, o trabalho está redigido em um único arquivo de texto em formato DOC ou RTF (Microsoft Word).

() Em sua versão impressa, o trabalho está apresentado em duas vias.

() As tabelas e figuras não ultrapassam, em conjunto, o limite máximo de 6 unidades.

() Em sua versão eletrônica, as tabelas estão apresentadas em formato DOC (Microsoft Word) ou XLS (Microsoft Excel).

() Em sua versão eletrônica, as figuras estão apresentadas em formato DOC (Microsoft Word), XLS (Microsoft Excel), AI (Adobe Illustrator) ou EPS (Encapsulated Post-Script).

Estas “Instruções aos Autores” foram elaboradas a partir das normas internacionais estabelecidas no documento de 1997 pelo International Committee of Medical Journal Editors (Ann Intern Méd. 1997;126:36-47). O documento original, em inglês, pode ser obtido na Internet no endereço: <http://www.acponline.org/journals/annals/01jan97/unifreqr.htm>. A versão na íntegra em português pode ser obtida

no endereço <http://www.sbp.com.br/regulamentaca.html>.

European Journal of Cardio-thoracic Surgery - Instructions for Authors

General requirements

The *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* (EJCTS) welcomes scientific contributions to the journal in the field of cardio-thoracic surgery. Papers from the annual meetings of the European Association for Cardio-thoracic Surgery will be also considered in the course of the following year. All manuscripts are subject to review by the Editor, Associate Editors, Editorial Boards, invited referees and a statistician when appropriate. Acceptance is based upon the originality, significance, and validity of the material presented. Please note that journal policy dictates that Case Reports will only be considered if they are unique and of exceptional interest to the readership.

Randomized controlled trials (RCT) should be reported in accordance with a recognized checklist. The checklist used should be mentioned in the Materials and methods section.

Submission letter. All new manuscripts should be accompanied by a submission letter that includes the following statements: (a) there has been no duplicate publication or submission elsewhere (see: *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:1); (b) all authors have read and approved the manuscript; (c) subject to acceptance, authors will transfer copyright to the Publisher; and (d) there is no ethical problem or conflict of interest (see below). The submission letter should also indicate the type of paper and the appropriate subject category.

Human research. Authors should stipulate in the Materials and methods section that informed consent was obtained where applicable and state that the study was approved by their institutional ethics committee on human research.

Animal research. Authors should stipulate in the Materials and methods section that all animals received humane care in compliance with the European Convention on Animal Care and that the study was approved by their institutional ethics committee.

Conflict of Interest Policy. The Editors require authors to disclose any commercial associations that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article. All sources of funding for the work should be acknowledged in a footnote on the title page, as should all institutional affiliations of the authors (including corporate appointments). Other kinds of associations, such as consultancies, stock ownership or other equity interests or patent-licensing arrangements should be disclosed to the editors in the cover letter at the time of submission. If no conflict of interest exists, please state this in the cover letter. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or for failure to fulfill the above-mentioned requirements.

Content of paper

The paper should be submitted in one of the following article types: Original article (OA); Editorial (ED); Review article (REV); Case report (CR); Images in Cardio-thoracic Surgery (ICTS); How-to-do-it (HTDI); Letter to the Editor (LTTE); - see the journal for examples. The specification for each submission category should contain but not exceed the following.

Item	OA	ED	REV	CR	ICTS	HTDI	LTTE
Submission letter	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Maximum number authors	8	unlimited	8	4	4	4	4
Structured abstract(max. 350 words)	yes	no	no	no	no	no	no
Short abstract (max. 200 words)	no	no	no	yes	no	yes	no
Summary (max. 350 words)	no	no	yes	no	no	no	no
Word count on text	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Maximum text words	5000	1000	unlimited	1000	50	850	500
Key words (3-6)	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Maximum number of references	25	10	unlimited	10	0	8	5

* Figures including composite parts a,b,c, etc. will only be allowed if ALL of the constituting parts are mounted into 1 image / 1 electronic file.

IMPORTANT: ALL papers submitted not-conforming to the above specifications will not be considered for review and immediately returned to the authors - note that it saves everybody time to submit correctly the first time around.

Subject categories. The most appropriate subject category should be selected and indicated for your paper from the following: Arrhythmia, Assisted circulation, Cardiac general, Cardiopulmonary bypass, Congenital, Coronary, Esophagus, Experimental, Pulmonary, Thoracic general, Transplantation, Valves, Vascular thoracic.

Language. Manuscripts must be written in English. Spelling can be British or American, but consistent throughout. Authors in Japan please note: upon request, Elsevier K.K. will provide authors with a list of people who can check and improve the English of their paper (before submission). Please contact our Tokyo office: Editorial Service, Elsevier K.K., Higashi Azabu 1-chome, Building 4F, 1-9-15, Higashi Azabu, Minato-ku, Tokyo, 106-0044 Japan, Tel: (+81)3 55615032; Fax: (+81)3 55615045; E-mail: info@elsevier.co.jp.

Layout/presentation. The whole manuscript should be keyed double-spaced throughout. The pages should be numbered. Where appropriate (see table), manuscripts should be organized as follows: (a) Title page; (b) Abstract and Key words; (c) text with the following sections: Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, Acknowledgements; (d) Tables; (e) Figure legends; (f) Video legends; and (g) References. Any figures and videos should be supplied as outlined below.

Title page. The title page should include a brief and descriptive title of the article (no abbreviations allowed), the first name and surname(s) of the author(s) (but no qualifications), and the name and location of the establishment where the research was carried out (in English). The name, address, telephone and fax numbers and the e-mail address of the corresponding author should be typed at the bottom of the title page. If the manuscript was presented at a meeting, the meeting name, venue, and the date on which it was read should be indicated. An exact word count of the abstract and of the text, excluding figures, tables and references, should be given.

Abstract. The abstract is an essential and the most read part of the paper. It should be factual and free of abbreviations except for SI units of measurement. The abstract should be printed on a separate page. A structured abstract must have four sections: (1) Objectives: should describe the problem addressed in the study and its purpose. (2) Methods: should explain how the study was performed (basic procedures with study materials and observational and analytical methods). (3) Results: should describe the main findings with specific data and their statistical significance, if possible. (4)

Conclusions: should contain the main conclusion of the study.

Key words. Following the abstract, 3-6 key words should be given for subject indexing.

They should be taken from Index Medicus or composed on similar lines.

Text

Introduction: should state the purpose of the investigation and give a short review of pertinent literature.

Materials and methods: should be described in detail with appropriate information about patients or experimental animals. Use of abbreviations renders the text difficult to read; abbreviations should be limited to SI units of measurement and to those most commonly used, e.g. VSD, ASD, CABG. Generic names of drugs and equipment should be used throughout the manuscript, with brand names (proprietary name) and the name and location (place, state) of the manufacturer in brackets when first mentioned in the text.

Results: should be reported concisely and regarded as an important part of the manuscript. They should be presented either in tables and figures, and briefly commented on in the text, or in the text alone. Repetition of results should be avoided! For statistical analysis, follow the 'Guidelines for data reporting and nomenclature' (Ann Thorac Surg 1988;46: 260-261).

Discussion: is an interpretation of the results and their significance with reference to pertinent work by other authors. It should be clear and concise. The importance of the study and its limitations should be discussed.

Acknowledgements: of financial or personal assistance should, if appropriate, be placed at the end of the text.

Tables: should be self-explanatory, supplementing but not duplicating the text. A brief title should be provided. Any abbreviations used in the Tables should be defined. Each Table should be keyed on a separate page.

Legends: required for each figure and video (see below).

References: should be arranged sequentially following appearance in the text. References should be cited in the text as numbers in square brackets. Personal communications, websites and unpublished data should not be included in the list of references, but can be mentioned in the text only. All authors should be listed (use of 'et al.' is not acceptable). Journals should be indexed in, and their abbreviations conform to, Index Medicus. Please follow this reference style carefully as the reference list will be hypertext linked to enable the reviewers to cross-reference on-line.

Presentation examples as follows:

Journals

[1] Solaini L, Bagnioni P, Grandi U. Role of videoendoscopy in pulmonary surgery: present experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:65-68.

Books

[2] Cooley DA. *Techniques in cardiac surgery*. Philadelphia: Saunders, 1984:167-176.

Multi-author books

[3] Huang GJ, Wu YK. Operative technique for carcinoma of the esophagus and gastric cardia. In: Huang GJ, Wu YK, editors. *Carcinoma of the esophagus and gastric cardia*. Berlin: Springer, 1984:313-348.

On-line-only publications (note: DOI is the only acceptable on-line citation)

[4] Kazaz M, Celkan MA, Ustunsoy H, Baspinar O. Mitral annuloplasty with biodegradable ring for infective endocarditis: a new tool for the surgeon for valve repair in childhood. *Interact CardioVasc Thorac Surg* doi:10.1510/icvts.2005.105833.

Authors are encouraged to cite previous key references from EJCTS/ICVTS in order to establish that their studies are well founded.

Figures. All artwork and lettering must be of professional quality. Reproduction of color figures is possible, but the authors will be asked to pay the extra printing costs (approximately Euro 270 per color page). Figures should be numbered in the order they appear in the text.

Videos. Where appropriate, video sequences may be submitted using standard digital video formats. Videos must be relevant and contain only vital/novel information and should ideally run no longer than 30 seconds (see specifications below). One still image (screen shot) per video must also be submitted. Videos will be displayed in the on-line journal only - the video URL address will be printed in the hardcopy journal to link to the video in the on-line journal. Videos should be numbered in the order they appear in the text.

Submissions procedure

Electronic manuscripts - on-line submission (preferred)

Manuscripts submitted on-line can be handled much more efficiently generally resulting in a shorter reviewing process. First time users need to register. Electronic manuscripts should be submitted via:

<http://submit-ejcts.ctsnetjournals.org/>

Please complete the on-line submission form carefully and upload the following items as specified:

(1) Text (including title page) and Tables (plus any embedded artwork - optional) combined into ONE word processor file (.doc or .rtf preferred) - upload as Manuscript file.

(2) Artwork for on-line review (creation of optimal PDF): .jpg files preferred

(specification: 72 dots per inch/600 pixel screen width, grayscale for black and white, RGB for color). One file per figure - upload as Image files.

(3) Original artwork for print (all revised manuscripts only): .tif files obligatory (specification: sized to 8.4 cm column width, resolution: 1000 dots per inch for line art, 300 dots per inch grayscale/combine/color, CMYK for color) - upload as Supplemental files. This specification enables your artwork to be reproduced with the best possible printing quality. Failure to upload print quality artwork files with the revision will delay eventual publication. If unable to supply artwork electronically in the required format (only), post hard-copies (GLOSSY PRINTS) to the address below for scanning.

(4) Video (on-line viewing only): .avi, .mov, .mpg or .rm files preferred (specification: frame size: 320 x 240 pixels, duration: maximum 30 seconds, number of frames/second: 20-30). Corresponding still images also required: .jpg preferred (specification: 72 dots per inch) - upload as Supplemental files.

Hard-copy manuscripts

Post/courier to: Prof. L.K. von Segesser, Editor-in-Chief, c/o Editorial Office EJCTS, av. Grand-St.-Bernard 69B (app. 6), CH-1920 Martigny (VS), Switzerland. Tel: (+41)27 7236171; Fax: (+41)27 7236173; E-mail: info@ejcts.ch

One complete copy of the manuscript and three sets of original illustrations - including still image(s) for any video(s) (marked on the back to indicate the corresponding author's name, the figure number and the top edge) should be submitted together with the electronic file of the text (and artwork/videos if possible) on disk, zip disk or CD.

Note that the review system is totally electronic so you must be prepared to register and work on-line to further process your submission - even if you submitted on paper with disk. Also, processing of hard-copy manuscripts is generally slower than for electronic submission.

Revised manuscripts

Label accordingly (2nd, 3rd version) including new figures, videos and tables; provide a covering letter, replying point-by-point to the Editor's and referees' comments, and describing the changes which have been made in the revised version. Highlight the changes in the revised manuscript to facilitate editorial reassessment.