

Alexandre Fabricio Martucci

Avaliação da função renal no pós-operatório de pacientes submetidos a revascularização do miocárdio com o uso de dexmedetomidina

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

Orientadora: Professora Titular Yara Marcondes Machado Castiglia

Botucatu

2013

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Sidnei Martucci, que me deu apoio moral e incentivo, cedeu-me férias e muitas horas de trabalho para eu poder me dedicar ao mestrado. Sempre me apoiou e, mais importante, sempre acreditou que eu chegaria até aqui. Dizer que ele foi um PAI para mim pode parecer redundante, mas, enfim, o que posso fazer, esse é o exemplo de pai que quero tentar ser um dia.

Muito Obrigado.

À Ana Carolina Carvalho Ferreira Abreu Martucci, minha esposa, que passou horas estudando comigo, lendo meu trabalho, ajudando-me com artigos, com livros e, acima de tudo, doando seu tempo livre para me ajudar em mais este passo na carreira acadêmica. Mais importante, ainda, quero agradecer porque ela decidiu ver este meu sonho realizado.

Muito Obrigado

À Aparecida Leonice Fabricio Martucci e ao Cássio Fabricio Martucci, minha mãe e meu irmão. Claro que somos parecidos com nossos familiares mais próximos, é natural que nossa personalidade seja moldada com os exemplos que temos em casa, mas alguns defeitos e qualidades são especialmente marcantes. Com eles aprendi que querer é mais que aceitar; querer é ir buscar, é ir conquistar.

Muito Obrigado.

À Dra. Yara Marcondes Machado Castiglia, minha orientadora

É uma tarefa muito difícil conseguir aqui expressar todo o meu agradecimento à pessoa incrível que me orientou neste projeto. Desde minha faculdade, quando pela primeira vez estive em Botucatu, fui acolhido de forma muito especial. Desde 2006, então, quando conheci a Dra Yara, tenho profunda admiração por ela, por tudo o que ela conquistou e por tudo o que batalhou pela residência médica em Anestesiologia, pela pós-graduação e pela própria especialidade.

A orientação da Dra Yara foi muito além deste projeto de pesquisa - tive a sorte de tê-la ao meu lado para me orientar quanto à residência, tanto na época de minha formação, quanto nas questões sobre a residência de cuja preceptoría hoje participo.

É uma honra para mim, sempre que me perguntam, dizer em voz alta que minha orientadora é a Dra. Yara. É uma honra que ela tenha aceitado ser minha orientadora neste passo tão importante de minha formação acadêmica.

Muito obrigado.

Aos residentes e colegas anesthesiologistas do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa que, através de escalas de trabalho, férias e apoio possibilitaram minhas ausências para minha dedicação ao trabalho.

Ao estaticista Ary Elias Sabbag Júnior, mestre em Estatística, pela valiosa colaboração a esta pesquisa na forma de elaborar a estatística dos resultados apresentados.

Aos professores Drs Miguel Moyses Neto e Oswaldo Merege Vieira Neto por sua contribuição quanto ao método de trabalho.

Martucci AF. Avaliação da função renal no pós-operatório de revascularização do miocárdio com o uso de dexmedetomidina. Botucatu, 2013. 54p. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Introdução. O aumento sérico da creatinina em 0,3mg/dL define o termo lesão renal aguda (LRA) e associa-se a maior incidência de mortalidade pós-operatória em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio. Os estudos clínicos quanto à influência da dexmedetomidina (DEX) sobre a função renal ainda são escassos. Avaliou-se a LRA no pós operatório de revascularização do miocárdio com e sem circulação extracorpórea (CEC) quando se anestesiou com DEX. **Método.** Neste estudo, retrospectivo, fez-se análise seriada da creatinina sérica (CrS) até 48h de pós-operatório de 286 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio para avaliar a incidência de LRA. Testou-se a homogeneidade entre os grupos, avaliando-se os pacientes separadamente quanto ao uso de CEC e de DEX. Cada paciente foi avaliado em relação à sua concentração sanguínea de creatinina nos períodos pré-operatório, pós-operatório imediato, de 24h e de 48h. Em cada período foi efetuada a comparação da concentração de creatinina com a concentração no pré-operatório. Se em pelo menos um dos períodos esta comparação indicou aumento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dL, o paciente foi classificado como tendo LRA. Foi também avaliado o risco de LRA em pacientes com creatinina sanguínea pré-operatória alterada (valores entre 1,1 a 2,0mg/dL para mulheres ou 1,3 a 2,0mg/dL para homens) em comparação com os pacientes com creatinina normal. **Resultados.** Os resultados foram homogêneos quanto a peso, idade e creatinina alterada no pré-operatório e os pacientes que fizeram uso de DEX e foram submetidos a CEC apresentaram maior incidência de LRA, com $p=0,043$. Dentre aqueles que não foram submetidos a CEC, houve maior incidência de LRA após DEX, porém com $p=0,066$. **Conclusão.** O uso da DEX no intraoperatório aumentou a incidência de LRA no pós-operatório de revascularização do miocárdio de pacientes submetidos a CEC.

Palavras chave: Circulação extracorpórea; Dexmedetomidina; Lesão renal aguda; Revascularização miocárdica.

Martucci AF. Assessment of renal function in postoperative of patients submitted to myocardial revascularization with the use of dexmedetomidine. Botucatu, 2013. 54p. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Botucatu Medical School, São Paulo State University.

ABSTRACT

Introduction. The increase of 0.3mg/dL in serum creatinine defines the term acute kidney injury (AKI) and is associated with higher incidence of postoperative mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery (CABG). Clinical studies regarding the influence of dexmedetomidine (DEX) on renal function are scarce. We evaluated the LRA in postoperative of patients submitted to CABG with and without cardiopulmonary bypass (CPB) under anesthesia with DEX. **Method.** In this retrospective study it was made serial analysis of serum creatinine (SCr) until 48h after the surgery of 286 patients undergoing CABG under DEX to evaluate the incidence of AKI. We tested the homogeneity among groups, evaluating patients separately for the use of CPB and DEX. Each patient was evaluated with respect to their blood concentration of creatinine in the preoperative and postoperative: early, 24h and 48h. In each period, it was compared the creatinine concentration with creatinine concentration preoperatively. If at least in one of the periods this comparison showed increased creatinine $\geq 0.3\text{mg/dL}$, the patient was classified as having AKI. It has also assessed the risk of AKI in patients with preoperative blood creatinine changed: values between 1.1 to 2.0mg/dL for females or 1.3 to 2.0mg/dL for men compared with patients with normal creatinine concentration. **Results.** The results were homogeneous for weight, age and creatinine concentration altered to 2.0mg/dL preoperatively. Patients who used DEX and underwent CPB had a higher incidence of AKI, with $p = 0.043$. Among those who were not undergoing CPB, there was a higher incidence of AKI after DEX, but with $p = 0.066$. **Conclusion.** The use of intraoperative DEX increased the incidence of AKI in the postoperative myocardial revascularization in patients undergoing CPB.

Key words: Acute kidney injury; Dexmedetomidine; Extracorporeal circulation; Myocardial revascularization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO	20
3 OBJETIVO	21
4 CASUÍSTICA E MÉTODO	22
Análise Estatística.....	24
5 RESULTADOS	25
5.1 Avaliação da homogeneidade dos grupos submetidos à CEC, definidos pelo uso ou não de DEX.....	26
5.2 Avaliação da associação entre as variáveis e a presença de LRA.....	28
6 DISCUSSÃO	36
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
8 CONCLUSÃO	44
9 REFERÊNCIAS	45
APÊNDICE	52

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios da AKIN (<i>Acute Kidney Injury Network</i>) para lesão renal aguda.....	19
Quadro 2	Motivo de exclusão de pacientes do estudo e número de pacientes (n) em cada tipo de motivo para exclusão.....	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	São apresentados os percentuais de casos com lesão renal aguda de acordo com o emprego ou não de DEX nos pacientes que foram submetidos à CEC (p=0,043).....	30
Figura 2	São apresentados os percentuais de casos com lesão renal aguda em pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX (p=0,066).....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Verificação da homogeneidade dos grupos quanto ao sexo, em número e porcentagem de pacientes que foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX.....	26
Tabela 2	Verificação da homogeneidade dos grupos quanto à incidência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), em número e porcentagem de pacientes que foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX.....	26
Tabela 3	Verificação da homogeneidade dos grupos quanto à incidência de diabetes mellitus (DM), em número e porcentagem de pacientes que foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX.....	27
Tabela 4	Verificação da homogeneidade dos grupos quanto ao número de pacientes com valores alterados até 2,0mg/dL de creatinina sanguínea pré-operatória, que foram submetidos à CEC e receberam ou não DEX.....	27
Tabela 5	Verificação da homogeneidade dos grupos que foram submetidos à CEC e receberam ou não DEX quanto a peso, idade e creatinina sanguínea pré-operatória alterada até o valor de 2mg/dL.....	27
Tabela 6	Associação entre lesão renal aguda (LRA) e sexo dos pacientes que foram submetidos à CEC e receberam ou não DEX.....	28
Tabela 7	Associação entre lesão renal aguda (LRA) e valores alterados até 2mg/dL de creatinina sanguínea pré-operatória dos pacientes que foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.....	28
Tabela 8	Associação entre lesão renal aguda (LRA) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) dos pacientes que foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.....	29
Tabela 9	Associação entre lesão renal aguda (LRA) e diabetes mellitus (DM) dos pacientes que foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.....	29
Tabela 10	Associação entre lesão renal aguda (LRA) e peso, idade e creatinina sanguínea pré-operatória, alterada até o valor de 2mg/dL, dos pacientes que foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.	29
Tabela 11	Presença de lesão renal aguda (LRA) entre os pacientes que foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.....	30
Tabela 12	Verificação da homogeneidade dos grupos quanto ao sexo, em número e porcentagem de pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.....	31
Tabela 13	Verificação da homogeneidade dos grupos quanto à incidência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), em número e porcentagem de pacientes que não foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX.....	31
Tabela 14	Verificação da homogeneidade dos grupos quanto à incidência de diabetes mellitus (DM), em número e porcentagem de pacientes que não foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX.....	31

Tabela 15	Verificação da homogeneidade dos grupos quanto aos valores de creatinina sanguínea pré-operatória (mg/dL), alterados até o valor de 2,0mg/dL, em número e porcentagem de pacientes que não foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX.....	32
Tabela 16	Verificação da homogeneidade dos grupos que não foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX quanto a peso, idade e creatinina sanguínea pré-operatória alterada até o valor de 2mg/dL.....	32
Tabela 17	Associação entre lesão renal aguda (LRA) e sexo dos pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.....	33
Tabela 18	Associação entre lesão renal aguda (LRA) e valores alterados até 2mg/dL de creatinina pré-operatória dos pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.....	33
Tabela 19	Associação entre lesão renal aguda (LRA) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) dos pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.....	34
Tabela 20	Associação entre lesão renal aguda (LRA) e diabetes mellitus (DM) dos pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.....	34
Tabela 21	Associação entre lesão renal aguda (LRA) e peso, idade e creatinina sanguínea pré-operatória alterada até o valor de 2mg/dL, dos pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.....	34
Tabela 22	Presença de lesão renal aguda (LRA) entre os pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.....	35
Tabela 23	Média e desvio padrão, mediana (mínimo e máximo) dos valores de creatinina (Cr) (mg/dL) separados por grupos e por período: pré-operatório (pré-op), pós-operatório imediato (poi), pós-operatório de 24 horas (po 24h) e pós-operatório de 48 horas (po 48h).....	55

1 INTRODUÇÃO

Define-se insuficiência renal aguda (IRA) como o decréscimo rápido no ritmo de filtração glomerular que ocorre em período de minutos ou dias. O ritmo de produção de metabólitos a serem refugados pelo organismo excederá a taxa de excreção dos mesmos, elevando-se a concentração de marcadores da função renal, como ureia e creatinina (Abuelo, 2007). Um grupo de pesquisadores, organizado pela Sociedade Americana de Nefrologia, recomendou que o termo “lesão renal aguda” (LRA) substitua o termo “insuficiência renal aguda” (American Society of Nephrology Renal Research Report, 2005). Entretanto, o grupo deixou a real definição de LRA para ser determinada no futuro. Assim, ainda não está claro se LRA refere-se apenas a necrose tubular aguda ou inclui azotemia pré-renal e pós-renal e doenças parenquimatosas, como glomerulonefrite aguda. Muitos profissionais ainda empregam o termo insuficiência renal aguda.

Chertow et al.(1998), para determinar se há associação independente entre IRA que requer diálise e mortalidade após cirurgia cardíaca, utilizaram regressão logística em população de 42773 pacientes submetidos a cirurgia para revascularização do miocárdio ou substituição de válvula cardíaca entre 1987 e 1994. A IRA associou-se de modo independente a mortalidade precoce após cirurgia cardíaca, mesmo após terem sido feitos ajustes para doenças concomitantes e complicações pós-operatórias.

Bahar et al. (2005) avaliaram 14437 pacientes consecutivos submetidos a cirurgia cardíaca com coração aberto entre 1991 e 2001. Dentre estes, 168 (1,16%) desenvolveram IRA pós-operatória com uso de hemodiálise. A mortalidade neste grupo foi de 79,7% (134 pacientes). Os fatores de risco associados com a IRA pós-operatória foram idade avançada, diabetes mellitus, hipertensão, concentrações altas de creatinina pré-operatória, função ventricular esquerda comprometida, cirurgia de urgência ou reoperação, períodos prolongados de *bypass* cardiopulmonar e de clampeamento aórtico, grau de hipotermia, procedimentos concomitantes, estado de baixo débito cardíaco, re-exploração por sangramento ou tamponamento pericárdico, infecção sistêmica ou esternal profunda. Dos pacientes que tiveram alta hospitalar, 21 (12,5%) apresentaram função renal restaurada, mas oito pacientes (4,7%) tornaram-se

dependentes de hemodiálise. Os autores enfatizam que a IRA desenvolvida após cirurgia cardíaca muitas vezes resulta em alta morbidade e mortalidade. Reconhecer os fatores de risco permite a instituição de tratamento adequado no tempo certo.

Segundo Okusa (2002), IRA ocorre em mais de 30% dos pacientes que se submetem a cirurgia cardíaca, observando-se que a diálise é necessária em aproximadamente 1% desses pacientes e que o desenvolvimento da IRA associa-se a morbidade e mortalidade importantes, independentemente de outros fatores. Os hemodinâmicos, inflamatórios e nefrotóxicos estão envolvidos e se sobrepõem para determinar lesão renal. Os pacientes de risco, então, devem ter o diagnóstico deste risco para que lhe sejam asseguradas estratégias renais protetoras (Rosner e Okusa, 2006; Brito et al., 2009).

A circulação extracorpórea (CEC), realizada com sucesso por John Gibbon Jr., em 1953, possibilitou o desenvolvimento da cirurgia cardíaca. O avanço tecnológico da CEC proporcionou benefícios significativos com menos complicações para os pacientes. Contudo, ela desencadeia importante reação inflamatória sistêmica, com acúmulo de fluido intersticial, leucocitose e disfunção orgânica. Hemoglobina livre no plasma, elastase, endotelina, radicais livres, incluindo superóxidos, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxilas, são gerados durante a CEC com agressão às membranas das células tubulares renais. Variáveis intrínsecas da CEC, como a hipotermia, o pH intraoperatório, os circuitos e as membranas, a hipotensão, o tipo de fluxo arterial e a hemodiluição são fatores de risco para disfunção renal em cirurgia cardíaca (Sear, 2005; Nussmeier et al., 2009).

A presença de LRA é fator importante de risco para o aumento no número de óbitos no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, observa-se frequente depleção de volume em virtude do sangramento intra e pós-operatório e perda de líquido para o terceiro espaço decorrente da resposta inflamatória sistêmica, o que acaba por comprometer a perfusão renal, reduzindo a taxa de filtração glomerular (Brito et al., 2009; Kumar e Suneja, 2011).

No paciente cirúrgico, a disfunção renal geralmente é multifatorial, sendo a causa mais comum a necrose tubular aguda, como resultado de hipóxia dos néfrons na região medular do rim, secundária à hipotensão, hipovolemia e/ou desidratação. Entre os

fatores de risco comuns associados estão a insuficiência renal pré-existente, o diabetes mellitus tipo 1, a idade acima de 65 anos, a cirurgia vascular de grande porte, a CEC, a cirurgia de emergência e a exposição recente a agentes nefrotóxicos (rádio-contraste, pigmentos biliares, aminoglicosídeos e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs) (Ascione et al., 2001; Santos et al., 2004; Asimakopoulos et al., 2005; Sear, 2005; Kochi et al., 2008).

Existem vários estudos comparando a hipotermia com normotermia para proteção renal. Kourliouros et al. (2010) concluíram que pacientes submetidos a temperatura inferior a 27°C, durante a CEC, têm mais LRA quando comparados a pacientes em CEC com temperatura entre 27°C e 32°C. Boodhwani et al. (2009) atribuíram a maior incidência de LRA ao reaquecimento após hipotermia, sugerindo que se reaqueça ativamente o paciente até 34°C, ao invés de 37°C, para diminuir LRA.

A dexmedetomidina (DEX) é um agonista α_2 -adrenérgico com seletividade de 1600:1. Na dose de 0,2 a 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ promove sedação, ansiólise, hipnose e analgesia com pouca ou nenhuma alteração respiratória (Hall et al., 2000). Atua nos três tipos de receptores α_2 (A, B e C). O α_{2A} tem sido descrito na periferia e o α_{2B} e α_{2C} , no sistema nervoso central (SNC). Na periferia, os receptores pré-sinápticos inibem a liberação de noradrenalina, enquanto os pós-sinápticos determinam vasoconstrição. Sua ação em receptores centrais causa simpátólise, sedação e antinocicepção (Malhotra et al., 2009).

No sistema respiratório, a DEX diminui o volume minuto de maneira equivalente à que ocorre durante o sono. No SNC, atua no *locus coeruleus* e na medula. No sistema cardiovascular diminui a frequência cardíaca, a resistência vascular periférica e, indiretamente, a contratilidade miocárdica, o débito cardíaco e a pressão sistêmica. A incidência de bradicardia e hipotensão tem sido associada à dose inicial ou dose de ataque. Em anestesia, diminui a concentração alveolar mínima (CAM) drasticamente e, quando combinada com óxido nítrico a 70%, diminui a CAM do isoflurano em 90% (Reves et al., 2009).

Com relação ao rim, em pesquisa realizada em Helsínki com 80 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC, sendo 40 com DEX e 40 com placebo, os autores puderam observar que a DEX reduz a concentração plasmática das

catecolaminas, mantém boa estabilidade hemodinâmica e aumenta o débito urinário (Jalonen et al., 1997).

Kulka et al. (1996) avaliaram, no pós-operatório de revascularização de miocárdio, a diurese, os níveis de hormônio antidiurético (ADH), a concentração plasmática de catecolaminas e o *clearance* de creatinina de 12 horas na primeira e terceira noites de pós-operatório em pacientes que fizeram uso, no pré-operatório, de clonidina, outro α_2 agonista, comparando-se com o controle. Houve diferença significativa na primeira noite de pós-operatório com menor *clearance* no grupo controle. Constataram-se também menores concentrações plasmáticas de catecolaminas e níveis semelhantes de ADH, enquanto a diurese esteve aumentada no grupo que fez uso de clonidina. Com base nesses efeitos, espera-se, nesta presente pesquisa, redução de alterações renais decorrentes do trauma anestésico-cirúrgico.

A medida da creatinina sérica pré e pós-operatória é utilizada na tentativa de quantificar LRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca. A creatinina é um produto do metabolismo muscular, sendo sua produção um processo relativamente constante e relacionado à massa muscular. Ela é filtrada e, em menor grau, secretada, mas não é reabsorvida pelos rins. Portanto, é diretamente proporcional à massa muscular corporal, mas inversamente proporcional à filtração glomerular (Yu et al., 2011). Como a massa muscular corporal em geral é relativamente constante, as dosagens de creatinina no sangue são índices que refletem a taxa de filtração glomerular. Sua concentração normal no sangue é de 0,8 a 1,3 mg/dL nos homens e 0,6 a 1,1 mg/dL nas mulheres. Hirose et al., em 2001, em estudo com 1725 pacientes observaram maiores complicações e maior mortalidade nos pacientes com creatinina prévia $\geq 2,0$ mg/dL. Antunes et al., em 2004, também utilizaram este limite para definir doença renal pré-existente.

A avaliação da creatinina sérica é um marcador tardio para LRA. Apesar de outros marcadores como KIM-1 (*Kidney Injury Molecule*), NAG (*N-acetyl-B-D-glucosaminidase*), NGAL (*Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*), IL-18 (Interleucina 18), ou cistatina C parecerem promissores, a atual definição de LRA ainda é baseada na creatinina sérica (Bennett et al., 2008; Felicio et al., 2009; Han et al., 2009). Para este estudo retrospectivo seguiu-se o método proposto por Mehta et al. (2007).

Mehta et al. (2007) descreveram uma iniciativa para desenvolver padrões uniformes de definição e classificação de LRA e estabelecer um fórum para interações multidisciplinares com a finalidade de melhorar os cuidados para com os pacientes com LRA ou em risco de desenvolvê-la. Assim, segundo Mehta et al. (2007), o objetivo de um sistema que determina o estágio em que se encontra uma doença é classificar o curso desta doença de modo reprodutível, dando suporte para identificação acurada, prognóstico, diagnóstico ou intervenções terapêuticas. Sistemas para estágio e classificação de LRA estão em uso ou têm sido propostos (Mehta e Chertow, 2003). O critério RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease*) foi proposto pelo grupo ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) e desenvolvido em consenso interdisciplinar e internacional, sendo validado por diferentes grupos (Bellomo et al., 2004; Uchino et al., 2006). Entretanto, de acordo com resultados observados desde então, alterações na creatinina sérica, menores do que aquelas consideradas no critério RIFLE, podem se associar a resultados adversos (Gruberg et al., 2000; Lassnigg et al., 2004; Chertow et al., 2005; Levy et al., 2005; McCullough e Soman, 2005; Praught e Shlipak, 2005). O critério RIFLE foi modificado para que os pacientes que preenchessem a definição dada por Mehta et al. (2007) pudessem entrar em um determinado estágio de LRA, conforme quadro 1. Este sistema de estágio proposto dá ênfase em alterações da creatinina sérica e do débito urinário, mas inclui os seguintes princípios:

- 1 apesar de o diagnóstico de LRA ser baseado na alteração da creatinina de até 48 horas, o estagiamento ocorre em um período um pouco maior. Uma semana foi o tempo proposto pelo grupo ADQI no critério original do RIFLE;
- 2 foi decisão consciente não incluir, em estágio diferente, pacientes que necessitam de terapia renal substitutiva (TRS), por se tratar de consequência de LRA;
- 3 o novo sistema de estagiamento coloca os critérios de RIFLE como
 - 3a *Risk* seria equivalente ao primeiro estágio
 - 3b *Injury* e *Failure* seriam equivalentes aos estágios 2 e 3
 - 3c *Loss* e *End-stage kidney disease* foram retirados e permanecem agora como desfecho

3d dada a variabilidade para iniciar a TRS e a variabilidade de recursos em diferentes populações e países, pacientes recebendo TRS são considerados como tendo alcançado o estágio 3

Quadro 1 - Critérios da AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) para lesão renal aguda

Estágio	Critério de creatinina sérica	Critério de débito urinário
1	Aumento da creatinina sérica maior ou igual a 0,3mg/dL ou aumento maior que 150 a 200% do valor basal	Menos de 0,5 mL/kg/h por mais de seis horas
2	Aumento maior que 200 a 300% do valor basal	Menos de 0,5 mL/kg/h por mais de 12 horas
3	Aumento maior que 300% do valor basal	Menos de 0,3 mL/kg/h por mais de 24 horas ou anúria por 12 horas

2 JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO

A DEX já está incluída, desde janeiro de 2011, no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa, no protocolo de anestesia para pacientes a serem submetidos à revascularização do miocárdio com e sem a utilização de CEC. A deterioração da função renal dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica exige tentativas de proteção renal com foco no controle hemodinâmico e na hidratação, pré e intraoperatórios. A DEX é um fármaco que tem atuação hemodinâmica importante, sendo ainda escassos os estudos clínicos quanto à sua influência sobre a função renal, validando assim novas pesquisas, principalmente em pacientes de alto risco para desenvolvimento de LRA.

Pelas características farmacodinâmicas da DEX, a expectativa é de que os índices de LRA sejam menores naqueles pacientes nos quais se utiliza este fármaco para anestesia em cirurgia de revascularização do miocárdio, com ou sem CEC.

3 OBJETIVO

Este estudo retrospectivo tem como objetivo avaliar se a utilização de DEX no intraoperatório altera a incidência de LRA no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com e sem CEC.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram incluídos, nesta pesquisa retrospectiva, pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa (HSCMPG), Paraná, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2011. Os pacientes, sob anestesia geral com isoflurano, foram distribuídos em quatro grupos para avaliar a função renal:

Grupo (G_{CEC}) - Pacientes que foram submetidos à CEC e não receberam DEX

Grupo ($G_{CEC+DEX}$) - Pacientes que foram submetidos à CEC e receberam DEX

Grupo ($G_{Controle}$) - Pacientes que não foram submetidos à CEC e não receberam DEX

Grupo (G_{DEX}) - Pacientes que não foram submetidos à CEC e receberam DEX

O emprego de CEC foi definido única e exclusivamente pelo cirurgião. A utilização de DEX ocorreu em todos os pacientes submetidos à revascularização em 2011, uma vez que a mesma foi incluída no protocolo de anestesia de todos os pacientes de revascularização do miocárdio no HSCMPG a partir de janeiro de 2011. Foram excluídos da pesquisa pacientes que fizeram uso de contraste após a coleta da creatinina pré-operatória ou até 72 horas antes do procedimento cirúrgico, pacientes com dados incompletos e pacientes que faziam uso contínuo de $\alpha 2$ agonista. Optou-se por excluir pacientes de cirurgia de emergência pela possibilidade de a instabilidade hemodinâmica prejudicar a perfusão renal e o tempo de cateterismo prévio à cirurgia ser menor que 72 horas. Também foram excluídos pacientes com creatinina sérica $\geq 2,0\text{mg/dL}$.

Todos os pacientes incluídos nesta pesquisa foram anestesiados pela mesma equipe de Anestesiologia, que realizou as anestésias em esquema de escala aleatória. Da mesma forma, os dois cirurgiões operaram conforme escala aleatória estabelecida por eles. Os perfusionistas, também em número de dois, revezaram-se conforme escala aleatória.

O protocolo da anestesia para cirurgia de revascularização no HSCMPG é seguido por uma equipe de 11 anestesiólogistas que se alternam equitativamente de acordo com uma escala. Assim, segundo o protocolo, nos pacientes que compuseram os grupos G_{CEC} e $G_{Controle}$, após a venóclise, administraram-se 3 a 5 mg de midazolam por via venosa e,

em seguida, puncionou-se e cateterizou-se a artéria radial, sob anestesia local. A indução anestésica foi realizada por via venosa com fentanil, 20 a 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, etomidato, 0,3mg/kg, e brometo de pancurônio, 0,08mg/kg. A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano titulado conforme resposta hemodinâmica e oxigênio em ar, 60%. A pressão arterial média (PAM) foi mantida entre 60 e 90 mmHg. Usualmente são empregados metaraminol ou efedrina para episódios curtos de hipotensão, noradrenalina para episódios de baixa resistência vascular periférica, dobutamina para aumentar o inotropismo cardíaco e nitroprussiato de sódio ou nitroglicerina para crises hipertensivas.

Para os grupos $G_{\text{CEC+DEX}}$ e G_{DEX} incluiu-se a DEX, na dose de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, logo após a venóclise, sem dose de ataque, reduzindo-se a dose de fentanil para 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$. A utilização de isoflurano e de agentes vasoativos foi mantida da mesma forma que para G_{CEC} e G_{Controle} .

Para iniciar a CEC, os pacientes foram anticoagulados com heparina sódica na dose de 4mg/kg ou até tempo de coagulação ativado (TCA) maior que 480s. Durante a CEC, foi utilizado fluxo não pulsátil com meta de PAM de 50 a 80mmHg. A temperatura foi aferida com termômetro nasofaríngeo e mantida durante a CEC entre 30°C e 35°C para os grupos G_{CEC} e $G_{\text{CEC+DEX}}$.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do HSCMPG após aprovação do Comitê de Ética da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). Como esta é uma pesquisa retrospectiva para quantificar os índices de LRA em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com e sem CEC, foram utilizados dados obtidos de exames solicitados rotineiramente nos períodos pré-operatório ($M_{\text{pré}}$), pós-operatório imediato (M_{POi}) e de 24 horas (M_{PO24}) e 48 horas (M_{PO48}). Estes dados foram coletados por revisão de prontuários eletrônicos disponíveis no programa TASY[®], versão 2.6, desenvolvido pela Whebsistemas e licenciado para o HSCMPG. O critério utilizado para definição de existência de LRA foi o de AKIN (*Acute Kidney Injury Network*), aumento da creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dL. Este critério foi proposto para avaliar LRA, que abrange um espectro da insuficiência renal aguda em três graus (Quadro 1), sem a obtenção do débito urinário e sem a graduação da LRA (Mehta et al., 2007).

Para a avaliação da incidência de pacientes que apresentaram LRA nos grupos estudados, foi considerada LRA presente: aumento na concentração de creatinina sérica maior ou igual a 0,3mg/dL, ou aumento na concentração de creatinina maior ou igual a 50% do valor basal, em intervalo de pelo menos 48 horas (Mehta et al., 2007).

Cada paciente foi avaliado em relação à sua concentração sanguínea de creatinina nos momentos $M_{pré}$, M_{POi} , M_{PO24} e M_{PO48} . Em cada momento foi efetuada a comparação da concentração de creatinina com a concentração no pré-operatório. Se em pelo menos um dos momentos esta comparação indicou aumento de creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL, o paciente foi classificado como tendo LRA. Foi também avaliado o risco de LRA em pacientes com creatinina sanguínea pré-operatória alterada (valores entre 1,1 a 2,0mg/dL para mulheres ou 1,3 a 2,0mg/dL para homens) em comparação com os pacientes com creatinina normal.

Análise Estatística

A análise teve como principal objetivo testar se existiu diferença estatisticamente significativa entre a incidência de LRA nos grupos, separando aqueles pacientes que foram submetidos ou não à CEC. Para um estudo retrospectivo, visando a validade dos grupos estudados, testaram-se variáveis como peso, idade, creatinina sérica e incidência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) nos grupos para saber se foram equivalentes entre eles, previamente à cirurgia.

Para a comparação de dois grupos em relação a variáveis quantitativas, foi considerado o teste t de Student para amostras independentes. Para avaliação da associação entre variáveis qualitativas, foram considerados os testes Exato de Fisher e Qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Statistica v.8.0.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 543 pacientes, tendo sido excluídos 257 pacientes, conforme se observa no quadro 2.

Quadro 2 - Motivo de exclusão de pacientes do estudo e número de pacientes (n) em cada tipo de motivo para exclusão

Motivo de exclusão de pacientes	Número de excluídos				
	G _(CEC)	G _(CEC+DEX)	G _(Controle)	G _(DEX)	Total
Ausência de creatinina pré-operatória	6	0	0	0	6
Ausência de creatinina no PO imediato	2	0	2	0	4
Ausência de creatinina de 24h	15	2	8	2	27
Ausência de creatinina de 48h	34	8	30	3	75
Cateterismo < 72h	45	14	13	3	75
Cirurgia de emergência	5	2	1	0	8
Data do CAT	3	2	4	0	9
Insuficiência renal crônica	13	8	7	1	29
Óbito em até 48h	11	2	4	0	17
Outros dados	2	0	1	1	4
Reoperação no mesmo dia	0	0	1	1	2
Uso de α_2 agonistas	1	0	0	0	1
Total	137	71	38	11	257

Foi incluído no estudo estatístico o total de 286 pacientes assim distribuídos: 207 pacientes com CEC e 79 pacientes sem CEC. Em G_{CEC} , 157 pacientes, em $G_{CEC+DEX}$, 50 pacientes, em $G_{Controle}$, 55 pacientes, e em G_{DEX} , 24 pacientes.

Primeiramente foram avaliados os pacientes submetidos à CEC, um fator de risco conhecido e bem estabelecido para LRA. Os resultados obtidos mostram homogeneidade entre os grupos quanto ao sexo, à presença de HAS e de DM e aos valores de creatinina sanguínea pré-operatória alterados até o valor de 2mg/dL, conforme é observado nas tabelas 1, 2, 3 e 4.

5.1 Avaliação da homogeneidade dos grupos submetidos à CEC, definidos pelo uso ou não de DEX

Tabela 1 - Verificação da homogeneidade dos grupos quanto ao sexo, em número e porcentagem de pacientes que foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX

Sexo	Uso de DEX	
	Não	Sim
Feminino	51 32,5%	20 40,0%
Masculino	106 67,5%	30 60,0%
Total	157	50

Valor de $p=0,330$ (Qui-Quadrado)

Tabela 2 - Verificação da homogeneidade dos grupos quanto à incidência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), em número e porcentagem de pacientes que foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX

HAS	Uso de DEX	
	Não	Sim
Não	18 11,5%	7 14,0%
Sim	139 88,5%	43 86,0%
Total	157	50

Valor de $p=0,632$ (Qui-Quadrado)

Tabela 3 - Verificação da homogeneidade dos grupos quanto à incidência de diabetes mellitus (DM), em número e porcentagem de pacientes que foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX

DM	Uso de DEX	
	Não	Sim
Não	104 66,2%	29 58,0%
Sim	53 33,8%	21 42,0%
Total	157	50

Valor de $p=0,290$ (Qui-Quadrado)

Tabela 4 - Verificação da homogeneidade dos grupos quanto ao número de pacientes com valores alterados até 2,0mg/dL de creatinina sanguínea pré-operatória, que foram submetidos à CEC e receberam ou não DEX

Creatinina	Uso de DEX	
	Não	Sim
Alterada	60 38,2%	17 34,0%
Normal	97 61,8%	33 66,0%
Total	157	50

Valor de $p=0,591$ (Qui-Quadrado)

Para as variáveis quantitativas, também se obtiveram amostras homogêneas entre os grupos quanto a peso, idade e creatinina sanguínea pré-operatória com valores alterados até 2mg/dL, conforme apresentado na tabela 5.

Tabela 5 - Verificação da homogeneidade dos grupos que foram submetidos à CEC e receberam ou não DEX quanto a peso, idade e creatinina sanguínea pré-operatória alterada até o valor de 2mg/dL

Variável	DEX	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p*
Idade	SEM	157	64,0	64,0	36,0	87,0	9,0	0,755
	COM	50	64,4	65,0	39,0	82,0	9,8	
Peso	SEM	157	74,7	73,0	45,0	116,0	13,4	0,347
	COM	50	72,8	72,5	44,0	97,0	11,7	
Creatinina Pré-Op. Alterada	SEM	157	1,20	1,18	0,63	1,98	0,28	0,171
	COM	50	1,14	1,15	0,72	1,60	0,24	

*t de Student para amostras independentes

5.2 Avaliação da associação entre as variáveis e a presença de LRA

Na avaliação da associação entre variáveis e presença de LRA, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de LRA em pacientes do sexo masculino é igual à probabilidade de LRA em pacientes do sexo feminino versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Também foram testadas as hipóteses nulas de que a probabilidade de LRA em pacientes com HAS, ou DM, ou valores alterados até 2mg/dL de creatinina sanguínea pré-operatória são iguais à probabilidade de LRA em pacientes sem estas alterações. Nas tabelas 6, 7, 8 e 9 são apresentados os resultados que comprovam que gênero, DM, HAS e valores de creatinina sanguínea pré-operatória alterados até 2mg/dL não apresentaram associação com LRA.

Tabela 6 - Associação entre lesão renal aguda (LRA) e sexo dos pacientes que foram submetidos à CEC e receberam ou não DEX

LRA	Sexo	
	Fem.	Masc.
Não	56 78,9%	106 77,9%
Sim	15 21,1%	30 22,1%
Total	71	136

Valor de $p=0,877$ (Qui-Quadrado)

Tabela 7 - Associação entre lesão renal aguda (LRA) e valores alterados até 2mg/dL de creatinina sanguínea pré-operatória dos pacientes que foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX

LRA	Creatinina Pré-Operatória	
	Alterada	Normal
Não	58 75,3%	104 80,0%
Sim	19 24,7%	26 20,0%
Total	77	130

Valor de $p=0,431$ (Qui-Quadrado)

Tabela 8 - Associação entre lesão renal aguda (LRA) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) dos pacientes que foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX

LRA	HAS	
	Não	Sim
Não	22 88,0%	140 76,9%
Sim	3 12,0%	42 23,1%
Total	25	182

Valor de p=0,208 (Qui-Quadrado)

Tabela 9 - Associação entre lesão renal aguda (LRA) e diabetes mellitus (DM) dos pacientes que foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX

LRA	DM	
	Não	Sim
Não	105 78,9%	57 77,0%
Sim	28 21,1%	17 23,0%
Total	133	74

Valor de p=0,748 (Qui-Quadrado)

Tabela 10 - Associação entre lesão renal aguda (LRA) e peso, idade e creatinina sanguínea pré-operatória, alterada até o valor de 2mg/dL, dos pacientes que foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX

Variável	LRA	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p*
Idade	Não	162	63,7	64,0	36,0	87,0	9,4	0,224
	Sim	45	65,6	68,0	48,0	82,0	8,3	
Peso	Não	162	73,4	72,0	44,0	110,0	12,1	0,067
	Sim	45	77,4	78,0	45,0	116,0	15,4	
Creatinina Pré-Op. Alter	Não	162	1,17	1,18	0,63	1,98	0,26	0,364
	Sim	45	1,22	1,16	0,78	1,95	0,29	

*t de Student para amostras independentes

Tabela 11 - Presença de lesão renal aguda (LRA) entre os pacientes que foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX

LRA	DEX	
	Sem	Com
Não	128 81,5%	34 68,0%
Sim	29 18,5%	16 32,0%
Total	157	50

Valor de $p=0,043$ (Qui-Quadrado). Pós teste, erro tipo II=0,273

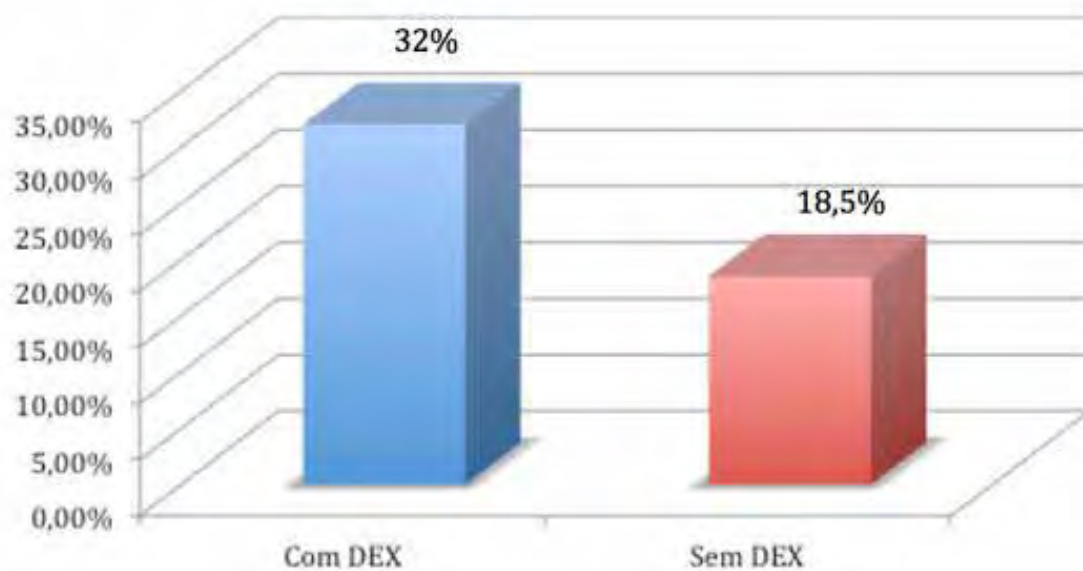


Figura 1 - São apresentados os percentuais de casos com lesão renal aguda de acordo com o emprego ou não de DEX nos pacientes que foram submetidos à CEC ($p=0,043$).

Em seguida, estudaram-se os pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX. Os resultados obtidos mostram homogeneidade entre os grupos quanto ao sexo, à presença de HAS e de DM e aos valores de creatinina sanguínea pré-operatória (mg/dL) alterados até o valor de 2mg/dL, conforme é observado nas tabelas 12, 13, 14 e 15.

Tabela 12 - Verificação da homogeneidade dos grupos quanto ao sexo, em número e porcentagem de pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX

Sexo	Uso de DEX	
	Não	Sim
Feminino	27 49,1%	10 41,7%
Masculino	28 50,9%	14 58,3%
Total	55	24

Valor de $p=0,543$ (Qui-Quadrado)

Tabela 13 - Verificação da homogeneidade dos grupos quanto à incidência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), em número e porcentagem de pacientes que não foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX

HAS	Uso de DEX	
	Não	Sim
Não	4 7,3%	3 12,5%
Sim	51 92,7%	21 87,5%
Total	55	24

Valor de $p=0,669$ (Fisher)

Tabela 14 - Verificação da homogeneidade dos grupos quanto à incidência de diabetes mellitus (DM), em número e porcentagem de pacientes que não foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX

DM	Uso de DEX	
	Não	Sim
Não	44 80,0%	15 62,5%
Sim	11 20,0%	9 37,5%
Total	55	24

Valor de $p=0,100$ (Qui-Quadrado)

Tabela 15 - Verificação da homogeneidade dos grupos quanto aos valores de creatinina sanguínea pré-operatória (mg/dL), alterados até o valor de 2,0mg/dL, em número e porcentagem de pacientes que não foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX

Creatinina	Uso de DEX	
	Não	Sim
Alterada	17 30,9%	5 20,8%
Normal	38 69,1%	19 79,2%
Total	55	24

Valor de $p=0,358$ (Qui-Quadrado)

Tabela 16 - Verificação da homogeneidade dos grupos que não foram submetidos à CEC e que receberam ou não DEX quanto a peso, idade e creatinina sanguínea pré-operatória alterada até o valor de 2mg/dL

Variável	DEX	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p*
Idade	Não	55	61,8	65,0	34,0	85,0	11,9	0,097
	Sim	24	65,5	67,0	48,0	78,0	7,2	
Peso	Não	55	73,8	73,0	47,0	119,0	13,8	0,862
	Sim	24	73,2	72,5	40,0	101,0	15,7	
Creatinina Pré- Op. Alterada	Não	55	1,11	1,10	0,68	1,92	0,28	0,649
	Sim	24	1,08	1,13	0,71	1,44	0,23	

*t de Student para amostras independentes

Na avaliação da associação entre variáveis e presença de LRA, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de LRA em pacientes do sexo masculino é igual à probabilidade de lesão renal em pacientes do sexo feminino versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Também foram testadas as hipóteses nulas de que a probabilidade de LRA em pacientes com HAS, ou DM, ou valores alterados de creatinina sanguínea pré-operatória (mg/dL) são iguais à probabilidade de LRA em pacientes sem essas alterações. Nas tabelas 17, 18, 19 e 20 são apresentados os resultados que comprovam que gênero, DM, HAS e valores de creatinina sanguínea pré-operatória alterados até 2mg/dL não apresentam associação com LRA.

Tabela 17 - Associação entre lesão renal aguda (LRA) e sexo dos pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX

LRA	Sexo	
	Fem.	Masc.
Não	33 89,2%	40 95,2%
Sim	4 10,8%	2 4,8%
Total	37	42

Valor de $p=0,411$ (Fisher)

Tabela 18 - Associação entre lesão renal aguda (LRA) e valores alterados até 2mg/dL de creatinina pré-operatória dos pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX

LRA	Creatinina Pré-Operatória	
	Alterada	Normal
Não	21 95,5%	52 91,2%
Sim	1 4,5%	5 8,8%
Total	22	57

Valor de $p=0,672$ (Fisher)

Tabela 19 - Associação entre lesão renal aguda (LRA) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) dos pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX

LRA	HAS	
	Não	Sim
Não	7 100,0%	66 91,7%
Sim	0 0,0%	6 8,3%
Total	7	72

Valor de p=1,00 (Fisher)

Tabela 20 - Associação entre lesão renal aguda (LRA) e diabetes mellitus (DM) dos pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX.

LRA	DM	
	Não	Sim
Não	53 89,8%	20 100,0%
Sim	6 10,2%	0 0,0%
Total	59	20

Valor de p=0,195 (Fisher)

Tabela 21 - Associação entre lesão renal aguda (LRA) e peso, idade e creatinina sanguínea pré-operatória alterada até o valor de 2mg/dL, dos pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX

Variável	LRA	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p*
Idade	Não	73	62,3	65,0	34,0	85,0	10,8	0,008
	Sim	6	71,0	71,0	65,0	78,0	5,4	
Peso	Não	73	73,6	74,0	40,0	119,0	14,7	0,912
	Sim	6	73,2	69,5	64,0	88,0	9,0	
Creatinina Pré-Operatória.	Não	73	1,11	1,12	0,68	1,92	0,27	0,488
	Sim	6	1,03	0,90	0,84	1,43	0,25	

*t de Student para amostras independentes

Tabela 22 - Presença de lesão renal aguda (LRA) entre os pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX

LRA	DEX	
	Sem	Com
Não	53 96,4%	20 83,3%
Sim	2 3,6%	4 16,7%
Total	55	24

Valor de $p=0,066$ (Fisher). Pós teste, erro tipo II = 0,831

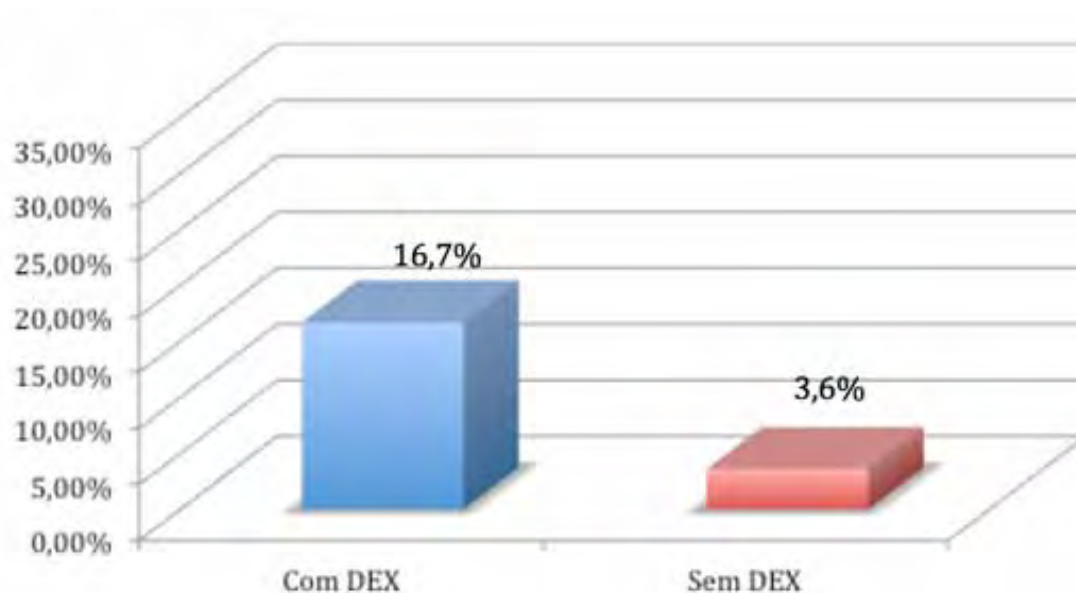


Figura 2 - São apresentados os percentuais de casos com lesão renal aguda em pacientes que não foram submetidos à CEC, tendo recebido ou não DEX ($p=0,066$).

6 DISCUSSÃO

Apesar de se tratar de estudo retrospectivo, os grupos foram homogêneos quanto ao sexo, ao peso, à incidência de HAS e de DM. A idade foi um fator associado à maior incidência de LRA no grupo sem CEC, resultado esperado para os dois grupos, porém por alterações decorrentes do envelhecimento. A perda da função renal no idoso é denunciada pela redução do peso dos rins, que cai de cerca de 250g no adulto jovem para perto de 190g em um idoso de 80 anos. Os substratos histopatológicos dessas alterações são a esclerose glomerular (e subsequente reabsorção) de cerca de um terço dos glomérulos na sétima década de vida. A massa tubular é também afetada e substituída por tecido conjuntivo, sendo o aparecimento de divertículos um fenômeno progressivo, em especial nos túbulos distais. As alterações nas artérias são de esclerose, determinando perda de elasticidade e alguma diminuição da luz. Essas alterações estruturais nos vasos não se refletem, necessariamente, na função do órgão. Nas arteríolas, ao contrário, a hialinização (principal lesão observada) pode ter repercussões funcionais (Lindeman e Goldman, 1986).

O ritmo de filtração glomerular cai progressivamente com o passar dos anos, estimando-se que o faça em ritmo aproximado de 1mL/min/ano. Em um estudo de 1985, observou-se ritmo de queda de 1,2mL/min/ano, partindo do inicial de 140mL/min/1,73m² aos 29 anos (média) e chegando a 77mL/min/1,73m² aos 79 anos (média). Nesse mesmo estudo, um achado interessante foi o de que em um terço desses pacientes (não-portadores de nefro/uropatias e não tratados com diuréticos/anti-hipertensivos) não ocorreu redução do ritmo de filtração glomerular, mostrando que essa diminuição pode não ser uma consequência inevitável do envelhecimento, mas sendo decorrente de doenças concomitantes. O grupo maior (dois terços) foi classificado como de envelhecimento “usual”, em oposição ao menor (1/3) chamado de envelhecimento “bem-sucedido” (Lindeman et al., 1985).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, as principais causas de doença renal crônica terminal seriam hipertensão arterial (35,8%), diabetes mellitus (25,7%) e glomerulonefrite (15,7%) (Sesso et al., 2008). A doença renal secundária ao DM tem sido chamada de doença renal diabética. Embora a biópsia renal seja necessária

para o diagnóstico definitivo, a maioria dos pacientes não é submetida a esse procedimento invasivo, sendo que, frequentemente, o diagnóstico é baseado em dados clínicos, como a presença de microalbuminúria e microvasculopatia, em pacientes diabéticos de longa data. Sabe-se, no entanto, que indivíduos com excreção urinária normal de albumina podem ter doença renal avançada, bem como indivíduos com microalbuminúria podem não ter nenhuma evidência de dano renal (Barros et al., 2011). Neste presente estudo, não foi realizada biópsia em nenhum paciente e também não se quantificou a albumina urinária, para que se pudesse utilizar qualquer destes parâmetros, que, talvez, sim, pudesse(m) evidenciar diferença significativa quanto à incidência de LRA em pacientes com nefropatia diabética. Neste estudo, o DM não se apresentou como fator de risco independente.

Atualmente, a HAS acomete cerca de 29% dos adultos norte-americanos, e estima-se que apenas 34% têm sua pressão arterial controlada para meta de pressão menor que 140/90mmHg (Hardt e Bakris, 2011). Os rins, quando expostos por muitos anos à HAS, podem desenvolver fibrose crônica do seu parênquima, provocando perda irreversível de sua função (Heimann, 2011). Neste estudo, não se observou a HAS como fator de risco para LRA. O tempo de HAS não foi aferido, assim como a adesão ao tratamento, e nenhuma biopsia foi realizada. A HAS neste estudo teve o papel de aferir homogeneidade entre os grupos, comprovada pelos dados.

A creatinina é um marcador tardio e pouco sensível da função renal. Sua elevação no plasma ocorre pela diminuição da sua excreção, seja pela redução da filtração glomerular, seja pela diminuição da secreção tubular. Sendo assim, seu aumento ocorre quando a lesão já está estabelecida e, após cirurgia de revascularização do miocárdio, este aumento está relacionado com maior mortalidade em 30 dias, sendo, portanto, sinal de alerta para intervenção clínica precoce (Tolpin et al., 2012). Ela tem sido utilizada na prática clínica como marcador da função renal muito por causa do baixo custo de sua detecção sanguínea, mas também porque em algum momento ela refletirá esta função.

Alterações renais, prévias à cirurgia, dos valores considerados normais para homens e mulheres constituem fator de risco para LRA pós-operatória, segundo Stafford-Smith et al. (2009). Apesar disso, Hirose et al., em 2001, encontraram o valor de 2,0mg/dL como limite para complicações renais como LRA ou hemodiálise. Neste

presente estudo, foram excluídos os pacientes com creatinina sérica pré-operatória acima deste valor e foram considerados aqueles pacientes com creatinina sérica pré-operatória entre os valores normais e 2,0mg/dL, como pacientes com creatinina alterada. Dentro deste desenho, observou-se que não houve aumento de incidência de LRA para pacientes com creatinina sanguínea pré-operatória alterada até o valor de 2,0mg/dL.

Tolpin et al. (2012) estabeleceram peso à pesquisa da creatinina sérica no perioperatório de revascularização do miocárdio para prever complicações pós-operatórias. Estes autores demonstraram que a mortalidade após esta operação cardíaca pode ser prevista por aumentos subclínicos e perioperatórios deste marcador, aumentos que são insuficientes para se alcançar definição padrão de LRA. Esta observação sugere, portanto, que tais aumentos subclínicos na creatinina sérica precocemente após cirurgia de revascularização do miocárdio podem se constituir em indicação de intervenção clínica imediata.

Mehta et al.(2007) definiram temporariamente um sistema de estadiamento para IRA, bem como um plano para atividades posteriores de uma rede de colaboradores que se reuniu na primeira conferência de IRA, em Amsterdam, 2005. Com relação ao diagnóstico, eles ponderaram que, para o reconhecimento de IRA, há necessidade de delineamento de critérios que sejam facilmente medidos e que possam ser amplamente aplicados. As concentrações de creatinina e as alterações no débito urinário são as medidas mais comumente aplicadas para determinação da função do rim. Entretanto, ambas são influenciadas por fatores outros que o ritmo de filtração glomerular (RFG), não fornecendo qualquer informação sobre o local lesado.

Os critérios diagnósticos propostos por Mehta et al. (2007) basearam-se em algumas considerações. Assim, marcadores sensíveis e específicos não estão disponíveis para a prática clínica. Vários grupos trabalham para o desenvolvimento e a validação de biomarcadores de lesão renal e do RFG que possam ser utilizados no futuro, para diagnóstico e prognóstico. Há acúmulo de evidências de que pequenos aumentos na creatinina sérica associam-se, em vários cenários, com desfecho adverso (Gruberg et al., 2000; Bellomo et al., 2004; Lassnigg et al., 2004; Chertow et al., 2005; Levy et al., 2005; McCullough e Soman, 2005; Praught e Shlipak, 2005; Hoste et al., 2006). Esses aumentos manifestam-se rapidamente como morbidade e mortalidade, ou, mais para

frente, como mortalidade em um ano (Lassnigg et al., 2004; Levy et al., 2005; McCullough e Soman, 2005).

Práticas clínicas atuais não dão muita atenção para pequenos aumentos na creatinina sérica, aumentos que muitas vezes são atribuídos a variações laboratoriais. Contudo, o coeficiente de variação da creatinina sérica com analisadores modernos é relativamente pequeno e, portanto, incrementos de 0,3mg/dL são improváveis de serem decorrentes de variação laboratorial (Perrone et al., 1992). Alterações na volemia podem influenciar as concentrações de creatinina (Moran e Myers, 2006). Porque a quantidade de fluido de ressuscitação depende da situação clínica de base (Rivers, 2006), há concordância de que a aplicação de critérios diagnósticos deve acontecer apenas quando ficar estabelecido ótimo estado de hidratação (Mehta et al., 2007).

Selecionou-se como sendo de 48 horas o tempo obrigatório para diagnóstico, baseando-se no fato de que foram observados resultados adversos com pequenas elevações na creatinina sanguínea, ocorridas entre 24 e 48 horas, segundo Lassnigg et al. (2004) e Levy et al. (2005), garantindo que o processo foi agudo e representativo de eventos dentro de período de tempo clinicamente relevante. Nestas duas pesquisas mencionadas, não houve distinção entre doença renal crônica e nova IRA. Entretanto, no estudo de Chertow et al. (2005), as *odds ratio* para mortalidade com alteração da creatinina de 0,3mg/dL foram de 4,1 (intervalo de confiança de 3,1 a 5,5), ajustadas para doença renal crônica. Não há exigência de que sejam aguardadas as 48 horas para se diagnosticar IRA ou iniciar medidas apropriadas para tratá-la. Em vez disso, o período de tempo é designado para eliminar situações nas quais o aumento da creatinina sérica em 0,3mg/dL é muito lento.

O débito urinário não foi avaliado nesta presente pesquisa. Sabe-se que a oligúria (débito urinário < 400mL/dia) é normalmente o primeiro sinal clínico de IRA, porém é muito pouco sensível e tardio e ainda exclui as situações de IRA não oligúrica, o que corresponde a cerca de 50% dos casos, atualmente (Yu et al., 2011).

A CEC é fator independente de LRA, fato observado em várias publicações que avaliaram a função renal no pós-operatório de revascularização do miocárdio. As causas que fazem da CEC um fator de risco ainda estão sendo estudadas, mas diversos fatores têm sido propostos como tal, quais sejam, a hipotermia e os modos de reaquecimento, a

entrega de oxigênio aos rins (DO_2 renal), o modo de perfusão empregado, a pressão de perfusão, o próprio tempo de CEC (Chertow et al., 1998, Stallwood et al., 2004, Asimakopoulos et al., 2005; Boodhwani et al., 2009; Kourliouros et al., 2010; de Somer et al., 2011; Kumar e Suneja, 2011). Desse modo, cada fator contribuiria, em parte, para algum tipo de lesão. Como os valores de creatinina sanguínea, obtidos previamente à cirurgia, são bastante homogêneos entre todos os pacientes estudados, pode-se dar maior ênfase aos fatores intraoperatórios como prováveis determinantes de LRA, incluindo-se a CEC entre eles.

Stallwood et al. (2004), objetivando investigar se o uso de *bypass* cardiopulmonar aumentava o risco para o desenvolvimento de IRA, realizaram pesquisa retrospectiva com 2199 pacientes consecutivos submetidos a revascularização do miocárdio entre 2000 e 2002, sendo excluídos aqueles que apresentassem creatinina pré-operatória $> 200 \mu\text{mol/L}$ (2,26 mg/dL). Modelo de regressão logística multivariado foi construído para identificar fatores de risco e o uso de *bypass* cardiopulmonar foi identificado como fator de risco independente para o desenvolvimento de IRA. Outros preditores independentes foram concentrações pré-operatórias de creatinina, diabetes mellitus, cirurgias de emergência, idade avançada, índice de massa corporal elevado e doença vascular periférica.

A hipotensão durante a CEC pode resultar em hipoperfusão renal, redistribuição de fluxo e disfunção renal pós-operatória. É uma situação clínica particular, pois o fluxo arterial na cirurgia cardíaca é mantido pela CEC. A manutenção de PAM mínima durante a CEC parece ter influência sobre a incidência de lesão renal, porém ainda faltam dados que possibilitem determinar um valor de corte específico (Murphy et al., 2009). Demonstrou-se que o fluxo sanguíneo renal correlaciona-se com o fluxo arterial da CEC e não apenas com a PAM (Ascione et al., 2001), o que explica os diferentes resultados para disfunção renal quando considerada apenas a PAM durante a CEC. Também é relevante o tempo de hipotensão durante a CEC, pois maior exposição à hipotensão cursará com maior risco de LRA.

O tempo de CEC em cirurgia cardíaca tem sido avaliado como fator de risco para LRA (Andersson et al., 1994). Quando este é superior a duas horas, o risco para necessidade de diálise é cinco vezes maior (Gaudino et al., 2005). Alterações estruturais

do glomérulo são descritas com maior tempo de CEC (Ascione et al. 2001). Entretanto, deve ser considerado que o maior tempo de CEC também implica maior probabilidade de alterações hemodinâmicas, maior necessidade de fármacos vasoativos e anestésicos, lesão endotelial e hemólise com acúmulo de restos celulares nos túbulos renais.

O perfusato da CEC, rotineiramente preparado com solução cristalóide, contribui para hemodiluir o paciente. Além disso, a infusão de soluções cristalóides durante anestesia e o sangramento perioperatório, inicialmente tratado com soluções cristalóides, também contribuem para a hemodiluição. As tentativas de proteção renal, evitando-se lesão do órgão após cirurgia cardíaca, estão se focalizando no controle hemodinâmico do paciente, na sua hidratação perioperatória, na otimização da pressão de perfusão durante a CEC e no uso de manitol, furosemida e dopamina (Sear, 2005).

Com relação à ação da DEX, no rim, alguns estudos experimentais têm demonstrado sua ação no ducto coletor renal do rato. Assim, Rouch e Kudo (1996) postularam que a DEX não inibe a permeabilidade da ureia estimulada pela arginina-vasopressina. Rouch et al. (1997) determinaram mecanismo de redução de transporte de Na^+ e água, mediado pelo α_2 agonista. Rouch e Kudo (2000) comprovaram, *in vitro*, diminuição da reabsorção de água no ducto coletor na presença de DEX e prostaglandinas. Neste mesmo estudo, utilizando indometacina para bloquear as prostaglandinas endógenas, a diminuição na reabsorção de água não aconteceu.

Marangoni et al. (2007) realizaram experimentos com ratos, anestesiados com pentobarbital sódico, que receberam DEX e foram submetidos à hemorragia de 30% da volemia, sem reposição adequada desta perda. Os autores avaliaram a função e a histologia do rim. Com o uso da DEX, observou-se, agudamente, diminuição na resistência vascular renal, mas aumento na filtração glomerular e na fração de filtração renais. Entretanto, no estudo histológico já se observavam alterações decorrentes de isquemia, como dilatação, degeneração e necrose dos túbulos renais.

Curtis et al. (2011), avaliando isquemia e reperfusão em rins de ratos, estudaram o papel da DEX como anestésico nestes animais. Observaram que os valores de creatinina sanguínea antes da isquemia renal e 48 horas após a reperfusão (que ocorreu 45 minutos após o clampeamento da artéria renal esquerda) foram de $0,3\text{mg/dL} \pm 0,1$ e $3,2\text{mg/dL} \pm 2,8$, respectivamente, tendo sido este aumento estatisticamente significativo.

Gu et al. (2011), em experimento *in vitro* com células renais humanas e *in vivo* com camundongos, postularam que a DEX: primeiro, teria propriedades protetoras de órgãos; segundo, ativaria o sinal de sobrevivência celular, o anticorpo AKT fosforilado - pAKT -, via α_2 adrenoreceptores, para reduzir a morte celular e a liberação, no plasma, da proteína nuclear HMGB1 (*high mobility group box-1*) e, em seguida, inibir a sinalização TLR4 (*toll-like receptor 4*), determinando proteção renal - ambos, HMGB1 e TLR4 -, têm papel central na coordenação das respostas inflamatórias em processo de isquemia e reperfusão renais; terceiro, teria efeitos citoprotetores e anti-inflamatórios, protegendo contra lesão renal após isquemia e reperfusão. Estes autores acreditam que, se seus resultados pudessem ser extrapolados para a prática clínica, poderíamos dizer que a DEX determina proteção renal contra lesão de isquemia e reperfusão.

Kulka et al. (1996) estudaram o tratamento pré-operatório de pacientes a serem submetidos a revascularização do miocárdio com clonidina, 4 μ g/kg por via venosa, e acreditaram que este outro α_2 agonista preveniu a deterioração da função renal dos pacientes. Postularam que este efeito teria ocorrido pela redução da resposta do sistema nervoso simpático determinada pela clonidina. A conclusão desses autores foi baseada no estudo do *clearance* de creatinina desses pacientes tratados com o α_2 agonista comparado com o *clearance* de creatinina dos pacientes não tratados. No terceiro dia de pós-operatório, os *clearances* dos dois grupos eram iguais. Os resultados de pesquisas clínicas, portanto, ainda são necessários.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste presente estudo, retrospectivo, o tamanho da amostra de pacientes estudados constituiu uma limitação para se chegar a uma conclusão precisa. Em consequência à exclusão de pacientes com falta de dados, o número dos mesmos nos grupos $G_{CEC+DEX}$, $G_{Controle}$ e, principalmente, G_{DEX} não foi expressivo. Entretanto, apesar de a amostra de pacientes ter sido pequena, já foi possível observar que a DEX comportou-se como fator de risco independente para LRA nos pacientes em que foi utilizada a CEC. Em pacientes nos quais a CEC não foi empregada, a DEX não foi considerada fator de risco independente para LRA porque houve valor de $p=0,066$, o que poderia indicar apenas tendência à significância estatística se houvesse poder amostral maior. Neste caso, apenas a avaliação dos pacientes que receberam CEC teve um poder amostral razoável, com erro beta de 0,273. Assim, é necessário um número maior de pacientes para que se possa comprovar se a DEX também é fator de risco para LRA naqueles que não forem submetidos à CEC.

8 CONCLUSÃO

Ainda que com número amostral pequeno, foi possível observar que a DEX comportou-se como fator de risco independente para maior incidência de LRA no pós-operatório de revascularização do miocárdio nos pacientes em que se utilizou CEC. Para o grupo sem CEC a amostra foi limitada para conclusão.

9 REFERÊNCIAS

Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007;357:797–805.

American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1886–1903.

Andersson LG, Bratteby LE, Ekroth R, Hallhagen S, Joachimsson PO, Linden J, Wesslen O. Renal function during cardiopulmonary bypass: influence of pump flow and systemic blood pressure. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:597-602.

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

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

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

BaharI, AkgulA, Ozatik MA, VuralKM, DemirbagAE, BoranM, et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. *Perfusion* 2005;20:317–22.

Barros FAS, Daher EF, Montenegro Jr RM. Controle glicêmico na doença renal crônica. Em: Cruz J, Cruz HMM, Kirsztajn GM, Barros RT. *Atualidades em Nefrologia* 11. São Paulo: Sarvier. 2011. 385-91

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: 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. *Crit Care* 2004;8:R204-12.

Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665-73.

Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ. Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2009;87:489-95.

Brito DJA, Nina VJS, Nina RVAH, Figueiredo Neto JA, Oliveira MIG, Salgado JVL, Lages JS, Salgado Filho N. Prevalência e fatores de risco para insuficiência renal aguda no pós-operatório de revascularização do miocárdio. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24:297-304.

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

Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.

Curtis FG, Vianna PT, Viero RM, Fiorio PM, Silva LM, Braz JR, Oliveira C, Castiglia YM. Dexmedetomidine and S(+)-ketamine in ischemia and reperfusion injury in the rat kidney. *Acta Cir Bras* 2011;26:202-6.

de Somer F, Mulholland JW, Bryan MR, Aloisio T, Van Nooten GJ, Ranucci M: O₂ delivery and CO₂ production during cardiopulmonary bypass as determinants of acute kidney injury: time for a goal-directed perfusion management? *Crit Care* 2011;15:R192.

Felicio ML, Andrade RR, Castiglia YMM, Silva MAM, Vianna PTG, Martins AS. Cistatina C e taxa de filtração glomerular em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24:305-11.

Gaudino M, Luciani N, Giungi S, Caradonna E, Nasso G, Schiavello R, Luciani G, Possati G. Different profiles of patients who require dialysis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:825-30.

Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542-8.

Gu J, Sun P, Zhao H, Watts HR, Sanders RD, Terrando N, Xia P, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit Care* 2011;15:R153.

Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90:699-705.

Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:873-82.

Hardt PD, Bakris GL. Hipertensão primária (essencial). Em: Lerma EV, Berns JS, Nissenson AR. *CURRENT Nefrologia e hipertensão: diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre: AMGH. 2011. 353-8.

Heimann JC, Krieger JE, Zatz R. Fisiopatologia da hipertensão arterial. Em: Zatz R, Seguro AC, Malnic G. *Bases Fisiológicas da Nefrologia*. São Paulo: Editora Atheneu. 2011. 149-71.

Hirose H, Amano A, Takahashi A, Nagano N. Coronary artery bypassgrafting for patients with non-dialysis-dependent renal dysfunction (serum creatinine 2.0 mg/dl). *Eur J Cardiothoracic Surg* 2001;20:565-72.

Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA: RIFLE criteria for acute kidney injury is associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:R73-82.

Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkila H, Perttila J, Salmenpera M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997;86:331-45.

Kochi AC, Martins AS, Lima MCP, Martin LC, Balbi AL. Fatores pré-operatórios associados à injúria renal aguda após cirurgia cardíaca: estudo prospectivo. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54:208-13.

Kourliouros A, Valencia O, Phillips SD, Collinson PO, van Besouw JP, Jahangiri M. Low cardiopulmonary bypass perfusion temperatures are associated with acute kidney injury following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:704-9.

Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Preoperative alpha sub 2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: Results of a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1996;24:947-52.

Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology* 2011;14:964-70.

Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1597-605.

Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;33:2194-201.

Lindeman RD, Goldman R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol* 1986;21:379-406.

Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;23:278-85.

Malhotra V, Sudheendra V, O'Hara J, Diwan S. Anesthesia and the renal and genitourinary systems. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 7th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2009. 2105-34.

Marangoni MA, Hausch A, Vianna PT, Braz JR, Viero RM, Castiglia YM. Renal function and histology after acute hemorrhage in rats under dexmedetomidine action. *Acta Cir Bras* 2007;22:291-8.

McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005;21:261-80.

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.

Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2178-87.

Moran SM, Myers BD: Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int* 1985;27:928-937.

Murphy GS, Hessel EA, Groom RC. Optimal perfusion during CPB. *Anesth Analg* 2009;108:1394-417.

Nussmeier NA, Hauser MC, Sarwar MF, Grigore AM, Searles BE. Anesthesia for cardiac surgical procedures. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 7th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2009. 1889-975.

Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Nephron* 2002;90:133-8.

Perrone RD, Madias NE, Levey AS: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.

Praught ML, Shlipak MG. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:265-70.

Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD, Martinez-Ruiz R. Intravenous Anesthetics. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 7th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2009. 719-68.

Rivers EP: Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: converting science to reality. *Chest* 2006;129:217-8.

Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32

Rouch AJ, Kudo LH. Alpha 2-adrenergic-mediated inhibition of water and urea permeability in the rat IMCD. *Am J Physiol* 1996;271(1 Pt 2):F150-7.

Rouch AJ, Kudo LH, Hébert C. Dexmedetomidine inhibits osmotic water permeability in the rat cortical collecting duct. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:62-9.

Rouch AJ, Kudo LH. Role of PGE(2) in alpha(2)-induced inhibition of AVP- and cAMP-stimulated H(2)O, Na(+), and urea transport in rat IMCD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F294-301.

Santos FO, Silveira MA, Maia RB, Monteiro MD, Martinelli R. Acute renal failure after coronary artery bypass surgery with extracorporeal circulation - incidence, risk factors, and mortality. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:150-4.

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

Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Bevilacqua JL, Romão Jr JE, Lugon J. Relatório do censo brasileiro de diálise, 2008. *J Bras Nefrol* 2008;30:233-8.

Stafford-Smith M, Shaw A, Aronson S. Renal function monitoring. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 7th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2009. 1443-75.

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

Tolpin DA, Collard CD, Lee V-V, Virani SS, Allison PM, Elayda MA, Pan W. Subclinical changes in serum creatinine predict mortality following coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:682-8.

Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34:1913-7.

Yu L, Burdmann EA, Seguro AC, Helou CMB, Zatz R. Insuficiência (injúria) renal aguda. Em: Zatz R, Seguro AC, Malnic G. *Bases Fisiológicas da Nefrologia*. São Paulo: Editora Atheneu. 2011. 291-313.

Tabela 23 - Média e desvio padrão, mediana (mínimo e máximo) dos valores de creatinina (Cr) (mg/dL) separados por grupos e por período: pré-operatório (pré-op), pós-operatório imediato (poi), pós-operatório de 24 horas (po 24h) e pós-operatório de 48 horas (po 48h)

	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Cr pré-op	G _(CEC)	157	1,20	1,18	0,63	1,98	0,28
	G _(Controle)	55	1,11	1,10	0,68	1,92	0,28
	G _(CEC+DEX)	50	1,14	1,15	0,72	1,60	0,24
	G _(DEX)	24	1,08	1,13	0,71	1,44	0,23
Cr poi	G _(CEC)	157	1,00	0,98	0,52	2,01	0,26
	G _(Controle)	55	0,90	0,87	0,58	1,76	0,24
	G _(CEC+DEX)	50	0,98	0,97	0,60	2,27	0,28
	G _(DEX)	24	0,89	0,86	0,59	1,25	0,19
Cr po 24h	G _(CEC)	157	1,26	1,21	0,46	2,72	0,38
	G _(Controle)	55	1,00	0,96	0,53	2,06	0,28
	G _(CEC+DEX)	50	1,21	1,23	0,64	1,99	0,33
	G _(DEX)	24	1,07	1,04	0,68	1,89	0,26
Cr po 48h	G _(CEC)	157	1,17	1,08	0,60	3,76	0,41
	G _(Controle)	55	0,96	0,92	0,49	1,79	0,28
	G _(CEC+DEX)	50	1,22	1,25	0,53	2,31	0,40
	G _(DEX)	24	1,07	1,06	0,60	1,75	0,29

Demonstração, por grupos, dos anti-hipertensivos utilizados pelos pacientes, com os respectivos números de pacientes e as porcentagens que representam

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)	GRUPO			
	G_(CEC)	G_(Controle)	G_(CEC+DEX)	G_(DEX)
Não	69 43,95%	22 40,00%	20 40,00%	11 45,83%
Sim	88 56,05%	33 60,00%	30 60,00%	13 54,17%
Total	157	55	50	24

Antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA2)	GRUPO			
	G_(CEC)	G_(Controle)	G_(CEC+DEX)	G_(DEX)
Não	125 79,62%	46 83,64%	40 80,00%	17 70,83%
Sim	32 20,38%	9 16,36%	10 20,00%	7 29,17%
Total	157	55	50	24

Diuréticos de Alça	GRUPO			
	G_(CEC)	G_(Controle)	G_(CEC+DEX)	G_(DEX)
Não	124 78,98%	49 89,09%	40 80,00%	18 75,00%
Sim	33 21,02%	6 10,91%	10 20,00%	6 25,00%
Total	157	55	50	24

Beta bloqueadores	GRUPO			
	G _(CEC)	G _(Controle)	G _(CEC+DEX)	G _(DEX)
Não	72 45,86%	23 41,82%	23 46,00%	8 33,33%
Sim	85 54,14%	32 58,18%	27 54,00%	16 66,67%
Total	157	55	50	24

Bloqueadores dos canais de cálcio	GRUPO			
	G _(CEC)	G _(Controle)	G _(CEC+DEX)	G _(DEX)
Não	124 78,98%	45 81,82%	41 82,00%	18 75,00%
Sim	33 21,02%	10 18,18%	9 18,00%	6 25,00%
Total	157	55	50	24