

**Adriano Teixeira Fernandes**

**Dosagem de NGAL no perioperatório de cirurgia  
bariátrica videolaparoscópica: comparação de  
Anestesia Venosa Total (TIVA) *versus* Sevoflurano**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre.

Profa. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo  
Orientadora

Botucatu-SP  
2012

*Aos meus pais e avós; aos meus filhos, que me inspiram a que eu  
me mantenha em contínuo aprendizado; à minha esposa Francine*

*À Profa. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo,  
pelo apoio acadêmico, incentivo e extremo respeito e gentileza  
dispensados, o que transformou seu aluno em admirador e amigo.*

À FAPESP, pelo Auxílio à Pesquisa, Processo 2010/17300-9.

Aos pacientes, pois sem eles o trabalho não teria sido possível.

Ao colega e amigo Rodrigo Leal Alves, pela ajuda imprescindível na execução deste trabalho, principalmente por ter dedicado muito do seu raro tempo livre em detrimento de sua convivência familiar.

Aos docentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pelos valiosos ensinamentos durante o curso.

Aos companheiros de jornada e amigos Nazel Oliveira, Rodrigo Leal Alves e Emanuel Biscarde, pelo apoio e companheirismo que tornaram nossas viagens aprazíveis.

À Dra. Maria José Ramalho, pela ajuda constante e incentivo durante todo o trabalho.

Aos médicos residentes do Hospital São Rafael pela participação e, especialmente, ao Dr. Fabiano Amaral pela dedicação especial e ativa participação neste trabalho.

Ao Dr. Ricardo Ribeiro dos Santos, coordenador do CBTC do Hospital São Rafael, pela valiosa ajuda recebida.

A toda equipe do laboratório do Hospital São Rafael, chefiada pela Dra. Luciana Estrella pelo apoio recebido, especialmente à Dra. Jussara Silveira pela dedicação especial.

À Dra. Liliana Ronzoni, diretora do Hospital São Rafael, por ter apoiado o nosso projeto.

Ao Dr. Luiz Alberto Vicente Teixeira e aos demais colegas do grupo de Anestesiologia “Dr. Valdir Medrado”, pela ajuda incondicional.

Aos competentes funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, especialmente Srta. Neli, Senhores Marcelo e André e Sra. Joana, pela dedicação, atenção e competência em tudo que fazem.

"Somos o que fazemos, mas  
somos, principalmente, o que  
fazemos para mudar o que  
somos"

**Eduardo Galeano**

<b>Figura 1</b>	Pressão arterial média (mmHg) em diferentes momentos do perioperatório, conforme tipo de anestesia.....	32
-----------------	---	----

---

<b>Tabela 1</b>	Idade (anos), peso (kg), gênero masculino (nº), índice de massa corpórea ( $\text{kg.m}^{-2}$ ), taxa de filtração glomerular basal (TFG) ( $\text{mL.min}^{-1}$ ), tempo de pneumoperitônio (min), pressão intra-abdominal do pneumoperitônio (mmHg), glicemia capilar média intraoperatória ( $\text{mg.dL}^{-1}$ ), conforme tipo de anestesia.....	30
<b>Tabela 2</b>	Prevalência de doenças associadas à obesidade e ao tabagismo, conforme tipo de anestesia.....	31
<b>Tabela 3</b>	Incidência de náuseas e vômitos no CRPA conforme tipo de anestesia.	33
<b>Tabela 4</b>	Pressões ventilatórias durante a pneumoperitônio ( $\text{cmH}_2\text{O}$ ) por grupo de anestesia.....	34
<b>Tabela 5</b>	Dose média de morfina (mg) no pós-operatório imediato de CBVL por tipo de anestesia.....	34
<b>Tabela 6</b>	Valores de NGAL sérica ( $\text{ng.mL}^{-1}$ ), mediana (1º e 3º quartis) M0, antes da anestesia, M1, 6 horas após pneumoperitônio, e M2, 24 horas após pneumoperitônio, em todos os pacientes e conforme o tipo de anestesia.....	35
<b>Tabela 7</b>	Incidência de alterações da função renal pelo critério RIFLE em M1 e M2 por tipo de anestesia.....	35
<b>Tabela 8</b>	Incidência de classificação de risco renal no M1 pelo critério RIFLE e NGAL sérica no M1 acima de $50 \text{ ng.mL}^{-1}$ .....	36
<b>Tabela 9</b>	Sensibilidade, especificidade, valores preditivos e razões de probabilidade do ponto de corte $50 \text{ ng.mL}^{-1}$ de NGAL sérica no M1 para detecção de risco pelo critério RIFLE em M1.....	36
<b>Tabela 10</b>	Duração do pneumoperitônio (min) e incidência de risco pelo critério RIFLE em M1.....	37
<b>Tabela 11</b>	Duração do pneumoperitônio (min) e incidência de NGAL acima de $115 \text{ ng.mL}^{-1}$ no M1 e M2.....	37



---

Fernandes AT. Dosagem de NGAL no perioperatório de cirurgia bariátrica videolaparoscópica: comparação de Anestesia Venosa Total (TIVA) *versus* Sevoflurano, Botucatu, 2012. 61p. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia), Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## RESUMO

**Introdução e Objetivo:** a cirurgia bariátrica videolaparoscópica (CBVL) é “padrão ouro” para o tratamento cirúrgico de obesidade mórbida. Entretanto, o pneumoperitônio pode trazer riscos aos rins, decorrentes da sua duração e da magnitude da pressão intra-abdominal, que acarreta diminuição do fluxo sanguíneo renal, habitualmente expresso como oligúria reversível. Além disso, como outros tipos de cirurgia, a CBVL deflagra resposta inflamatória aguda. A NGAL (lipocalina associada à gelatinase dos neutrófilos) é um marcador precoce, específico e sensível de função renal, assim como um marcador da resposta inflamatória. Os anestésicos gerais, tanto o propofol quanto o sevoflurano, exercem proteção aos rins e atenuam a resposta inflamatória aguda decorrente do trauma cirúrgico. O objetivo deste estudo foi comparar a variação dos níveis séricos da NGAL e sua associação com critérios de lesão renal aguda (LRA) RIFLE no perioperatório de CBVL comparando a anestesia geral venosa total (TIVA) com propofol e a anestesia inalatória com sevoflurano (SEVO). **Método:** 64 pacientes submetidos à CBVL foram randomizados para dois grupos de anestesia, TIVA e SEVO, 32 pacientes por grupo. Amostras sanguíneas para dosagem de creatinina e NGAL foram colhidas em três momentos: M0, antes da indução anestésica; M1, 6 horas após pneumoperitônio; e M2, 24 horas após o pneumoperitônio. A diurese foi mensurada por 24 horas e critério RIFLE estratificado por período. Diferenças entre as medidas foram comparadas por testes não paramétricos. **Resultados:** não encontramos incidência de lesão renal aguda (LRA) pelo critério RIFLE em nenhum dos grupos; diferenças na incidência de classificação de risco pelo critério RIFLE nos dois grupos; diferença estatisticamente significativa nas medidas perioperatórias de NGAL sérica entre os dois tipos de anestesia em nenhum dos momentos considerados. **Conclusão:** não encontramos diferença significativa nos níveis séricos de NGAL quando comparamos TIVA *versus* SEVO no perioperatório de CBVL.

**Palavras-chave:** obesidade, cirurgia bariátrica, lesão renal aguda, NGAL, laparoscopia, pneumoperitônio.

Fernandes AT. Quantitative determination of NGAL in the perioperative period of laparoscopic bariatric surgery: comparison of total intravenous anesthesia (TIVA) versus sevoflurane. Botucatu, 2012. 61p. Dissertation (MS in Anesthesiology), Botucatu Medical School, UNESP-Univ. Estadual Paulista.

## **ABSTRACT**

**Backgrounds and Objectives:** videolaparoscopic bariatric surgery (VLBS) is the "gold standard" for surgical treatment of obesity. However, pneumoperitoneum may pose risks to the kidneys due to a decrease in renal blood flow usually expressed as reversible oliguria. Furthermore, as other types of surgery, VLBS triggers acute inflammatory response. Lipocalin-2 (NGAL) is an early, specific and sensitive biomarker of acute renal injury, as well as a marker of inflammatory response. General anesthetics, both propofol and sevoflurane, exert protection to the kidneys and attenuate the acute inflammatory response from surgical trauma. The objective was to compare the effects of two types of general anesthesia, total intravenous anesthesia (TIVA) versus inhalation anesthesia with sevoflurane (SEVO), on the variation of serum NGAL in the perioperative period of VLBS and its association with "RIFLE" criteria of acute kidney injury at the same period. **Method:** sixty-four patients scheduled for CBVL were randomized for two groups of anesthesia, TIVA or SEVO. Blood samples for creatinine and serum NGAL were collected in three moments (M0 – before anesthesia, M1 - 6 hours after pneumoperitoneum and M2 - 24 hours after pneumoperitoneum) and urine output was measured for 24hours in the post-operative period for RIFLE criteria inclusion. The RIFLE criteria was used to evaluate acute kidney injury (AKI) after 6 and 24 hours of pneumoperitoneum. Differences between groups were compared with non-parametric tests. **Results:** There was no incidence of AKI by RIFLE Criteria in either group. There were no significant differences in serum NGAL during the perioperative period in both groups. There was no difference in RIFLE criteria classification in either group. **Conclusion:** We did not find a significant difference in the serum levels of NGAL in the perioperative period of a VLBS when comparing SEVO and TIVA with propofol.

**Keywords:** obesity, NGAL, bariatric surgery, acute kidney injury, laparoscopic, pneumoperitoneum

---

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
1.1 Obesidade: definição, epidemiologia e indicações de cirurgia.....	12
1.2 Cirurgia bariátrica videolaparoscópica: implicações para o sistema urinário.....	13
1.3 Monitorização de função renal.....	14
1.4 NGAL: estrutura e função.....	16
1.5 NGAL e inflamação.....	18
1.6 NGAL na obesidade.....	18
1.7 Cirurgia bariátrica e inflamação.....	19
1.8 Anestésicos e inflamação.....	20
1.9 Anestésicos e renoproteção.....	20
1.10 Hipótese do estudo.....	21
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	22
<b>3 SUJEITOS E MÉTODOS</b> .....	23
3.1 Local do estudo.....	23
3.2 Seleção de pacientes.....	23
3.3 Técnica cirúrgica.....	24
3.4 Randomização.....	24
3.5 Grupos estudados.....	24
3.5.1 Grupo TIVA.....	24
3.5.2 Grupo SEVO.....	25
3.6 Monitorização.....	26
3.7 Hidratação perioperatória.....	26
3.8 Atributos estudados.....	27
3.8.1 Atributos para atendimento das finalidades do estudo.....	27
3.8.2 Atributos para controle do estudo.....	27
3.9 Momentos estudados.....	28
3.10 Análise estatística.....	29
<b>4 RESULTADOS</b> .....	30
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	38
5.1 População do estudo.....	38
5.2 Valores de NGAL sérica basal na população estudada.....	38
5.3 As técnicas anestésicas empregadas e resultado clínico.....	39
5.4 Cirurgia bariátrica videolaparoscópica e LRA.....	39
5.5 Hidratação na CBVL e a LRA.....	42
5.6 Pneumoperitônio na CBVL e a LRA.....	43
5.7 NGAL, LRA e associação com critério RIFLE.....	44
5.8 Variação de NGAL sérica e tipo de anestesia.....	45
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	47
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	48
<b>ANEXOS</b> .....	57

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Obesidade: definição, epidemiologia e indicações de cirurgia

A obesidade é definida como o aumento do índice de massa corpórea (IMC) acima de  $30 \text{ m.kg}^{-2}$ , calculado pela fórmula que considera o peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado. Ela pode ser dividida em 3 graus, grau 1 (IMC de 30 a  $34,9 \text{ m.kg}^{-2}$ ), grau 2 (IMC 35 a  $39,9 \text{ m.kg}^{-2}$ ) e grau 3 ou obesidade mórbida (IMC maior de  $40 \text{ m.kg}^{-2}$ )<sup>(1)</sup>.

A obesidade é uma epidemia mundial. Nos Estados Unidos, no período de 2007-2008, 32,2% dos homens e 35,5% das mulheres apresentavam obesidade, entretanto houve estabilização na prevalência na última década<sup>(1)</sup>. No Brasil, a prevalência de obesidade aumentou expressivamente desde 1974, cresceu mais de quatro vezes entre os homens, de 2,8% para 12,4% e mais de duas vezes entre as mulheres, de 8,0% para 16,9%<sup>(2)</sup>. O excesso de peso triplicou entre homens, de 18,5% para 50,1%, e nas mulheres elevou-se de 28,7% para 48,0%, no período de 1974 a 2009<sup>(2)</sup>. É um grave problema de saúde pública, uma vez que está associada ao aparecimento de doenças como a hipertensão arterial, diabetes, apneia obstrutiva, doenças cardiovasculares, enfermidades que diminuem significativamente a qualidade e a expectativa de vida da população<sup>(3)</sup>.

Em decorrência do grande aumento do número de obesos e, também, pelo fato de que grande parte deles não conseguir perda de peso por métodos clínicos, a cirurgia bariátrica tem sido utilizada para tratamento da obesidade mórbida (OM) com sucesso na perda de peso e melhoria das principais doenças associadas: diabetes, hipertensão arterial e da apneia obstrutiva do sono<sup>(3)</sup>. Atualmente as cirurgias vêm sendo indicadas em pacientes portadores de OM e de obesidade grau 2 associada a doenças crônicas, desencadeadas ou agravadas pela obesidade, desde que

comprovada a incapacidade de perder peso por meio de tratamentos clínicos reconhecidos<sup>(3)</sup>.

## **1.2 Cirurgia bariátrica videolaparoscópica: implicações para o sistema urinário**

As técnicas cirúrgicas empregadas para o tratamento de obesidade podem tanto ser realizadas por abordagem aberta (laparotômicas) quanto por via laparoscópica. Entretanto, as técnicas de cirurgia bariátrica videolaparoscópicas (CBVL) vêm progressivamente substituindo as técnicas abertas, uma vez que apresentam vantagens como menor tempo de internamento, menor dor pós-operatória e menor incidência de complicações que a cirurgia convencional ou laparotômica<sup>(4)</sup>. Embora a segurança da cirurgia bariátrica videolaparoscópica seja reconhecida, e considerada até maior que a cirurgia aberta, os pacientes submetidos à CBVL têm risco perioperatório de lesão renal aguda (LRA) por diversos fatores. Produção de substâncias bioativas associadas ao excesso de tecido adiposo<sup>(5)</sup>, que ocorre tanto na técnica aberta quanto na laparoscópica, o aumento da pressão intra-abdominal pelo acúmulo de gordura visceral e pelo pneumoperitônio cirúrgico<sup>(6)</sup> e o dano tubular induzido por rabdomiólise durante a cirurgia<sup>(7)</sup> são algumas das explicações encontradas na literatura para justificar esse evento.

O aumento da pressão intra-abdominal causado pelo pneumoperitônio desencadeia alterações do funcionamento renal há muito tempo conhecidas: diminuição do fluxo sanguíneo cortical e aumento da resistência venosa, desvio do sangue cortical para a medula, vasoconstrição aferente e eferente, aumento de renina e, conseqüentemente, da aldosterona e diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), clinicamente expressa como oligúria transitória<sup>(8)</sup>. O aumento de CO<sub>2</sub> tecidual, decorrente da utilização de CO<sub>2</sub> para o pneumoperitônio, pode elevar a resistência vascular sistêmica e pulmonar e causar acidemia. A acidemia piora a perfusão renal devido ao aumento do tônus simpático e da vasoconstrição renal. O pneumoperitônio

pode aumentar a liberação de hormônio antidiurético (ADH), que contribui para a ocorrência de oligúria transitória<sup>(9)</sup>.

Ainda que a principal alteração clínica da função renal durante o pneumoperitônio seja a oligúria reversível<sup>(10)</sup>, existem evidências histológicas experimentais de dano tubular renal, principalmente quando utilizada pressão intra-abdominal peritoneal acima de 15 mmHg<sup>(11)</sup>. Foi demonstrado que o estresse oxidativo, evidenciado pelo aumento da atividade da xantina oxidase e diminuição de glutatona, causados pela hipoperfusão nos rins submetidos ao pneumoperitônio, foi responsável pelas alterações histológicas renais<sup>(11)</sup>. Observa-se também recuperação funcional renal mais lenta nos pacientes receptores de rins de doadores vivos coletados por técnica laparoscópica do que os receptores de rins coletados por cirurgia aberta<sup>(12)</sup>, o que representa evidência de sofrimento renal causado pelo aumento da pressão intra-abdominal durante o pneumoperitônio. Não obstante, lesões renais desencadeadas pelo pneumoperitônio tenham sido demonstradas experimentalmente, os trabalhos clínicos que utilizaram o marcador de lesão tubular N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) urinária, em seres humanos submetidos à laparoscopia, tiveram resultados conflitantes<sup>(13,14)</sup>. Apenas um trabalho identificou algum grau de lesão glomerular, representada pela elevação da NAG urinária imediatamente após laparoscopias<sup>(13)</sup>.

### 1.3 Monitorização da função renal

Atualmente, a avaliação clínica de função renal depende de biomarcadores funcionais, como a creatinina e ureia séricas. Infelizmente, embora seja o marcador mais utilizado de função renal, a creatinina sérica é indicador tardio e pouco confiável de lesão renal aguda (LRA), pois é influenciada por fatores não renais como sexo, idade, massa e metabolismo muscular, medicamentos, estado de hidratação, nutrição e da secreção tubular da própria creatinina. Grande número de condições renais agudas e crônicas pode existir sem aumento da creatinina sérica, devido à reserva funcional renal, que pode não permitir aumento de creatinina sérica até que mais de 50% da

função renal seja perdida<sup>(15)</sup>. Portanto, a elevação da concentração sérica de creatinina e ureia é tardia em relação à queda de TFG e ao dano tecidual renal.

Além da dificuldade de diagnóstico precoce, devido às características inerentes aos tradicionais marcadores funcionais de lesão renal, como a ureia e creatinina, existe uma grande diversidade de definições de LRA, que variam desde valores absolutos de ureia e creatinina a acréscimos absolutos ou percentuais aos valores basais destes biomarcadores. Essa grande divergência de definições dificulta a comparação entre os estudos que avaliam a função renal<sup>(16)</sup>. Com intuito de padronização dos critérios de LRA, um consenso multinacional criou a classificação RIFLE<sup>(16)</sup>, sigla correspondente a R (*risk*) risco de lesão renal, I (*injury*) lesão renal, F (*failure*) insuficiência ou falência renal, L (*loss*) perda renal, E (*end stage*) estágio final de doença renal. Os dados base para a classificação nas categorias RIFLE são a TFG, a diurese e a creatinina sérica. A classificação RIFLE divide-se em três categorias de gravidade todas três de alta sensibilidade e baixa especificidade para lesão renal aguda (risco, lesão e falência), e duas categorias clínicas (perda e estágio final de lesão renal), conforme a descrição abaixo:

**Risco** - aumento de creatinina sérica 1,5 vezes do seu valor basal, queda de TFG maior que 25% do valor basal ou queda de diurese abaixo de  $0,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  por 6 horas.

**Lesão** - aumento de creatinina acima de 2 vezes o seu valor sérico basal ou queda de TFG maior que 50% do valor basal ou queda de diurese abaixo de  $0,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  por 12 horas.

**Falência** - aumento de creatinina sérica acima de 3 vezes o seu valor basal ou queda da TFG maior que 75% do basal, queda de débito urinário acima de  $0,3 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , anúria por 12 horas ou ainda creatinina sérica acima de 4 mg/dL.

**Perda renal** - falência renal de duração superior a 4 semanas.

**Estágio final de doença renal** - falência renal de duração superior a 3 meses.

O critério RIFLE padronizou a utilização dos marcadores clínico e laboratorial funcional, já utilizados rotineiramente (creatinina e diurese) para

diagnóstico de LRA, tendo sido validado, inclusive, como indicador de mortalidade<sup>(17)</sup>. Apresenta, entretanto, limitações em relação ao tempo de diagnóstico, pois depende da dosagem da creatinina, que pode demorar significativamente para apresentar elevação, assim como da diurese, cuja detecção de diminuição pode ser tardia.

A NGAL surgiu recentemente como marcador sensível, específico e precoce para a detecção de lesão renal aguda (LRA), após a observação da sua rápida expressão em modelo de isquemia/reperfusão renal<sup>(18)</sup>. Foi desde então testada em diversas situações clínicas, como cirurgia cardíaca de adultos e crianças<sup>(19,20)</sup>, medicina crítica<sup>(21,22)</sup>, pós uso de contrastes radiológicos<sup>(23)</sup>, emergência médica<sup>(24)</sup>, dentre outras, que concluíram ser a NGAL bom marcador de lesão renal aguda. Metanálise recente, que incluiu 2.538 pacientes em diversas situações clínicas, ratificou a validade da dosagem sérica, plasmática e urinária da NGAL como marcador de lesão renal aguda, de prognóstico da necessidade dialítica e de letalidade<sup>(25)</sup>. Entretanto, o marcador não é homogêneo em relação ao ponto de corte para lesão renal, nem para o desfecho de terapia dialítica e mortalidade. Varia conforme o tipo de paciente e de exposição, e um melhor desempenho é evidente nos pacientes expostos a riscos previsíveis e pontuais de lesão renal, como circulação extracorpórea, uso de contrastes radiológicos e em crianças<sup>(26)</sup>, possivelmente pela existência de mais doenças na população adulta, que interferem na elevação da NGAL, e fazem variar a sua qualidade como marcador de LRA.

#### **1.4 NGAL: estrutura e função**

A lipocalina-2 ou “neutrophil gelatinase-associated lipocalin” (NGAL) é uma proteína de 25 kD, identificada inicialmente em grânulos neutrofílicos, de onde recebeu sua denominação<sup>(27)</sup>. Pertencente à família das lipocalinas, uma superfamília de pequenas moléculas protéicas compostas por oito cadeias  $\beta$ , que formam estrutura de um barril definido como “cálix”, conformação adaptada ao transporte de moléculas hidrofóbicas de baixo peso molecular<sup>(28)</sup>. As lipocalinas se ligam a receptores celulares específicos, e também formam



complexos com outras moléculas em solução, gerando compostos macromoleculares<sup>(28,29)</sup>. Dois receptores celulares foram identificados para a NGAL: a proteína de membrana 24 p3R e a megalina/cubilina<sup>(30)</sup>. O primeiro é associado à membrana celular e promove a ligação e internalização de NGAL em diversos sítios, é responsável pelo transporte transmembrana da NGAL e controle de apoptose<sup>(31)</sup>, os segundos são expressos no túbulo proximal e são responsáveis pela reabsorção do NGAL plasmático nos rins<sup>(32)</sup>. O primeiro ligante da NGAL identificado foi uma molécula de transporte de ferro de micro-organismos chamada sideróforo<sup>(33)</sup>. A ligação da NGAL com o sideróforo restringe o ferro necessário ao desenvolvimento dos micro-organismos, notadamente bactérias, impedindo seu desenvolvimento adequado, o que configura um mecanismo de imunidade inata. A deficiência de NGAL causa maior suscetibilidade às infecções bacterianas, a exemplo da infecção por *E. coli*<sup>(34)</sup>.

A NGAL é sintetizada em diversos epitélios e estimula a produção de fatores de crescimento e diferenciação dos tecidos<sup>(35,36)</sup>, além de servir como mecanismo de defesa e antiinflamatório<sup>(37)</sup>. No epitélio renal em desenvolvimento, ativa genes que transformam as células epiteliais primitivas em estruturas glomerulares, túbulos proximais e distais, alças de Henle. No epitélio maduro, pode promover a organização de estruturas funcionais. As culturas de células de ductos coletores, sob efeito da NGAL, produzem estruturas tubulares semelhantes aos túbulos renais adultos<sup>(38)</sup>. Outra função atribuída à NGAL é a proteção contra lesões tóxico/isquêmicas e regulação da apoptose<sup>(31)</sup>. A NGAL produzida nos túbulos distais, ductos coletores e alça de Henle, quando os rins são submetidos à isquemia<sup>(39)</sup>, é excretada na urina, e serve como bactericida para o trato urinário, a fração produzida em outros sítios sistêmicos, uma vez filtrada pelo glomérulo, é reabsorvida pelos túbulos proximais, onde atua protegendo as células tubulares e induzindo a regeneração tubular<sup>(40)</sup>. A proteção e regeneração do néfron, mediadas pela NGAL, se processa pela liberação intracelular de ferro, que regula genes dependentes de concentração deste metal, e que induzem a produção de proteínas antiapoptóticas protetoras da célula<sup>(32)</sup>.

## 1.5 NGAL e inflamação

Outra característica importante da NGAL é sua participação nos processos inflamatórios. Nos processos inflamatórios agudos, como nas infecções agudas<sup>(41)</sup>, no trauma cirúrgico<sup>(42)</sup>, e possivelmente na cirurgia modelo do nosso estudo, a NGAL pode ter sua produção aumentada, da mesma forma que as interleucinas pró-inflamatórias<sup>(43)</sup>. Isto ocorre porque a NGAL compartilha com as interleucinas pró-inflamatórias o fator nuclear que regula sua produção a partir de estímulos periféricos, o fator nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), responsável pela promoção de síntese de interleucinas inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interleucina (IL-8)<sup>(44)</sup> e também da NGAL<sup>(45)</sup>. Como exemplo, podemos citar a ligação de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos aos receptores “toll-like”, que induzem tanto a produção de Interleucinas pró-inflamatórias<sup>(46)</sup>, quanto a produção de NGAL<sup>(47)</sup>. De outro modo, as próprias interleucinas pró-inflamatórias induzem a produção de NGAL, a exemplo da produção hepática estimulada pelas interleucinas 1 e 6<sup>(48)</sup> e nos granulócitos pelo TNF- $\alpha$  e IL-1<sup>(49)</sup>.

Na inflamação crônica, a produção de NGAL está também aumentada, o que pode ser explicado pela produção elevada no tecido inflamado<sup>(50)</sup>, ou ainda pela produção em sítios distantes, como o fígado, através da mediação das Interleucinas circulantes IL-1 e IL-6<sup>(48)</sup>.

## 1.6 NGAL na obesidade

Na obesidade, doença que se caracteriza pela inflamação tecidual crônica<sup>(51)</sup>, e prevalente na totalidade da população deste estudo, a NGAL sérica é habitualmente mais elevada do que nos pacientes magros, e a elevação é associada à síndrome metabólica, à produção elevada de citocinas pró-inflamatórias, diminuição do HDL colesterol, a resistência aumentada à insulina, a elevação de LDL colesterol e dos triglicerídeos plasmáticos<sup>(52)</sup>.

O tecido adiposo é um órgão endócrino e sede da produção de citocinas e adipocinas (proteínas secretadas pelo tecido adiposo e outros tecidos, com

diversas funções metabólicas e endócrinas que participam da inflamação e resposta do sistema imune)<sup>(53)</sup>. A expansão do tecido adiposo observada nos obesos causa disfunção imune neste tecido e aumenta a produção de mediadores da inflamação, em quantidade suficiente para deflagrar a resposta inflamatória local, com aumento de macrófagos e monócitos teciduais<sup>(54)</sup>. Causa ainda a inflamação crônica sistêmica de baixo grau, comum à obesidade<sup>(51)</sup>, através da liberação de mediadores solúveis na circulação<sup>(55)</sup>, situação clinicamente expressa como síndrome metabólica. A NGAL é produzida em larga escala pelos adipócitos e macrófagos do tecido adiposo, tem expressão aumentada na obesidade<sup>(56)</sup> e, portanto, é considerada uma adipocina. Das citocinas e adipocinas que promovem o processo inflamatório no tecido adiposo destacam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a interleucina 6 (IL-6), a proteína quimiotática de monócito-1 (MCP-1), o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) os fatores do complemento B, C3 e D (adipsina), resistina e leptina<sup>(51,55,57,58)</sup>. Antagonicamente a estes mediadores, em relação à inflamação, situam-se a adiponectina e a NGAL<sup>(59)</sup>, ambas importantes substâncias antiinflamatórias. A NGAL exerce sua ação antiinflamatória pelo aumento de expressão do receptor nuclear PPAR  $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$* ) que antagoniza o NF- $\kappa$ B, receptor nuclear indutor da produção celular de interleucinas pró-inflamatórias, como previamente descrito. A NGAL estimula também a produção de adiponectina, uma importante adipocina antiinflamatória, que melhora a resistência à insulina e a inflamação tecidual característica da obesidade<sup>(59)</sup>.

## 1.7 Cirurgia bariátrica e inflamação

Além da potencial lesão renal anteriormente citada, a CBVL, como outros tipos de cirurgia, gera resposta inflamatória aguda e resposta endócrina e metabólica ao trauma cirúrgico, caracterizada pela elevação de hormônios como cortisol, catecolaminas, glucagon, GH, aldosterona e ADH, leucocitose periférica, acúmulo de granulócitos, macrófagos e monócitos na área de lesão<sup>(43)</sup>. Estes monócitos produzem Interleucinas, IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6, e estas promovem a produção hepática de outras proteínas de fase aguda e também

de mais interleucinas inflamatórias, cuja quantidade é proporcional à magnitude da lesão cirúrgica, ao risco de complicações e à duração da cirurgia<sup>(43)</sup>. Conforme anteriormente descrito, a NGAL pode ter sua produção aumentada durante os processos inflamatórios agudos, portanto, no trauma cirúrgico, a sua elevação pode ser um marcador da inflamação além de indicador de LRA.

### 1.8 Anestésicos e inflamação

Os anestésicos gerais interferem na resposta inflamatória, tanto os inalatórios quanto os venosos podem modificá-la<sup>(60)</sup>. A implicação clínica destas alterações não é completamente esclarecida. Todavia, algumas evidências indicam que o propofol tem maior propriedade antiinflamatória, em comparação aos anestésicos inalatórios, pois resultou em aumento pós-operatório de interleucina 10 (IL-10), uma interleucina que promove diminuição da liberação de interleucinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF<sup>(61)</sup>. Outro estudo, comparando anestesia geral venosa total com propofol (TIVA) com anestesia inalatória, em cirurgias pequenas, concluiu que a dosagem de IL-6 no pós-operatório foi significativamente maior no grupo de anestesia inalatória do que na TIVA<sup>(62)</sup>. Além do melhor bloqueio inflamatório traduzido pela menor elevação de interleucinas pró-inflamatórias e elevação das antiinflamatórias existem evidências de que a TIVA bloqueia mais eficientemente o aumento de noradrenalina, adrenalina e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) do que a anestesia com sevoflurano<sup>(63)</sup>. Portanto, a literatura sugere que a anestesia venosa total é mais eficiente no controle de diversos mediadores da resposta inflamatória aguda do que a anestesia com sevoflurano.

### 1.9 Anestésicos e renoproteção

Os anestésicos gerais comumente utilizados para realização de procedimentos, como a própria cirurgia bariátrica videolaparoscópica, podem proporcionar, além da atenuação da resposta inflamatória aguda, renoproteção. Por mecanismos distintos, tanto o propofol quanto o sevoflurano<sup>(64,65)</sup> parecem atenuar a lesão renal, em alguns modelos clínico-cirúrgicos e experimentais de

injúria renal. Ambos têm propriedades antiinflamatórias identificadas, e podem diminuir a produção de citocinas inflamatórias e NGAL, notadamente através de diminuição do fator nuclear NF-κB, responsável pela expressão de IL-1, IL-6 e de NGAL<sup>(64,66)</sup>. Contudo, quando a anestesia venosa total foi comparada com o sevoflurano, em modelo de lesão renal por clampeamento aórtico em leitões, obteve-se melhor função renal medida pela creatinina, menor infiltração leucocitária em tecido renal, menor expressão de NF-κB, iNOS (óxido nítrico sintetase indutível), assim como de enzimas ligadas à geração de radicais livres de oxigênio, como a superóxido dismutase, e mieloperoxidase, além de menor produção de interleucinas pró-inflamatórias 1, 6 e TNF no grupo TIVA<sup>(66)</sup>.

### **1.10 Hipótese do estudo**

A cirurgia bariátrica videolaparoscópica, como outros tipos de cirurgia, produz resposta inflamatória aguda, e pode potencialmente causar lesão renal. A concentração sérica de NGAL pode se elevar nestas duas condições citadas. Os anestésicos gerais atenuam tanto a resposta inflamatória quanto a lesão renal eventualmente ocorrida. Diante das evidências citadas na literatura, supomos que a anestesia geral venosa total (TIVA) promova maior proteção renal e melhor bloqueio da resposta inflamatória causada pela CBVL, em comparação à anestesia geral balanceada com sevoflurano (SEVO), e que poderemos identificar esta diferença através de menor elevação da NGAL sérica no grupo de pacientes submetidos à TIVA, ou ainda menor incidência de LRA neste grupo utilizando como parâmetro diagnóstico de LRA o critério RIFLE.

## 2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

- comparar a variação dos níveis séricos da NGAL em pacientes obesos, submetidos à cirurgia bariátrica videolaparoscópica sob anestesia venosa total (TIVA) ou balanceada com sevoflurano (SEVO); e
- avaliar a associação da dosagem sérica da NGAL com alterações da função renal em 6 e 24 horas, de acordo com o critério RIFLE, nos dois tipos de anestesia.

### 3 SUJEITOS E MÉTODOS

#### 3.1 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital São Rafael, Bahia, Brasil. O protocolo de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do referido Hospital, que está de acordo com as normas nacionais vigentes para a pesquisa em seres humanos e a declaração de Helsinki de 1975. O consentimento esclarecido foi obtido de todos os participantes do estudo (Anexo 1).

#### 3.2 Seleção de pacientes

Foram selecionados pacientes agendados para a realização de cirurgia bariátrica videolaparoscópica (CBVL), entre outubro de 2010 a julho de 2011, no Hospital São Rafael, Salvador, Bahia, Brasil.

As indicações cirúrgicas seguiram as recomendações atuais da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica: indivíduos com índice de massa corpórea (IMC)  $>40 \text{ kg.m}^{-2}$  ou  $>35 \text{ kg.m}^{-2}$  com doenças associadas a obesidade e incapazes de perder peso por tratamentos clínicos reconhecidos.

Os critérios de exclusão foram:

- doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC);
- câncer de qualquer localização;
- uso crônico de esteróides;
- taxa de filtração glomerular (TFG)  $<60 \text{ mL.min}^{-1}$ , estimada pela equação de Cockcroft–Gault (67) utilizando o peso magro para o cálculo (68).

Cálculo da taxa de filtração glomerular conforme Cockcroft–Gault :

$$\text{TFG} = (140 - \text{idade}) \cdot (\text{peso (kg)}) \cdot (72 \cdot \text{Creatinina})^{-1} \cdot (0,85 \text{ se mulher})$$

Cálculo peso magro:

$$\text{Homens } (9270.\text{peso total}).(6680+(219.\text{IMC}))^{-1}$$

$$\text{Mulheres } (9270.\text{peso total}).(8780+(244.\text{IMC}))^{-1}$$

### 3.3 Técnica cirúrgica

Duas equipes de cirurgia utilizaram a técnica cirúrgica de Fobbi-Capella videolaparoscópica em todos os pacientes deste estudo.

### 3.4 Randomização

A randomização foi realizada por meio de sorteio de envelopes opacos lacrados, 32 contendo no seu interior a palavra TIVA, e 32, a palavra SEVO. Antes do procedimento cirúrgico foi retirado aleatoriamente o envelope que indicou a técnica anestésica a ser administrada.

### 3.5 Grupos estudados

#### 3.5.1 Grupo TIVA (*anestesia geral venosa total com propofol alvo controlado*)

Os pacientes foram recepcionados na sala de cirurgia sem medicação pré-anestésica, monitorizados e realizada a venóclise com cateter 18G em membro superior. As seguintes medicações foram utilizadas neste grupo:

- Midazolam, 5 mg IV após venóclise.
- Fentanil, na dose de 5 mcg.kg<sup>-1</sup> de peso ideal calculado para IMC=25 kg.m<sup>-2</sup>.
- Remifentanil alvo controlado, com modificação da dose alvo conforme a necessidade para ajuste hemodinâmico, sendo utilizado durante toda a cirurgia.
- Morfina, na dose ideal de 100 mcg.kg<sup>-1</sup> administrada 30 minutos antes do final previsto para a cirurgia.



- Dipirona 2000mg e ondansetrona 8 mg, administradas por via endovenosa 30 minutos antes do termino previsto da cirurgia.
- Succinilcolina, na dose de 1mg/Kg de peso ideal, utilizada na indução de pacientes com previsão de via aérea difícil e o cisatracúrio, empregado na dose de 150mcg.kg<sup>-1</sup> ideal como bloqueador neuromuscular no curso do procedimento e conforme a necessidade clínica.
- Propofol alvo controlado (Diprivan PFS<sup>®</sup>), utilizado para a manutenção da anestesia, sendo utilizado o peso total para o cálculo da dose. A concentração foi titulada de acordo com a necessidade, visando controle hemodinâmico (acima de 3mcg.ml<sup>-1</sup>) no decorrer do procedimento.

Todos os pacientes foram intubados e ventilados em ventilação controlada por volume, com volume corrente calculado em 7 - 10 mL/kg peso ideal, pressão expiratória no final da expiração (PEEP) = 5 cmH<sub>2</sub>O e FIO<sub>2</sub>=50%, posteriormente ajustados pela capnografia e oximetria medidas.

Ao final do procedimento todos os pacientes foram descurarizados com neostigmina 0,03 mg.kg<sup>-1</sup> e atropina 0,015 mg.kg<sup>-1</sup> de peso ideal.

### **3.5.2 Grupo SEVO (anestesia geral balanceada com sevoflurano)**

Os pacientes foram submetidos aos mesmos procedimentos descritos para o grupo TIVA, com a seguinte diferença no anestésico de manutenção:

- Propofol (Diprivan<sup>®</sup>), 1 mg.kg<sup>-1</sup> de peso total, utilizado apenas para a indução da anestesia.
- Sevoflurano (SEVORANE<sup>®</sup>), administrado para a manutenção da anestesia na concentração de 0,7 a 1,5 CAM (ajustada para idade) através de vaporizador calibrado e sob monitorização da concentração expirada por monitor de ventilador Dräger Primus.

Todos os pacientes foram intubados e ventilados em ventilação controlada por volume, com volume corrente calculado em 7 a 10 mL.kg<sup>-1</sup> de peso ideal, pressão expiratória no final da expiração (PEEP)= 5 cmH<sub>2</sub>O , fração inspirada

de oxigênio (FIO<sub>2</sub>) =50%, posteriormente ajustados pela capnografia e oximetria medidas para manutenção de SPO<sub>2</sub>>95% e ETCO<sub>2</sub> de 35 a 40 mmHg.

Ao final do procedimento todos os pacientes foram descurarizados com neostigmina 0,03 mg.kg<sup>-1</sup> e atropina 0,015 mg.kg<sup>-1</sup> de peso ideal.

### 3.6 Monitorização

Todos os pacientes foram monitorizados com:

- ECG contínuo na derivação D<sub>2</sub> e V<sub>5</sub> de análise contínua.
- Oximetria de pulso.
- Capnografia e análise de gases expirados.
- Pressão arterial média não invasiva (PAMNI).
- Glicemia capilar (fita reagente Accu-Chek , Roche Diagnostics) foi dosada antes da indução e a cada hora durante a cirurgia.
- Temperatura nasofaríngea com termômetro específico, introduzido desde a narina até a distância correspondente da narina ao lóbulo da orelha correspondente.
- Pressões endotraqueais de pico, platô e PEEP.
- Diurese horária, através de sondagem vesical por 24 horas.
- Pressão intra-abdominal, através do manômetro do aparelho insuflador de CO<sub>2</sub> para pneumoperitônio, de 5 em 5 minutos, durante todo o pneumoperitônio. A pressão intra-abdominal máxima permitida foi de 14 mmHg.

### 3.7 Hidratação perioperatória

A hidratação perioperatória, idêntica nos dois grupos, foi realizada com solução salina de NaCl a 0,9%, taxa de infusão de 18 mL/kg de peso ideal na primeira hora, 14 mL/kg de peso ideal na segunda e terceira horas, e 10 mL/kg peso ideal nas demais horas.

### **3.8 Atributos estudados**

#### **3.8.1 Atributos para atendimento das finalidades do estudo**

- NGAL sérica (ng.mL<sup>-1</sup>).
- Creatinina sérica(mg.dL<sup>-1</sup>).
- Diurese horária (mL).
- Taxa de filtração glomerular (TFG) (mL.min<sup>-1</sup>).
- Classificação de LRA pelo critério RIFLE.

#### **3.8.2 Atributos para controle do estudo**

- Idade (anos)
- Peso (kg)
- Gênero
- Índice de Massa Corpórea (kg.m<sup>-2</sup>)
- Tempo de pneumoperitônio (min)
- Pressão intra-abdominal do pneumoperitônio (mmHg)
- Glicemia capilar média intraoperatória(mg/dL)
- Pressão arterial média (PAM) (mmHg)
- Pressões ventilatórias: pico, platô e PEEP
- Presença de doenças associadas à obesidade e ao tabagismo:
  - Hipertensão arterial sistêmica (HAS)
  - Diabetes mellitus (DM)
  - Dislipidemia (DLPD)
  - Esteatose hepática (EH)
  - Apneia obstrutiva do sono (AOSO)

- Tabagismo
- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)
- Ocorrência de vômito no CRPA
- Ocorrência de náusea no CRPA

### 3.9 Momentos estudados

Amostras sanguíneas e as mensurações de diurese para a obtenção dos atributos necessários para a finalidade do estudo foram colhidas e mensuradas em três momentos:

M0 - imediatamente antes da indução anestésica.

M1 - 6 horas após o início do pneumoperitônio.

M2 - 24 horas após o início do pneumoperitônio.

A dosagem de creatinina foi realizada imediatamente após a coleta pela técnica cromatográfica automatizada. A dosagem do NGAL pela técnica de Elisa (NGAL Rapid enzyme-linked immunosorbent assay ELISA kit; Bioporto, Gentofte, Denmark) foi realizada *a posteriori* no soro armazenado a -80 °C. A TFG foi calculada nos momentos M1 e M2 pela equação de Cockcroft–Gault.

A pressão arterial foi aferida por método não invasivo (oscilometria), medida de cinco em cinco minutos, sendo consideradas para análise a média dos valores de pressão arterial média antes da indução anestésica, imediatamente após entubação traqueal, durante o pneumoperitônio, após a retirada do pneumoperitônio e após extubação traqueal.

A pressão intra-abdominal durante o pneumoperitônio foi anotada em intervalos de 10 minutos e calculada a média durante o pneumoperitônio.

As pressões de vias aéreas (pico, platô e PEEP) foram anotadas durante o pneumoperitônio e a média do período registrada.

A glicemia capilar (fita reagente Accu-Chek, Roche Diagnostics) foi dosada antes da indução e a cada hora durante a cirurgia.

Para os demais parâmetros estudados foi empregado para a coleta de dados informações colhidas diretamente com o paciente, prontuário, e dados de intraoperatório, referentes a aspectos demográficos, historia clínica, laboratorial e dados da monitorização intraoperatória (Anexo 2).

### **3.10 Análise estatística**

O tamanho amostral foi calculado conforme estimativas de literatura dos valores médios e desvios-padrão da NGAL em pacientes obesos<sup>(52)</sup>. Para obtenção de uma redução de 33% na média, com uma confiabilidade de 95%, poder de 80% e margem de erro de 5%, foi calculado 30 pacientes por grupo. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação de médias das variáveis contínuas independentes entre grupos e o teste de Wilcoxon para as variáveis dependentes em um mesmo grupo (diferentes momentos). O teste do Chi-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para a análise das variáveis categóricas. Diferenças com valor de  $p < 0,05$  foram consideradas significantes.

## 4 RESULTADOS

Sessenta e oito pacientes foram selecionados para participação no estudo, porém quatro destes foram excluídos antes da randomização, dois por recusa de participação, um por cancelamento da cirurgia e um apresentou TFG <60 mL/min, um dos critérios de exclusão. Dos 64 pacientes randomizados, todos completaram o estudo, com 32 pacientes em cada grupo.

**Tabela 1** - Idade (anos), peso (kg), gênero, Índice de massa corpórea (IMC) ( $\text{kg.m}^{-2}$ ), taxa de filtração glomerular basal (TFG) ( $\text{mL.min}^{-1}$ ), tempo de pneumoperitônio (min), pressão intra-abdominal do pneumoperitônio (mmHg), glicemia capilar média intraoperatória ( $\text{mg.dL}^{-1}$ ) conforme o tipo de anestesia

VARIÁVEL	TIVA	SEVO	P
Idade (anos) <sup>a,b</sup>	34 (28 / 45)	33 (28 / 39)	0,371
Peso (kg) <sup>a,b</sup>	105 (94 / 125)	104 (97 / 120)	0,995
Gênero Masculino <sup>c</sup>	7 (22%)	9 (28%)	0,774
Índice de Massa Corpórea ( $\text{kg.m}^{-2}$ ) <sup>a,b</sup>	40 (38 / 42)	38 (37 / 43)	0,528
TFG basal ( $\text{mL.min}^{-1}$ ) <sup>a,b</sup>	97 (81 / 119)	103 (82 / 108)	0,601
Tempo de pneumoperitônio (min) <sup>a,b</sup>	135 (115 / 149)	130 (111 / 144)	0,523
Pressão intra-abdominal pneumoperitônio (mmHg) <sup>a,b</sup>	13,55 (13 / 14)	13,00 (13 / 14)	0,248
Glicemia Capilar média intraoperatória( $\text{mg.dL}^{-1}$ ) <sup>a,b</sup>	125 (93 / 136)	115 (100 / 140)	0,804

<sup>a</sup> Expressos em mediana, 1º e 3º quartis

<sup>b</sup> Teste de comparação média - Mann-Whitney.

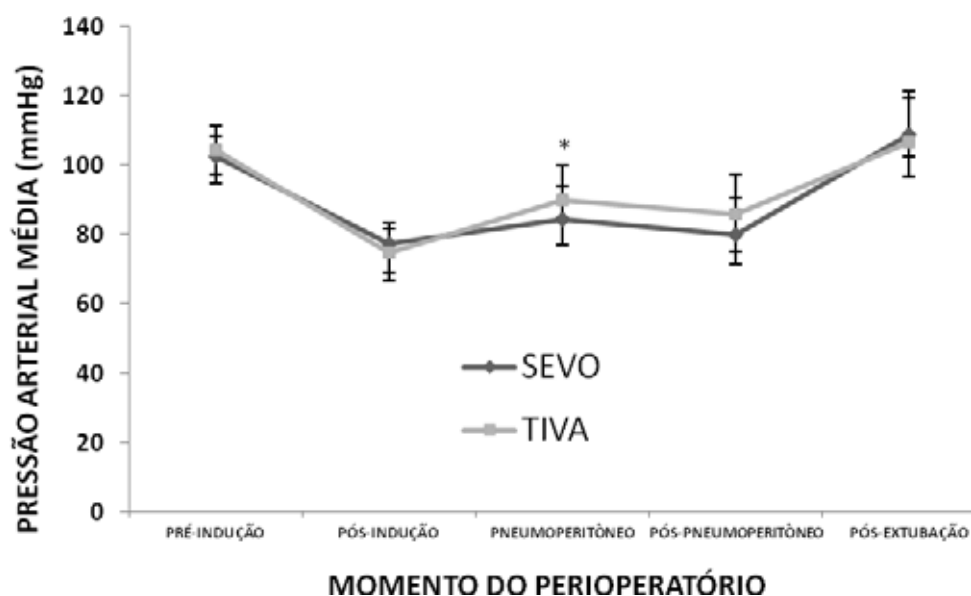
<sup>c</sup> Demais variáveis expressas em frequências absoluta e relativa, teste de comparação chi-quadrado e teste exato de Fisher

**Tabela 2** - Prevalência de doenças associadas à obesidade e tabagismo, conforme tipo de anestesia

VARIÁVEL	TIVA	SEVO	P
Hipertensão Arterial Sistêmica <sup>a</sup>	17 (53%)	16 (50%)	0,802
Diabetes Mellitus <sup>a</sup>	14 (43%)	11 (34%)	0,442
Dislipidemia <sup>a</sup>	16 (50%)	16 (50%)	1,000
Esteatose hepática <sup>a</sup>	16 (50%)	15 (47%)	0,691
Apnéia Obstrutiva do Sono <sup>a</sup>	22 (69%)	13 (41%)	0,434
Tabagismo <sup>a</sup>	1 (3%)	1 (3%)	1,000

<sup>a</sup> variáveis expressas em frequências absoluta e relativa. Teste de comparação para ocorrência chi-quadrado e teste exato de Fisher

Comentário: os grupos foram homogêneos quanto à idade, sexo, peso, IMC, TFG basal, prevalência de doenças associadas à obesidade e tabagismo. As variáveis, tempo de pneumoperitônio, glicemia intraoperatória e pressão intra-abdominal média não apresentaram diferença estatisticamente significativa nos dois grupos estudados (Tabelas 1 e 2).



**Gráfico 1** – Valores (mediana, 1º e 3º quartis) da pressão arterial média (mmHg) em diferentes momentos do perioperatório conforme tipo de anestesia (sevoflurano x propofol). \*  $p < 0,05$ . Pressões médias respectivamente 84,5 e 85,7mmHg para SEVO e TIVA.

Comentário: os dois grupos apresentaram perfil hemodinâmico semelhante durante o perioperatório. Foi observada diferença estatisticamente significativa das pressões arteriais médias entre os dois grupos estudados, durante o pneumoperitônio; entretanto, a diferença não foi clinicamente relevante (grupo SEVO 84,5 mmHg e grupo TIVA 85,7 mmHg). Os valores de pressão arterial média não apresentaram diferença estatística nos demais momentos estudados.



**Tabela 3** - Ocorrência de náuseas e vômitos em números absolutos e porcentagem no CRPA conforme tipo de anestesia

		NÁUSEAS		VÔMITOS	
		OCORRÊNCIA	%	OCORRÊNCIA	%
<b>TIPO DE ANESTESIA</b>	<b>TIVA</b>	12/29	41,4%	2/29	6,9%%
	<b>SEVO</b>	18/30	60,0%	7/30	23,3%
	<b>TOTAL</b>	30/59	50,8%	9/59	15,25%,
		p=0,196		p=0,145	

Comentário: a ocorrência de náuseas e vômitos foi menor no Grupo TIVA em relação ao SEVO, sem significância estatística. Houve perda de dados referentes à incidência de náuseas e vômitos em 6 pacientes (2 no grupo SEVO e 4 no grupo TIVA).

**Tabela 4** - Pressões ventilatórias (PICO e Platô) e pressão expiratória final da (PEEP) em cmH<sub>2</sub>O, durante a pneumoperitônio por grupo de anestesia (TIVA vs SEVO)

	Tipo de anestesia	Pressão (cmH <sub>2</sub> O)	P
PICO	TIVA	28,46	0,412
	SEVO	29,10	
PEEP	TIVA	5,25	0,138
	SEVO	5,03	
PLATÔ	TIVA	19,97	0,513
	SEVO	19,44	

Comentário: as pressões ventilatórias necessárias à adequada ventilação foram semelhantes nos dois grupos estudados.

**Tabela 5** - Dose média de morfina (mg) administrada no pós-operatório imediato de CBVL por tipo de anestesia

TIPO DE ANESTESIA	Nº	MORFINA (mg)	
TIVA	32	8,89	p=0,101
SEVO	32	9,93	

Comentário: a necessidade de morfina foi semelhante no perioperatório imediato de CBVL nos dois tipos de anestesia.

**Tabela 6** – Valores de NGAL sérica (ng.mL<sup>-1</sup>), mediana (1º e 3º quartis) nos momentos estudados em todos os pacientes e conforme o tipo de anestesia

GRUPO	M0	M1	M2
<b>SEVO</b>	29,0 (17,5 / 43,5) <sup>a,e</sup>	30,0 (21,5 / 69,5) <sup>b,e</sup>	24,5 (16,5 / 43,2) <sup>c,e</sup>
<b>TIVA</b>	31,0 (20,0 / 51,0) <sup>a,f</sup>	26,5 (18,7 / 51,2) <sup>b,f</sup>	22,0 (14,0 / 51,0) <sup>c,f</sup>
<b>TODOS OS PACIENTES</b>	30,0 (19,0 / 46,25) <sup>d</sup>	29,0 (21,0 / 60,0) <sup>d</sup>	24,0 (15,0 / 47,0) <sup>d</sup>

**a** Comparação dos valores nos grupos SEVO vs TIVA momento M0 – p= 0,376

**b** Comparação dos valores nos grupos SEVO vs TIVA momento M1 – p=0,309

**c** Comparação dos valores nos grupos SEVO vs TIVA momento M2 – p=0,917

**d** Comparação dos valores nos diferentes momentos em todos os pacientes

M1-M0 p=0,227 / M2-M1 p=0,533 / M2-M0 p=0,894

**e** Comparação dos valores nos diferentes momentos no grupo SEVO

M1-M0 p 0,083 / M2-M1 p 0,913 / M2-M0 p 0,421

**f** Comparação dos valores nos diferentes momentos no grupo TIVA

M1-M0 p 0,914 / M2-M1 p 0,715 / M2-M0 p 0,966

Comentário: os valores da NGAL sérica não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados (TIVA vs SEVO) em nenhum dos momentos analisados. Também não foram observadas variações significativas da NGAL dos momentos M0 para M1, M1 para M2 e M0 para M2 no total de pacientes e nos grupos SEVO ou TIVA analisados isoladamente.

**Tabela 7** - Incidência de alterações de função renal pelo critério de RIFLE em M1 e M2 por tipo de anestesia

Tipo de anestesia	RIFLE 6H - M1				RIFLE 24H- M2			
	Zero	Risco (R)	Lesão (I) ou maior	Total	Zero	Risco (R)	Lesão (I) ou maior	Total
<b>TIVA</b>	27	5	0	<b>32</b>	31	0	0	<b>31</b>
<b>SEVO</b>	27	5	0	<b>32</b>	32	0	0	<b>32</b>
<b>TOTAL</b>	54	10	0	<b>64</b>	63	0	0	<b>63</b>
Teste exato de Fisher		p=1,00						

Comentário: não houve diferença na ocorrência de classificação de risco entre os dois tipos de anestesia nos momentos medidos, assim como não houve pacientes com classificação de lesão pelo critério RIFLE.

**Tabela 8** - Incidência de classificação de risco renal no M1 pelo critério RIFLE e NGAL sérica no M1 acima de 50 ng.mL<sup>-1</sup>

NGAL M1		RIFLE 6H		Total
		ZERO	RISCO	
>50 ng.mL <sup>-1</sup>	NÃO	39	3	42
	SIM	11	6	17
	TOTAL	50	9	59
p=0,013				

Comentário: houve associação com significância estatística entre a elevação de NGAL acima de 50 ng.mL<sup>-1</sup> e a ocorrência de classificação de risco pelo critério RIFLE no mesmo momento.

**Tabela 9** - Sensibilidade, especificidade, valores preditivos e razões de probabilidade do ponto de corte 50 ng.mL<sup>-1</sup> de NGAL sérica no M1 para detecção de risco pelo critério RIFLE em M1

Sensibilidade	66,6%
Especificidade	78%
Valor preditivo positivo	35,3%
Valor preditivo negativo	93,0%
Razão de probabilidade positiva (RPP)	3,00
Razão de probabilidade negativa (RPN)	0,43

Comentário: a NGAL sérica com ponto de corte em 50 ng.mL<sup>-1</sup> apresenta baixa acurácia como indicador do desfecho de risco pelo critério RIFLE.

**Tabela 10** - Duração do pneumoperitônio (min) e incidência de risco pelo critério RIFLE em M1

		Critério RIFLE M1		
		ZERO	RISCO	TOTAL
<b>Pneumoperitônio &gt;120min.</b>	NÃO	25(96,2%)	1(3,8%)	26(100%)
	SIM	29(76,0%)	9(24%)	38(100%)
	TOTAL	54(84,4%)	10(15,6%)	64(100%)
		p=0,039		

Comentário: foi observada associação estatisticamente significativa entre a duração do pneumoperitônio cirúrgico acima de 120 minutos e a incidência de risco renal pelo critério RIFLE, 24% de incidência nos pacientes com duração de pneumoperitônio maior que 120 minutos e 3,8% nos pacientes com pneumoperitônio de duração menor que 120 minutos.

**Tabela 11** - Duração do pneumoperitônio (min) e incidência de NGAL acima de 115 ng.mL<sup>-1</sup> em M1 e M2

		NGAL1 >115ng/ml			NGAL2 >115ng/ml		
		NÃO	SIM	TOTAL	NÃO	SIM	TOTAL
<b>Pneumoperitonio &gt; 120min.</b>	NÃO	26(100%)	0(0,0%)	26(100%)	21(100%)	0(0,0%)	21(100%)
	SIM	28(84,8%)	5(15,2%)	33(100%)	32(86,5%)	5(13,5%)	37(100%)
	TOTAL	54(91,5%)	5(8,5%)	59(100%)	53(91,4%)	5(8,6%)	58(100%)
<b>Teste exato de Fisher</b>		<b>p=0,047*</b>			<b>p=0,095</b>		

Comentário: a duração do pneumoperitônio teve associação significativa com a incidência de elevação de NGAL acima de 115 ng.mL<sup>-1</sup> em M1. A incidência de elevação de NGAL em M2 também foi maior nos pacientes com pneumoperitônio acima de 120 min, mas sem significância estatística.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 População do estudo

Os dois grupos estudados mostraram-se homogêneos em relação às variáveis antropométricas, incluindo idade, gênero, peso, IMC, TFG basal, prevalência de doenças associadas à obesidade, como hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, DPOC, dislipidemia, esteatose hepática, apneia obstrutiva do sono, tabagismo, e variáveis como duração de pneumoperitônio, pressão de pneumoperitônio e glicemia intraoperatória (Tabelas 1 e 2); permitindo, portanto, a comparação das variáveis do estudo: NGAL sérica e critério RIFLE entre os dois grupos. Todos os pacientes apresentaram obesidade mórbida ou grau 2 com doenças associadas à obesidade. Nenhum paciente apresentou disfunção renal prévia ao estudo.

### 5.2 Valores de NGAL sérica basal na população estudada

O concentração sérica basal da NGAL na população estudada foi 30,0 ng.mL<sup>-1</sup> (19,0/46,25) mediana (1<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> quartis) (Tabela 6) e média de 40,69 (SD=36,56), diferente do observado por Wang et al., 2007, <sup>(52)</sup>, 105 ng.mL<sup>-1</sup>, para a população obesa. Estes autores encontraram valores de NGAL sérica basal maior que a do presente estudo para os pacientes obesos. Esta diferença se deveu a variados fatores. As diferenças étnicas foi uma delas, pois os mesmos analisaram a NGAL em pacientes orientais obesos com fatores de risco cardiovasculares, que estão provavelmente mais propensos à síndrome metabólica e que podem apresentar valores maiores da NGAL sérica. A idade da população do estudo de Wang et al. também foi superior a do presente estudo, o que possivelmente aumentou a média de NGAL encontrada. Outro fator determinante para a diferença das médias basais encontradas foram as técnicas de dosagem de NGAL empregadas. Metanálise recente observou diferença significativa entre técnicas de dosagens comerciais e as

desenvolvidas em pesquisas <sup>(25)</sup>. Utilizamos kit de dosagem comercial (NGAL Rapid enzyme-linked immunosorbent assay ELISA kit; Bioporto, Gentofte, Denmark) enquanto Wang et al. utilizaram ensaio desenvolvido na pesquisa, o que pode ter interferido na diferença dos valores medidos.

### **5.3 As técnicas anestésicas empregadas e resultado clínico**

As duas técnicas anestésicas, TIVA e SEVO, são amplamente utilizadas na prática clínica em cirurgias de porte variado, com rápida e satisfatória recuperação neurocognitiva, bom perfil hemodinâmico, resultados clínicos habitualmente satisfatórios e comparáveis<sup>(69)</sup>. Neste trabalho, observamos equivalência clínica dos parâmetros hemodinâmicos (Gráfico 1), traduzida por equivalências da pressão arterial média durante e imediatamente após a cirurgia. No período de pneumoperitônio, foi observada diferença estatisticamente significativa da média de pressão arterial, 84,5 e 85,7 mmHg para SEVO e TIVA, respectivamente, entretanto, as duas médias estão dentro de parâmetros de normalidade. A TIVA habitualmente associa-se a menor incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório<sup>(69)</sup>. No presente estudo, observamos maior ocorrência de náuseas e vômitos no grupo SEVO do que no grupo TIVA, porém esta diferença não apresentou significância estatística (Tabela 3). A necessidade de analgésicos (morfina venosa) no pós-operatório imediato foi equivalente nos dois grupos (Tabela 5). Foram observadas pressões endotraqueais ventilatórias, (pico, platô e PEEP) semelhantes nos dois grupos estudados para manutenção de oxigenação e ETCO<sub>2</sub> satisfatórias (Tabela 4). Portanto, os dois tipos de anestesia apresentaram resultados clínicos equivalentes. Não foram observadas complicações decorrentes da técnica anestésica empregada.

### **5.4 Cirurgia bariátrica videolaparoscópica e LRA**

A cirurgia bariátrica videolaparoscópica é a técnica padrão para o tratamento de obesidade mórbida<sup>(70)</sup>. Os pacientes com obesidade mórbida apresentam risco perioperatório de LRA por diversos fatores: produção de

substâncias bioativas associadas ao excesso de tecido adiposo<sup>(5)</sup>, aumento da pressão intra-abdominal pelo acúmulo de gordura visceral e pneumoperitônio cirúrgico<sup>(6)</sup> e dano tubular induzido por rbdomiólise durante a cirurgia<sup>(7)</sup>. A rbdomiólise é uma complicação da cirurgia bariátrica que pode potencialmente causar lesão renal no pós-operatório, todavia está mais associada à cirurgia bariátrica aberta do que à CBVL, ao extremo excesso de peso e às cirurgias prolongadas<sup>(7)</sup>.

O critério escolhido para detecção de LRA neste trabalho foi o critério RIFLE<sup>(16)</sup>, que classifica como risco a elevação acima de 1,5 vezes do valor basal de creatinina, queda de diurese abaixo de  $0,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  por seis horas ou queda de TFG de 25% do seu valor basal; classifica como lesão o aumento de duas vezes o valor basal de creatinina, decréscimo de 50% da taxa de filtração glomerular ou queda de diurese para menos que  $0,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  durante 12 horas. O critério RIFLE foi utilizado porque padronizou o emprego dos marcadores clínicos e laboratoriais funcionais habitualmente utilizados na prática médica (creatinina e diurese), tem alta sensibilidade para diagnóstico de LRA, tendo sido validado, inclusive, como indicador de mortalidade<sup>(17)</sup>. No diagnóstico de LRA no perioperatório de CBVL, foi empregado pela primeira vez, embora possa ter limitações em relação ao tempo de diagnóstico, pois depende da dosagem da creatinina e da diurese, cuja detecção de diminuição pode ser tardia.

No presente trabalho, a classificação de risco foi observada em 10 de 64 dos pacientes (15,6%) em M1, e em 0 de 63 pacientes em M2, sem diferença estatística entre os tipos de anestesia (Tabela 7). Nenhum paciente apresentou classificação de lesão pelo critério RIFLE nos momentos considerados. Portanto, todos os indivíduos que apresentaram alterações renais nas 6 horas após o início do pneumoperitônio cirúrgico (M1) detectadas pelo critério RIFLE como risco retornaram à normalidade no período de observação do estudo. A incidência de classificação risco pelo critério RIFLE também foi idêntica nas duas técnicas anestésicas e sem significância estatística (cinco pacientes em cada grupo) (Tabela 7). Portanto, o tipo de anestesia não interferiu na incidência de alterações de função renal pelo critério RIFLE.



Sharma et al., 2006, <sup>(71)</sup> relataram incidência de lesão renal aguda para CBVL de 2.3%, no período de uma semana de pós-operatório, utilizando como critério diagnóstico a elevação de 0,3 mg.dL<sup>-1</sup> da creatinina basal, ou creatinina maior do que 1,4 mg.dL<sup>-1</sup> em valores absolutos. A incidência de LRA deste trabalho não pode ser comparada à de Sharma et al., que utilizaram os critérios tradicionais de creatinina, diferente do critério RIFLE utilizado em nosso estudo. Um maior período de observação foi considerado no estudo referenciado, em comparação com o presente estudo: uma semana *versus* 24 horas. A extensão do tempo de observação tende a aumentar a possibilidade de diagnóstico de LRA por meio da dosagem da creatinina sérica, pois esta pode apresentar elevação em até 48 horas após o insulto renal inicial. Houve também grandes diferenças de IMC e de prevalência de doença renal prévia na população dos dois estudos. O trabalho citado recrutou pacientes com média de IMC acima de 48 kg.m<sup>-2</sup> e pacientes com história de insuficiência renal, fatores que notadamente elevam a incidência de LRA <sup>(71)</sup>, enquanto nosso trabalho excluiu pacientes com lesão renal prévia e os pacientes apresentaram IMC médio próximo de 40 kg.m<sup>-2</sup> (Tabela 1), significativamente menor do que o estudo de Sharma et al. <sup>(71)</sup>.

Publicações mais recentes encontraram baixa incidência de LRA comparáveis à incidência encontrada neste trabalho. Matot et al., 2012, <sup>(72)</sup> encontraram apenas um caso de LRA como complicação tardia (duas semanas após a cirurgia), de um total de 107 pacientes submetidos a CBVL. Wool et al., 2010, <sup>(73)</sup> não identificou nenhum caso de LRA no pós-operatório de 100 pacientes submetidos a CBVL. Portanto, incidência significativamente menor de LRA foi observada nos trabalhos mais recentes em comparação ao de Sharma et al. <sup>(71)</sup>. A pesquisa de Sharma et al. analisou incidência de LRA em 1800 pacientes submetidos à CBVL no período de 1997 a 2003, época que ainda iniciava a cirurgia bariátrica por vídeo, e que, portanto, apresentavam duração maior (mais que 220 minutos) do que atualmente (menor que duas horas) <sup>(74)</sup>, devido à curva de aprendizado das equipes cirúrgicas. O tempo de cirurgia está diretamente associado à incidência de LRA <sup>(71)</sup>, portanto, o menor tempo cirúrgico demandado atualmente para a CBVL é uma das hipóteses

formuladas para a menor incidência de LRA observada nos trabalhos mais atuais.

A dosagem perioperatória de NGAL ratificou os achados perioperatórios do critério RIFLE (baixa incidência de LRA), uma vez que não houve elevação das medidas séricas de NGAL em nenhum momento medido no perioperatório da CBVL, quando analisada a população geral deste estudo. A mediana nos três momentos foi muito semelhante, conforme demonstra a tabela 6, M0: 30,0 ng.mL<sup>-1</sup> (19,0/46,25), mediana (1º e 3º quartis), M1: 29,0 ng.mL<sup>-1</sup> (21,0/60,0) e M2: 24,0 (15,0/47,0).

## 5.5 Hidratação na CBVL e a LRA

A desidratação é causa habitual de sofrimento renal devido à baixa perfusão imposta aos rins na ocorrência de hipovolemia. A hidratação excessiva perioperatória pode ser igualmente deletéria<sup>(75)</sup> por causar edema intersticial em diversos órgãos, edema pulmonar, sobrecarga cardiovascular e síndrome compartimental abdominal, que aumentam consideravelmente a morbidade e mortalidade perioperatória. É muito difícil determinar o volume hídrico a ser ofertado em cirurgia sem propedêutica armada, como medidas de volumes e pressões de enchimento de câmaras cardíacas, determinação de perfusão tecidual, testes de resposta a volume ou ecocardiografia<sup>(76)</sup>. Por este motivo o esquema fixo de hidratação em cirurgia bariátrica é muito controverso.

Ogunnaike et al., 2002,<sup>(77)</sup> recomendavam a administração de grandes volumes de cristaloides, 4 a 5 litros para uma operação de 2 horas, em média, no intuito de prevenir a LRA. Trabalho prospectivo<sup>(73)</sup> não confirmou que o esquema de hidratação perioperatória de grandes volumes de cristaloides, 40 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> *versus* esquema convencional de 15 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> melhora a incidência de LRA e rabdomiólise no perioperatório de CBVL. Mais recentemente, não foi observada diferença na diurese nem na incidência de LRA comparando esquema de hidratação convencional (10 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) com a restrição hídrica (4 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) em CBVL<sup>(72)</sup>. No presente trabalho foi empregado esquema de hidratação moderado, com hidratação suficiente para repor as perdas de jejum

e garantir a não existência de desidratação no intraoperatório, o que foi realizado com a reposição de cristalóides, infusão de  $18 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  (peso ideal) na primeira hora,  $14 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  na segunda e terceira horas, e  $10 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  nas demais horas de cirurgia.

## 5.6 Pneumoperitônio na CBVL e a LRA

É conhecida de longa data a diminuição de diurese causada pelo pneumoperitônio na CBVL<sup>(10)</sup>. A diminuição do fluxo sanguíneo cortical, aumento da resistência vascular renal, oligúria e isquemia transitória são algumas das alterações renais descritas durante o pneumoperitônio<sup>(78)</sup>. A pressão de insuflação abdominal e o tempo de exposição ao pneumoperitônio são os principais fatores determinantes das alterações transitórias, e eventualmente de lesão tecidual renal, que já foram comprovadas experimentalmente, com utilização de pressões elevadas de insuflação do compartimento abdominal ( $>15\text{mmHg}$ )<sup>(11)</sup>. A maioria dos autores considera que a oligúria é a tradução de um processo funcional e habitualmente é reversível com a resolução do pneumoperitônio<sup>(10)</sup>. No presente estudo observamos que as alterações detectadas pelo critério RIFLE em 10 pacientes classificados com risco renal em M1, que apresentaram alterações na diurese e na dosagem de creatinina sérica foram reversíveis na totalidade dos casos, dentro de 24 horas. Baixas pressões intra-abdominais foram utilizadas durante o procedimento cirúrgico (pressão do pneumoperitônio limitada a 14 mmHg) o que pode ter contribuído para a não ocorrência de lesão clinicamente estabelecida para o sistema renal, demonstrada pela baixa incidência da LRA.

Embora não tenha ocorrido LRA em nenhum dos pacientes deste estudo, houve associação entre a duração de pneumoperitônio acima de 120 minutos e a incidência de classificação de risco pelo critério RIFLE no M1 (Tabela 9), onde se constatou incidência 6,3 vezes maior da classificação de risco quando o tempo de pneumoperitônio excedeu 120 minutos ( $p=0,039$ ). Este resultado sugere que ocorrem alterações relevantes do funcionamento renal, provavelmente decorrentes do aumento de pressão intra-abdominal,

ocasionado pelo pneumoperitônio prolongado, mesmo quando a pressão encontrava-se abaixo de 14 mmHg. Resultados que se mostraram clinicamente relevantes na população deste estudo, uma vez que não houve progressão para LRA em nenhum paciente. Eventualmente em outra população de pacientes, com lesão renal prévia ou com outros fatores de predisposição para LRA, a duração do pneumoperitônio poderá ser determinante para a incidência de LRA.

Outra observação que confirma o tempo de pneumoperitônio prolongado como causador de lesão renal é a associação encontrada entre a duração de pneumoperitônio acima de 120 minutos e elevação de NGAL acima de 115 ng.mL<sup>-1</sup>. Nenhum paciente com pneumoperitônio menor que 120 minutos, teve a dosagem de NGAL acima de 115 ng.mL<sup>-1</sup>. A incidência de elevação de NGAL acima de 115 ng.mL<sup>-1</sup> no M2 também foi maior nos pacientes com pneumoperitônio acima de 120 minutos, 13,5% *versus* 0,0%, entretanto sem significância estatística (Tabela 10).

As associações encontradas entre tempo de pneumoperitônio acima de 120 minutos e classificação de risco pelo critério RIFLE e do NGAL acima de 115 ng.mL<sup>-1</sup> ocorreram em análise bivariável pois a baixa incidência dos dois desfechos citados não permitiu análise multivariável.

## 5.7 NGAL, LRA e a associação com o critério RIFLE

A NGAL é um marcador sensível, específico e precoce de LRA. Quando dosada no soro, o ponto de corte foi 179 ng.mL<sup>-1</sup>, com sensibilidade de 73,4% e especificidade = 86,6% e AUC/ROC=0,775 (25). Além da detecção de LRA, a mortalidade hospitalar e a necessidade de terapia dialítica tiveram seus pontos de corte definidos na mesma metanálise. Entretanto, a maior parte dos estudos publicados confirmam a NGAL como marcador de LRA somente em populações homogêneas, com função renal normal, sem doenças prévias, e em grupos específicos como crianças e pacientes submetidos a insultos pontuais ao sistema renal (ex: exposição a contrastes radiológicos e circulação extracorpórea) (26).

Muito pouco se sabe sobre o comportamento desse marcador nas condições avaliadas no presente estudo. A baixa incidência de LRA esta pesquisa não tem poder suficiente para avaliação de NGAL no perioperatório de cirurgia bariátrica videolaparoscópica como marcador de LRA, o que muito poderia acrescentar para o conhecimento deste biomarcador. Entretanto, foi encontrada associação entre a classificação de risco de LRA pelo critério RIFLE e a NGAL sérica acima de 50 ng.mL<sup>-1</sup> (Tabela 8) (p=0,013), o que pode ser indicativo de que algum grau de sofrimento renal foi realmente detectado como risco pelo critério RIFLE, mas ainda não o suficiente para causar LRA. Foi também observado que a utilização da NGAL, ponto de corte em 50 ng.mL<sup>-1</sup>, para a detecção de risco renal apresenta sensibilidade de 66,6% e especificidade de 78%, (Tabela 7) embora obtenha razão de probabilidade positiva e negativa na faixa de baixa acurácia como teste diagnóstico.

### 5.8 Variação de NGAL sérica e tipo de anestesia

O sevoflurano é um anestésico inalatório que atua protegendo o rim dos danos da isquemia/reperfusão por meio da diminuição de necrose e da inflamação do órgão citado<sup>(79)</sup>. Outros agentes inalatórios, como o isoflurano, também exercem proteção semelhante<sup>(80)</sup>, através do bloqueio de produção do fator nuclear κB (NF κB), fator este que participa da produção de moléculas inflamatórias<sup>(64, 79)</sup>.

O remifentanil, opióide sintético utilizado em todos os pacientes deste experimento, também possui efeito nefroprotetor confirmado em modelos experimentais<sup>(81)</sup>.

O propofol tem efeito renoprotetor decorrente da depuração de radicais livres, através da formação de radical fenoxil<sup>(82)</sup>, uma propriedade de alguns fenóis, classe química a que pertence. Os radicais livres são potenciais causadores de lesão renal no modelo de sofrimento renal por isquemia/reperfusão. O propofol foi comparado com tiopental, quetamina, e etomidado por meio de atividade tecidual de catalase, superóxido dismutase e dosagem sérica de malondialdeído e foi comprovada a superioridade do

propofol para proteção renal em modelos de isquemia reperfusão em relação aos demais anestésicos citados<sup>(83)</sup>. O propofol exerce ainda efeitos renoprotetores decorrentes do bloqueio dos canais de potássio ATP-dependentes<sup>(65)</sup>.

Alguns trabalhos evidenciaram melhor renoproteção e melhor perfil inflamatório da TIVA comparada à anestesia com sevoflurano. Um deles comparou TIVA com SEVOFLURANO em relação à função renal e inflamação em leitões submetidos a clampeamento aórtico acima das artérias renais<sup>(66)</sup>. Foi demonstrada melhor função renal medida pela creatinina, menor infiltração leucocitária em tecido renal, menor expressão de NF-κB, iNOS (óxido nítrico sintetase indutível), assim como de enzimas ligadas à geração de radicais livres de oxigênio, como a superóxido dismutase e mieloperoxidase, além de menor produção de interleucinas pró-inflamatórias 1, 6 e TNF no grupo TIVA<sup>(66)</sup>. Outro trabalho evidenciou maior elevação de IL-10 no perioperatório<sup>(61)</sup>, que é uma interleucina antiinflamatória, e menor dosagem de IL-6<sup>(62)</sup> e de noradrenalina, adrenalina e adrenocorticotrofina (ACTH) no grupo TIVA<sup>(63)</sup>. Entretanto, no presente estudo, o tipo de anestesia geral (TIVA vs SEVO) não influenciou os valores séricos da NGAL, que é um indicador precoce de LRA e ainda um marcador de inflamação, em nenhum dos momentos avaliados no perioperatório de CBVL (Tabela 6). As duas técnicas anestésicas comparadas ofereceram perfis de proteção renal e de bloqueio da resposta inflamatória semelhantes.

## 6 CONCLUSÕES

Não foi identificada diferença nos valores séricos de NGAL no perioperatório de cirurgia bariátrica videolaparoscópica nas duas técnicas anestésicas empregadas (TIVA *versus* SEVO).

A NGAL não variou significativamente entre os momentos medidos nos pacientes em geral e entre os grupos TIVA e SEVO isoladamente.

A incidência de alterações de função renal, medidas pelo critério RIFLE, foi idêntica nos dois tipos de anestesia. Nenhum paciente apresentou LRA pela classificação RIFLE.

Existe associação bivariável entre os valores de NGAL sérica e ocorrência de risco renal pelo critério RIFLE no pós-operatório de CBVL.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2010;303(3):235-41.
2. IBGE. Análise dos resultados - Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. 2008-2009.
3. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric Surgery. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2004;292(14):1724-37.
4. Dávila-Cervantes A, Borunda D, Domínguez-Cherit G, Gamino R, Vargas-Vorackova F, González-Barranco J, et al. Open Versus Laparoscopic Vertical Banded Gastroplasty: A Randomized Controlled Double Blind Trial. *Obesity Surgery*. 2002;12(6):812-8.
5. Hunley TE, Ma L-J, Kon V. Scope and mechanisms of obesity-related renal disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2010;19(3):227-34  
10.1097/MNH.0b013e3283374c09.
6. Khoury W, Szold A, Klausner JM, Weinbroum AA. The Hemodynamic Effects of CO<sub>2</sub>-induced Pressure on the Kidney in an Isolated Perfused Rat Kidney Model. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2008;18(6):573-8  
10.1097/SLE.0b013e3181875ba4.
7. Ettinger J, Marcílio de Souza C, Ázaro E, Mello C, Santos-Filho P, Orrico J, et al. Clinical Features of Rhabdomyolysis After Open and Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obesity Surgery*. 2008;18(6):635-43.
8. Cisek LJ, Gobet RM, Peters CA. Pneumoperitoneum Produces Reversible Renal Dysfunction in Animals with Normal and Chronically Reduced Renal Function. *Journal of Endourology*. 1998;12(2):95-100.



9. Hazebroek EJ, de Vos tot Nederveen Cappel R, Gommers D, van Gelder T, Weimar W, Steyerberg EW, et al. Antidiuretic Hormone Release During Laparoscopic Donor Nephrectomy. *Arch Surg*. 2002;137(5):600-5.
10. Nguyen NT, Perez RV, Fleming N, Rivers R, Wolfe BM. Effect of prolonged pneumoperitoneum on intraoperative urine output during laparoscopic gastric bypass. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;195(4):476-83.
11. Khoury W, Schreiber L, Szold A, Klausner J, Wienbroum A. Renal oxidative stress following CO<sub>2</sub>-pneumoperitoneum-like conditions. *Surgical Endoscopy*. 2009;23(4):776-82. Epub
12. Nogueira JM, Cangro CB, Fink JC, Schweitzer E, Wiland A, Klassen DK, et al. A Comparison of Recipient Renal Outcomes With Laparoscopic Versus Open Live Donor Nephrectomy. *Transplantation*. 1999;67(5):722-8.
13. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Ristkari S, Lindgren L. Splanchnic and renal deterioration during and after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of the carbon dioxide pneumoperitoneum and the abdominal wall lift method. *Anesthesia & Analgesia*. 1997;85(4):886-91.
14. Micali S, Silver RI, Kaufman HS, Douglas VD, Marley GM, Partin AW, et al. Measurement of urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase to assess renal ischemia during laparoscopic operations. *Surgical Endoscopy*. 1999;13(5):503-6.
15. Devarajan P. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*. 2010;15(4):419-28.
16. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P, workgroup tA. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004;8(4):R204 - R12.
17. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2007;73(5):538-46.

18. Mishra J, Qing MA, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(10):2534-43.
19. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between Increases in Urinary Neutrophil Gelatinase–associated Lipocalin and Acute Renal Dysfunction after Adult Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2006;105(3):485-91.
20. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, et al. Urine NGAL Predicts Severity of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(3):665-73.
21. Zappitelli M, Washburn K, Arikian A, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Critical Care*. 2007;11(4):R84.
22. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Critical Care Medicine*. 2008;36(4):1297-303 10.097/CCM.0b013e318169245a.
23. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman R, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(12):2089-95.
24. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and Specificity of a Single Emergency Department Measurement of Urinary Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin for Diagnosing Acute Kidney Injury. *Annals of Internal Medicine*. 2008;148(11):810-9.
25. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;54(6):1012-24.

26. Shemin D, Dworkin LD. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a Biomarker for Early Acute Kidney Injury. *Critical care clinics*. 2011;27(2):379-89.
27. Kjeldsen L, Johnsen A, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993;268(14):10425-32.
28. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J*. 1996;318(1):1-14.
29. Flower DR, North ACT, Sansom CE. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*. 2000;1482(1-2):9-24.
30. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Letters*. 2005;579(3):773-7.
31. Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A Cell-Surface Receptor for Lipocalin 24p3 Selectively Mediates Apoptosis and Iron Uptake. *Cell*. 2005;123(7):1293-305.
32. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(3):610-21.
33. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The Neutrophil Lipocalin NGAL Is a Bacteriostatic Agent that Interferes with Siderophore-Mediated Iron Acquisition. *Molecular Cell*. 2002;10(5):1033-43.
34. Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ, You-Ten A, Wakeham A, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(6):1834-9.
35. Yang J, Mori K, Li JY, Barasch J. Iron, lipocalin, and kidney epithelia. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2003;285(1):F9-F18.

36. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(2):407-13.
37. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 1996;38(3):414-20.
38. Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM, Barasch J, Cantley LG. Expression of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Regulates Epithelial Morphogenesis in Vitro. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(9):7875-82.
39. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng S-X, Schmidt-Ott KM, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med*. 2011;17(2):216-22.
40. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(2):407-13.
41. Xu SY, Pauksen K, Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. 1995;55(2):125-31.
42. Shavit L, Dolgoker I, Ivgi H, Assous M, Slotki I. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Complications and Mortality in Patients Undergoing Non-Cardiac Major Surgery. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2011;34(2):116-24.
43. Toft P, Tønnesen E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2008;19(5–6):349-53.
44. Tak PP, Firestein GS. NF-κB: a key role in inflammatory diseases. *The Journal of Clinical Investigation*. 2001;107(1):7-11.
45. Bolignano D, Donato V, Lacquaniti A, Fazio MR, Bono C, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human neoplasias: A new protein enters the scene. *Cancer Letters*. 2010;288(1):10-6.

46. Janeway CA, Medzhitov R. INNATE IMMUNE RECOGNITION. *Annual Review of Immunology*. 2002;20(1):197-216.
47. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 2004;432(7019):917-21.
48. Jayaraman A, Roberts KA, Yoon J, Yarmush DM, Duan X, Lee K, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a discriminatory marker of the hepatocyte-secreted protein response to IL-1 $\beta$ : a proteomic analysis. *Biotechnology and Bioengineering*. 2005;91(4):502-15.
49. Arena A, Stassi G, Iannello D, Gazzara D, Calapai M, Bisignano C, et al. Both IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  Regulate NGAL Expression in Polymorphonuclear Granulocytes of Chronic Hemodialysis Patients. *Mediators of Inflammation*. 2010;2010.
50. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Adipocytokines and Insulin Resistance. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl 2):S362-S7.
51. Maachi M, Pieroni L, Bruckert E, Jardel C, Fellahi S, Hainque B, et al. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF[ $\alpha$ ], leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(8):993-7.
52. Wang Y, Lam KSL, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AWK, et al. Lipocalin-2 Is an Inflammatory Marker Closely Associated with Obesity, Insulin Resistance, and Hyperglycemia in Humans. *Clinical chemistry*. 2007;53(1):34-41.
53. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2548-56.
54. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1796-808.
55. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral Fat Adipokine Secretion Is Associated With Systemic Inflammation in Obese Humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-3.

56. Yan Q-W, Yang Q, Mody N, Graham TE, Hsu C-H, Xu Z, et al. The Adipokine Lipocalin 2 Is Regulated by Obesity and Promotes Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007;56(10):2533-40.
57. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2003;14(5):447-55.
58. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(5):1111-9.
59. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, LeRoith D, Bernlohr DA, Chen X. The Role of Lipocalin 2 in the Regulation of Inflammation in Adipocytes and Macrophages. *Molecular Endocrinology*. 2008;22(6):1416-26.
60. Kelbel I, Weiss M. Anaesthetics and immune function. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2001;14(6):685-91.
61. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 1997;85(6):1394-8.
62. Schneemilch CE, Ittenson A, Ansorge S, Hachenberg T, Bank U. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2005;17(7):517-27.
63. Marana E, Colicci S, Meo F, Marana R, Proietti R. Neuroendocrine stress response in gynecological laparoscopy: TIVA with propofol versus sevoflurane anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2010;22(4):250-5.
64. Kong HY, Zhu SM, Wang LQ, He Y, Xie HY, Zheng SS. Sevoflurane Protects against Acute Kidney Injury in a Small-Size Liver Transplantation Model. *American Journal of Nephrology*. 2010;32(4):347-55.
65. Assad AR, Delou JMA, Fonseca LM, Villela NR, Nascimento JHM, Verçosa N, et al. The Role of KATP Channels on Propofol Preconditioning in a Cellular Model of Renal Ischemia-Reperfusion. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;109(5):1486-92.

66. Sánchez-Conde P, Rodríguez-López JM, Nicolás JL, Lozano FS, García-Criado FJ, Cascajo C, et al. The Comparative Abilities of Propofol and Sevoflurane to Modulate Inflammation and Oxidative Stress in the Kidney After Aortic Cross-Clamping. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(2):371-8.
67. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
68. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2009;66(7):642-8.
69. Zaja,c M, Zaja,c K, Muller P. TIVA with propofol vs. sevoflurane anaesthesia in one-day surgery. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2001;18:13.
70. Banka G WGH-BTMJM. Laparoscopic vs open gastric bypass surgery: Differences in patient demographics, safety, and outcomes. *Archives of Surgery*. 2012;147(6):550-6.
71. Sharma SK, McCauley J, Cottam D, Mattar SG, Holover S, Dallal R, et al. Acute changes in renal function after laparoscopic gastric surgery for morbid obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2006;2(3):389-92.
72. Matot I PREL, et al. Effect of the volume of fluids administered on intraoperative oliguria in laparoscopic bariatric surgery: A randomized controlled trial. *Archives of Surgery*. 2012;147(3):228-34.
73. Wool D, Lemmens H, Brodsky J, Solomon H, Chong K, Morton J. Intraoperative Fluid Replacement and Postoperative Creatine Phosphokinase Levels in Laparoscopic Bariatric Patients. *Obesity Surgery*. 2010;20(6):698-701.
74. Currie A, Chetwood A, Ahmed A. Bariatric Surgery and Renal Function. *Obesity Surgery*. 2011;21(4):528-39.
75. Joshi GP. Intraoperative Fluid Restriction Improves Outcome After Major Elective Gastrointestinal Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(2):601-5.
76. Grocott MPW, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative Fluid Management and Clinical Outcomes in Adults. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;100(4):1093-106.

- 
77. Ogunnaike BO, Jones SB, Jones DB, Provost D, Whitten CW. Anesthetic Considerations for Bariatric Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;95(6):1793-805.
  78. Khoury W, Jakowlev K, Fein A, Orenstein H, Nakache R, Weinbroum AA. Renal Apoptosis Following Carbon Dioxide Pneumoperitoneum in a Rat Model. *The Journal of Urology*. 2008;180(4):1554-8.
  79. Lee HT, Chen SWC, Doetschman TC, Deng C, D'Agati VD, Kim M. Sevoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury in mice via the transforming growth factor- $\beta$ 1 pathway. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2008;295(1):F128-F36.
  80. Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala CW. Differential Protective Effects of Volatile Anesthetics against Renal Ischemia-Reperfusion Injury In Vivo. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1313-24.
  81. Vianna PTG, Castiglia YMM, Braz JRC, Viero RM, Beier S, Vianna Filho PTG, et al. Remifentanyl, Isoflurane, and Preconditioning Attenuate Renal Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(10):4080-2.
  82. MURPHY PG, MYERS DS, DAVIES MJ, WEBSTER NR, JONES JG. THE ANTIOXIDANT POTENTIAL OF PROPOFOL (2,6-DIISOPROPYLPHENOL). *British Journal of Anaesthesia*. 1992;68(6):613-8.
  83. Dogan Z, Yuzbasioglu MF, Kurutas EB, Yildiz H, Coskuner I, Senoglu N, et al. Thiopental improves renal ischemia–reperfusion injury. *Renal Failure*. 2010;32(3):391-5.



## Anexo 1

### Consentimento Informado

#### Convite:

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo de pesquisa. Antes de decidir, é importante que entenda o porquê a pesquisa está sendo realizada e o que ela envolve.

#### Propósito do estudo:

Comparar dois tipos de anestesia comumente usados quanto às variações perioperatórias de exames que quantificam a inflamação e a função dos rins.

#### Participantes do estudo:

Foram convidados a participar deste estudo os pacientes que agendaram cirurgia bariátrica por vídeo no Hospital São Rafael, no período de duração do estudo, até um total de 64 pacientes.

#### Você pode ou não participar da pesquisa!

Se quiser participar, deverá assinar este formulário em duas vias, e manter uma cópia com você. Se decidir participar, mas mudar de idéia durante a pesquisa, poderá sair a qualquer momento sem se desculpar. Isto não afetará o cuidado e a atenção que seu médico tem dado a você.

Os pacientes do estudo serão submetidos a anestesia geral **semelhante a que seria se não quisesse participar do estudo**, conforme padrão utilizado para a cirurgia bariátrica, esta anestesia que já é aplicada há muitos anos pode ser feita com o uso de alguns tipos de medicamentos, entretanto existem dois tipos distintos de medicamentos utilizados corriqueiramente pelos anestesiológicos. Para escolher o tipo a ser utilizado entre os dois possíveis será feito um sorteio chamado **randomização para usar um ou outro tipo de anestésico**. A chance de usar um ou o outro é de 50% para cada. Normalmente o resultado esperado é o efeito semelhante (inconsciência e ausência de dor durante a cirurgia) com os dois medicamentos e não há prejuízo nem ganho com uso de um ou outro analgésico, pois ambos são de uso corriqueiro e consagrado pela prática médica.

Será colhido volume de sangue menor que 20 ml em três momentos distintos a saber:

- 1 -- Na hora de iniciar anestesia no centro cirúrgico será utilizado o mesmo acesso venoso para fazer a cirurgia.
- 2 -- Seis (6) horas depois de iniciada a cirurgia será coletada nova amostra, de preferência pelo acesso venoso já instalado, será feita nova punção venosa apenas se necessário.
- 3 -- 24 horas após a cirurgia. Nesta coleta será feita nova punção venosa.

A procedimento de punção venosa e coleta do sangue é semelhante a outro qualquer que o(a) Sr(a) já realizou em laboratórios de análises clínicas comuns.

Não haverá nenhuma modificação das orientações dadas pela equipe cirúrgica e deverão ser mantidas as orientações quanto a todo o procedimento cirúrgico anestésico dadas anteriormente pelo anestesiolegista e cirurgião.

**Desvantagens e riscos em se participar do estudo:**

O presente estudo não inclui nenhum tratamento adicional, entretanto, é possível algum desconforto decorrente da coleta de sangue como em qualquer tipo de coleta laboratorial. Pequenos hematomas (manchas roxas) e desconforto eventualmente podem surgir no local de coleta de sangue.

**Benefícios em se participar do estudo:**

Não existe benefício individual previsto para os(as) paciente(s) na pesquisa, entretanto, os dados deste trabalho poderão beneficiar outros pacientes que venham a ser submetidos a cirurgias deste tipo no futuro, devido ao conhecimento adicionado sobre o assunto.

**Manutenção do sigilo dos seus dados:**

Todas as informações coletadas sobre o(a) Sr(a) durante a pesquisa serão mantidas em sigilo. Qualquer informação sobre o(a) Sr(a) que saia do hospital terá seu nome e endereço removidos, de forma que você não poderá ser identificado(a).

**Resultados da pesquisa:**

Os resultados provavelmente serão publicados em revista científica, poderá ser obtida uma cópia dos resultados publicados com os autores do projeto. Os pacientes não poderão ser identificados(as) em nenhum relatório de publicação.

**Instituição responsável pela pesquisa**

Esta pesquisa organizada pela seção de pós graduação em anesthesiologia da Universidade do Estado de São Paulo (UNESP) é parte de tese de mestrado da instituição e a dosagem dos exames será financiada pelos autores e FAPESP (fundação de apoio a pesquisa do estado de São Paulo).

Não existirá remuneração aos médicos envolvidos na pesquisa.

O(s) autores da pesquisa e o órgão financiador farão por conta própria ou pagarão ao Hospital São Rafael pelos exames que serão feitos para esta pesquisa. O seu tratamento médico seguirá sem nenhuma modificação e será custeado pelo seu plano de saúde ou pelo próprio paciente, nada será cobrado dos voluntários, da instituição Hospital São Rafael, nem mesmo do seu convenio de saúde para uso nesta pesquisa.

**Contato para informação adicional e emergências:**

O Responsável pelo projeto Dr. Adriano Teixeira Fernandes está disponível no telefone 71- 88429333 para qualquer esclarecimento necessário. Na eventualidade de incapacidade de comunicação por este número o Serviço de anesthesiologia do Hospital São Rafael no telefone 3281 6290 poderá providenciar o contato para esclarecimentos.

Se desejar apresentar queixa de qualquer aspecto do modo como foi orientado(a) ou tratado(a) durante a pesquisa, você poderá manter contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Rafael, telefone (71) 399-6142, fax (71) 393-3937.

**IMPORTANTE !**

Antes de assinar este documento, eu fui suficientemente informado(a) sobre o projeto de pesquisa: os objetivos, os inconvenientes, os benefícios, os perigos que podem ocorrer quando eu estiver participando da pesquisa. Eu conversei diretamente com o(a) meu(minha) médico(a) e ele(a) respondeu todas as perguntas que fiz com relação a pesquisa sem deixar dúvidas. Eu sei que posso desistir de participar da pesquisa a qualquer momento. Aceito participar voluntariamente da pesquisa, permitindo que meus registros médicos sejam inspecionados por representantes dos órgãos que patrocinam a pesquisa e por representantes do governo para conferir se o estudo está sendo realizado corretamente.

Nome do(a) Paciente	Assinatura ou Impressão Digital	Data

Nome do(a) Representante do paciente	Assinatura	Data

Pessoa que apresentou a pesquisa se não for o Investigador-principal	Assinatura	Data

Nome do Investigador-principal	Assinatura	Data

1ª via para o(a) Paciente

2ª via para o Investigador-principal

## Anexo 2

## Frente e verso das fichas de coleta de dados

ETIQUETA	NÚMERO PCTE.
<b>COLETA DE DADOS – NGAL VIDEOBARIÁTRICA.</b>	
<b>critérios de exclusão:</b>	
DPOC <input type="checkbox"/> Câncer <input type="checkbox"/> Uso de esteróides <input type="checkbox"/> TFG <60 ml/ml <input type="checkbox"/>	
<b>Doenças diagnosticadas: marque x na classificação:</b>	
<b>DM</b> 0 – sem diabetes 1- tipo1 ou uso de insulina 2 – tipo2 3 insulina de jejum elevada ou resistência diagnosticada.	
<b>HAS</b> 0 – não 1- sim tto dieta 2- sim remédio 3- complicações orgânicas	
<b>DESILIPIDEMIA</b> 0 – não 1- col HDL bx ou LDL elevado 2- hipertrigliceridemia 3- trig+ col alterado.	
<b>ICC</b> - 0 sem icc 1- cf 1 2 CF2 3- CF 3	
<b>Apnéia do sono</b> 0- ausente 1- leve 2 moderada 3- grave 4- sem exame	
<b>PCR elevado</b> 0 – não 1 – sim 3- não dosado	
<b>Esteatose hepática</b> 0 – usg normal 1 – usg discreta 2- moderada 3 intensa 4 – com aumento de enzimas hepáticas.	
Medicamentos em uso:	
Data da Cirurgia: ___/___/___    Peso Real: _____ Kg Altura: _____ metros    sexo: _____ Randomização TIVA <input type="checkbox"/> SEVO <input type="checkbox"/>	<div style="background-color: #fff3cd; padding: 5px; text-align: center;"><b>Dados de diurese anotar valores absolutos</b></div> Diurese pós sondagem DIU 1 : _____ ml Hora _____ Diurese da sonda ao início do pneumo (DIU 2) _____ ml hora _____ Diurese durante o neumoperitônio (DIU 3) _____ ml / fim pneumo Hora _____ Diurese fim do pneumo ao horário da 2 coleta ( DIU 4) _____ ml Diurese da segunda coleta a 3 coleta de sangue (DIU 5) _____ ml
<b>Exames laboratoriais:</b>	
Colesterol HDL    LDL    vldl    triglic Glicemia jejum    USG abd	Expiro Polissono PCR    S. URINA CR    UREIA    TGO    TGP    GGT
OUTROS:	
<b>CRPA:</b> NAUSEAS..... VOMITOS.....MORFINA ..... METADONA .....CLONIDINA.....( DOSE TOTAL)	

