UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

MARCELLO LANEZA FELICIO

Cistatina C e Taxa de Filtração Glomerular em Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção de título de Doutor em Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Antonio Sergio Martins
Co-Orientador: Prof. Dr. Pedro Thadeu Galvão Vianna

Botucatu - SP
2010

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

MARCELLO LANEZA FELICIO

Cistatina C e Taxa de Filtração Glomerular em Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção de título de Doutor em Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Antonio Sergio Martins
Co-Orientador: Prof. Dr. Pedro Thadeu Galvão Vianna

Botucatu – SP
2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ***ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE***

Felicio, Marcello Laneza.
Cistatina C e taxa de filtração glomerular em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea / Marcello Laneza Felicio. - Botucatu, 2010

Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2010
Orientador: Antonio Sérgio Martins
Co-Orientador: Pedro Thadeu Galvão Vianna
Capes: 40102041

1. Coração – Cirurgia. 2. Sangue - Circulação extracorpórea. 3. Rins - Doenças.

Palavras-chave: Circulação extracorpórea; Cistatina C; Creatinina.

"Sobre os destroços de ontem levanta a tua estrutura do amanhã.
Lança fortes pedras angulares de determinação e prepara
grandes blocos de sabedoria extraídos do antigo desespero.
Constrói poderosas colunas de resolução assentada na
argamassa molhada de lágrimas de arrependimento.
Trabalha com paciência. Embora a tua tarefa seja lenta,
de dia para dia o edifício crescerá.
Acredita em Deus e em ti mesmo acredita.
Conseguirás realizar tudo com que tens sonhado."

Ella Wheeler Willcox

Dedicatória

A Deus

Que me mantém seguro sob sua bênção e

sua presença eterna em minha Vida...

A meus pais Marcelino e Maria Aparecida

Que me ensinaram os valores do trabalho, da honestidade e

humildade e me guiam pela vida, com carinho e afeição.

"Não há glória na vitória se não houver luta nas conquistas"

À minha esposa Sara

Pelo apoio incondicional, amor e compreensão.

Obrigado por sua companhia, dedicação e incentivo durante

mais esta etapa de nossa longa jornada juntos.

Agradecimento Especial

Ao Prof. Dr. Antonio Sérgio Martins

Que com sabedoria e entusiasmo proporcionou a realização deste trabalho. Agradeço pela grande confiança e apoio imensurável, fundamentais para meu crescimento científico e profissional. Expresso minha profunda admiração e respeito.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Pedro Thadeu Galvão Vianna, Professor Titular do Departamento de Anestesiologia, verdadeiro co-orientador e cientista nato. Seria impossível enumerar as contribuições, orientações e revisões durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcos Augusto de Moraes Silva, Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular, pela orientação na vida profissional, amizade e apoio constante.

Ao Prof. Dr. Rubens Ramos de Andrade, Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular, pelos incentivos e conselhos, pelo carinho inesgotável que permite ensinar com humildade e respeito.

Ao Prof. Dr. Luis Quadrado Martin pela inestimável amizade e sincera crítica, enriquecendo a análise e interpretação dos dados.

À Professora Lídia Raquel de Carvalho, do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu (UNESP), pela orientação e análise estatística dos resultados.

Ao Professor Celso Vieira pela orientação na revisão da tese.

Aos colegas e funcionários da Enfermaria de Cardio-Tórax e do Centro Cirúrgico que tanto me ajudaram com a coleta das amostras.

Aos funcionários do Laboratório de Análise Clínicas, em especial à Dra. Nádia dos Reis Carvalho, responsável pelo Laboratório de Sorologia e Endocrinologia.

À coordenadora e aos funcionários da Seção de Pós-Graduação Janete Aparecida Nunes Silva, Regina Célia Spadin, Lílian Cristina Nadal Bianchi Nunes, Nathanael Pinheiro Salles e Andrea Paula Longo Devide, meu agradecimento pela cordialidade e profissionalismo com que sempre me atenderam.

A todos meus familiares e verdadeiros amigos.

Aos pacientes da Faculdade de Medicina de Botucatu que se prontificaram a participar deste estudo clínico, pois sem os seus consentimentos não seria possível a realização do mesmo.

Minha gratidão a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram e tornaram possível a realização deste trabalho.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

Sumário

SUMÁRIO

- Dedicatória…..……...……..….... iii
- Agradecimento Especial……...…….…..... v
- Agradecimentos……..... vii
- Lista de Figuras……...……..... xvi
- Lista de Tabelas……...…..... xvii
- Lista de Abreviaturas e Símbolos…….…….. xviii

I. ARTIGO DE REVISÃO: Lesão Renal Aguda em Cirurgia Cardíaca..... 1

Resumo..... 4

Abstract..... 5

1. Introdução..... 6

2. Fatores de Risco para LRA em Cirurgia Cardíaca..... 7

2.1 Fatores de Risco Pré-Operatórios..... 7

2.2 Fatores de Risco Intraoperatórios..... 8

- Hipotermia..... 9
- pH Intraoperatório..... 10
- Embolismo..... 10
- Reação Inflamatória Sistêmica..... 11
- Hipotensão Arterial Sistêmica..... 11
- Fluxo Sanguíneo Não Pulsátil..... 13
- Anemia..... 16

2.3 Fatores de Risco Pós-Operatórios..... 17

3. Biomarcadores de Lesão Rena Aguda..... 18

- Creatinina..... 19
- Cistatina C..... 21
- NGAL..... 22
- KIM-1..... 22
- Interleucina-18..... 23
- Outros Biomarcadores..... 23

4. Conclusão..... 24

5. Referências..... 25

II. REVIEW ARTICLE: Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery…….…… 38

Abstract…….. 40

1. Introduction..... 41

2. Risk Factors for AKI in Cardiac Surgery..... 42

2.1 Preoperative Risk Factors..... 42

2.2 Intraoperative Risk Factors 43

- Hypothermia..... 43
- Intraoperative pH..... 44
- Embolism..... 45
- Systemic Inflammatory Response..... 45
- Systemic Arterial Hypotension..... 46
- Non-Pulsatile Blood Flow..... 47
- Anemia..... 50

2.3 Postoperative Risk Factors..... 51

3. Biomarkers of Acute Kidney Injury..... 52

- Creatinine..... 53
- Cystatin C..... 55
- NGAL..... 56
- KIM-1..... 56
- Interleukin-18..... 57
- Others Biomarkers..... 57

4. Conclusions..... 58

5. References……..…… 59

III. ARTRIGO ORIGINAL: Cistatina C e Taxa de Filtração Glomerular em Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea..... 72

- Resumo..... 75
- Abstract..... 76
- Introdução…….....……. 77
- Métodos..... 79
- Resultados..... 83
- Discussão..... 89
- Conclusão..... 93
- Referências..... 94

ANEXOS

- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa..... 98
- Justificativa de Alteração no Título do Projeto de Pesquisa..... 99
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 100
- Normas para publicação no *The Journal of Cardiovascular Surgery*..... 101
- Normas para publicação na Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.. 112
- Auxílio Pesquisa..... 123
- Planilha de Dados..... 124

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Correlação entre cistatina C e creatinina no pré-operatório..... 85

Figura 2. Correlação entre cistatina C e creatinina no 1° pós-operatório..... 86

Figura 3. Correlação entre cistatina C e creatinina no 5° pós-operatório..... 87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características Gerais dos Pacientes Estudados..... 83

Tabela 2. Dados Intraoperatórios..... 84

Tabela 3. Média e desvio-padrão dos valores de creatinina, cistatina C e taxa de filtração glomerular referente ao pré-operatório, primeiro e quinto pós-operatório..... 84

LISTA DE ABREVIATURS E SÍMBOLOS

ºC: grau Celsius

µg/kg/h: micrograma por quilo por hora

µg/kg/min: micrograma por quilo por minuto

Apo E: apolipoproteína E

CEC: circulação extracorpórea

Cist/Alb: Cistatina C / Albumina

CG: fórmula de Cockcroft-Gault

CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio

DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DM: diabetes mellitus

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

FNP: fluxo não pulsátil

FP: fluxo pulsátil

GST: glutationa-s-transferase

HAS: hipertensão arterial sistêmica

IL-18: interleucina 18

IMC: índice de massa corpórea

kDa: quilodalton

kg: quilograma

KIM-1: *kidney injury molecule* – 1

L/min/m^2: litro por minuto por metro elevado à segunda potência

LRA: lesão renal aguda

MA: microalbumina

MDRD:	fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*
m	metros
mg/dl:	miligrama por decilitro
mg/kg:	miligrama por quilo
mg/l:	miligrama por litro
mim	minuto
mm	milímetro
ml/h:	mililitro por hora
ml/min:	mililitro por minuto
mmHg:	milímetro de mercúrio
NAG:	n-acetil-β-galactominidase
NEP:	neuroendopeptidase
NGAL:	*neutophil gelatinase associated lipocalin*
PAM:	pressão arterial média
pH:	potencial de hidrogênio iônico
Pinç:	pinçamento de aorta
PO:	pós-operatório
Pré-Op:	pré-operatório
RBP:	proteína ligadora do retinol
RR:	risco relativo
TCA:	tempo de coagulação ativado
TFG:	taxa de filtração glomerular
TFG-Cis	taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Larsson
UTI:	unidade de terapia intensiva

Artigo de Revisão

Artigo elaborado pelas normas de publicação no *The Journal of Cardiovascular Surgery.*

ARTIGO DE REVISÃO

LESÃO RENAL AGUDA EM CIRURGIA CARDÍACA

ACUTE KIDNEY INJURY IN CARDIAC SURGERY

Marcello Laneza Felicio

Aluno de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu

Disciplina de Cirurgia Cardiovascular

Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB

Universidade Estadual Paulista - UNESP

Endereço para correspondência:

Marcello Laneza Felicio

Disciplina de Cirurgia Cardiovascular, Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP.

Rubião Júnior, S/N, CEP: 18618-970, Botucatu – SP.

Fone/Fax: (14) 38116230

e-mail: felicio@fmb.unesp.br.

RESUMO

A lesão renal aguda (LRA) apresenta uma alta incidência em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. O comprometimento da função renal está associado ao aumento de complicações pós-operatórias e diminuição da sobrevida. O sucesso de estratégias de tratamento da LRA depende do diagnóstico e intervenção precoce, assim como o conhecimento dos fatores de risco relacionados.

O desenvolvimento da LRA é um processo complexo e multifatorial. A lesão renal oculta, consequente à aterosclerose, ao diabetes e à hipertensão arterial sistêmica, pode ser agravada por diversos fatores relacionados ao pré, intra e pós-operatórios. Imprescindível para realização de grande parte das cirurgias cardíacas, a circulação extracorpórea ainda representa um importante fator de agressão renal.

A função renal geralmente é avaliada através da dosagem dos níveis séricos de creatinina. Apesar de ser um método amplamente utilizado, a análise da creatinina apresenta suas limitações, o que motiva a procura de novos métodos de diagnósticos e acompanhamento da LRA. Com isso, novos biomarcadores renais têm sido estudados, como a cistatina C, NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin), interleucina 18 e KIM-1 (kidney injury molecule-1).

O objetivo desta revisão é avaliar a importância da LRA como complicação da cirurgia cárdica, assim como discutir seus fatores de riscos e métodos diagnósticos.

Descritores: lesão renal aguda, cirurgia cardíaca, biomarcadores.

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) has a high incidence in cardiac surgery patients. Renal function compromise is associated to an increase in postoperative complications and reduced survival. Success strategies for treating AKI depend on early diagnosis and intervention, as well as knowledge of the associated risk factors.

AKI following cardiac surgery is a complex multifactor process. Hidden renal lesion, due to atherosclerosis, diabetes, and systemic arterial hypertension, can be aggravated by different pre, intra, and postoperative factors. Despite being indispensible in many interventions, cardiopulmonary bypass is still an important factor in renal injury.

Renal function is generally evaluated through serum creatinine levels. Despite being widely used, creatinine analysis has its limitations which add incentive to looking for new methods of diagnosis and AKI follow-up. This has led to the study of new renal biomarkers such as cystatin C, NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin), interleukin 18, and KIM-1 (kidney injury molecule-1).

The objective of this review is to evaluate the importance of AKI as a cardiac surgery complication, and to discuss its risk factors and methods of diagnosis.

Keywords: acute kidney injury, cardiac surgery, biomarkers.

1. INTRODUÇÃO

Lesão renal aguda representa uma complicação séria e que muitas vezes ainda é subestimada. Estudos epidemiológicos demonstram que a incidência da LRA está aumentando, ocorrendo em 1 a 7% dos pacientes hospitalizados e em 30 a 50% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI). [1,2] A LRA está associada ao aumento do tempo de internação, dos custos e da mortalidade. [3,4]

Muitas vezes o diagnóstico precoce de LRA e estratégias de tratamento são definidos com dificuldade devido à injúria renal ser um processo complexo e multifatorial. A heterogeneidade entre os pacientes ocorre por causa da diferença da etiologia, da severidade, tempo de início da injúria renal e associação com comorbidades. Enquanto o início da agressão renal é bem definido em modelos experimentais, isso não acontece em grande parte de situações clínicas, com exceção após uma parada cardíaca ou após cirurgias que envolvem pinçamento aórtico suprarrenal e utilização de circulação extracorpórea (CEC). [5]

A LRA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca vem sendo estudada há mais de 30 anos. [6] Isto se deve à LRA representar uma complicação grave e frequente, com incidência elevada variando de 3,5% a 31%. [7,8] O desenvolvimento de disfunção renal no pós-operatório (PO) está associado ao aumento de complicações como sangramento gastrointestinal, infecção respiratória e sepsis. [9]

A doença renal oculta, consequente à aterosclerose, ao diabetes e à hipertensão arterial sistêmica, pode ser agravada por eventos durante o pré, intra e pós-operatório, mesmo não ocorrendo disfunção cardiovascular ou nefrotoxicidade. [10]

Na tentativa de diminuir a incidência LRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca, a identificação de fatores de riscos associados assim como métodos de diagnóstico cada vez mais precoce, se fazem necessários. Com isso, medidas

preventivas podem ser adotadas, além da instituição de estratégias terapêuticas mais eficazes, contribuindo com a redução de complicações e da mortalidade entre os pacientes.

2. FATORES DE RISCO PARA LRA EM CIRURGIA CARDÍACA

2.1. Fatores de Risco Pré-Operatórios

Stallwood et al., em estudo prospectivo de 2.199 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), avaliaram os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA no pós-operatório. A incidência de LRA foi de 2,4%. Os fatores de risco foram a presença de creatinina sérica aumentada no pré-operatório, diabetes, cirurgia de emergência, idade avançada, uso de CEC, índice de massa corpórea elevado e presença de doença vascular periférica. [11]

Avaliando 42.773 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, Chertow et al., descreveram como fatores de risco de LRA no pós-operatório o tipo de cirurgia (valvar ou CRM), a presença prévia do clearance de creatinina diminuído, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca congestiva, cirurgia cardíaca prévia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 35% e necessidade de balão intra-aórtico. [12]

Rodrigues et al., em uma investigação envolvendo 769 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, também encontraram que a idade avançada, presença de insuficiência cardíaca, DPOC, endocardite, infarto < 30 dias, doença arterial vascular periférica estavam independentemente associados à LRA pós-operatória. [13]

Colon et al. estudaram a incidência de LRA dialítica e não dialítica no pós-operatório de CRM. A incidência de LRA foi 7,9% e de LRA dialítica de 0,7%. A mortalidade foi de 1,8% nos pacientes que não necessitaram de diálise e 28% naqueles

que necessitaram terapia dialítica. Além da idade avançada, diabetes e presença de sopro carotídeo, a creatinina aumentada no pré-operatório e fração de ejeção baixa apresentaram associação com LRA. [14]

Landoni et al. também relataram a idade avançada, a cirurgia de emergência, o aumento de creatinina pré-operatória (> 1,4 mg/dl) e a baixa fração de ejeção como fatores de risco independentemente associados à LRA no pós-operatório de CRM. [15]

Fatores genéticos também foram associados ao aumento de LRA. A relação entre o polimorfismo da apolipoproteína E (Apo E) e a aterosclerose é conhecida. [16] A variação do alelo ε4 da Apo E está relacionado à progressão acelerada da aterosclerose. Contudo, dados Chew et al. sugerem um efeito renal protetor do alelo ε4, com menor aumento de creatinina sérica no pós-operatório de cirurgia cardíaca. [17]

2.2 Fatores de Risco Intraoperatórios

O período intraoperatório é um momento crítico onde os pacientes são expostos à anestesia geral e à CEC, desencadeando alterações hemodinâmicas e reações inflamatórias sistêmicas as quais podem iniciar ou aumentar a lesão renal.

A era moderna da cirurgia cardíaca teve seu início quando a CEC foi introduzida por John Gibbon Jr., em 1953. Seu desenvolvimento tecnológico proporcionou benefícios significativos com menores taxas de complicações. Apesar de imprescindível para realização da maioria das cirurgias, a CEC pode levar a agressões de órgãos e tecidos, devido a variáveis intrínsecas como a hipotermia, hipotensão, a variação do pH intraoperatório, hemodiluição, tipo de fluxo arterial e circuito de tubos e drenos.

Hipotermia

A hipotermia é comumente usada como uma estratégia de proteção de órgãos, para reduzir o metabolismo e estresse isquêmico. [18] Entretanto, o efeito da hipotermia durante a CEC sobre a função renal ainda é incerto.

Swamithan et al. relataram que, em pacientes com função renal normal, a hipotermia moderada (28 a 30ºC) não determina proteção renal em relação à normotermia (35,5 a 36,5ºC) durante a CEC com fluxo arterial de 2,0 a 2,4 L/mim/m^2. Pacientes com disfunção renal moderada no pré-operatório também não apresentaram associação entre hipotermia e diminuição da lesão renal no pós-operatório. [19]

Ip-Yam et al. observaram que temperaturas de 28 e 37 ºC durante a CEC não apresentaram diferenças para o clearance de creatinina no pós-operatório, à exceção do sódio, da microalbumina urinária e da n-acetil-β-galactominidase (NAG), enzima presente no túbulo proximal renal. [20]

Em um estudo randomizado, a influência da temperatura também foi avaliada por Regragui et al. em grupos de 28, 32 e 37 ºC, os quais não observaram diferença entre os grupos para o clearance de creatinina no pós-operatório. [21]

Entretanto, a perfusão tecidual quando realizada sob hiportermia mais pronunciada, pode levar à lesão ao invés da proteção renal. Isto ocorre devido à hipoperfusão da superfície do córtex renal durante o reaquecimento e restauração da normotermia pela CEC. Kourliouros et al. realizaram um estudo com 1072 pacientes submetidos à CRM onde foi a avaliada a temperatura da linha arterial da CEC em dois grupos (<27ºC e >27ºC). A incidência de LRA foi de 16%. Somente temperaturas menores que 27ºC durante a CEC se apresentaram como fator de risco para LRA no pós-operatório. [22]

pH Intraoperatório

Michielon et al. demonstraram que a utilização do método α-stat produz aumento do débito urinário durante o intraoperatório. Contudo não observaram diferença quanto à excreção urinária de sódio e à incidência de LRA. [23] Tuppurainen et al. não observaram diferença no clearance de inulina entre α ou pH-stat durante a CEC. [24] Murkin et al. em análise de 316 pacientes submetidos à CRM, não observaram diferença de débito urinário entre os grupos.[25] Pacientes submetidos à CEC pulsátil e não pulsátil, divididos em grupos com α ou pH-stat, foram estudados por Badner et al., que na análise de excreção de sódio, potássio e lesão renal, não evidenciaram diferença entre os dois métodos. [26]

Embolismo

A embolia de gases e partículas ocorre com frequência durante a CEC. Na maioria das vezes, os eventos embólicos estão relacionados à manipulação da aorta, principalmente durante a canulação, o pinçamento e o despinçamento. [27] Sreeram et al. demonstraram uma correlação significante entre o número total de êmbolos detectados ao Doppler e as alterações da creatinina sérica no pós-operatório.[28] Isto sugere que eventos embólicos para a circulação renal podem ser em parte responsáveis por mudanças da TFG no pós-operatório.

Dávila-Román et al. observaram que o comprometimento da aorta ascendente por aterosclerose representa um fator de risco para o desenvolvimento de LRA. Antes da canulação da aorta para instalação da CEC, foi realizado um estudo por ultrassom epiaórtico para o diagnóstico de aterosclerose na aorta pelo aumento da espessura da íntima maior que 5 mm ou através da presença de calcificação ou placas ulceradas. A

presença de aterosclerose na aorta ascendente aumentou o risco de LRA em até 3 vezes.[29]

Reação Inflamatória Sistêmica

Muitos fatores durante a CEC têm sido bem documentados como indutores de resposta inflamatória complexa: o contato de elementos figurados do sangue com uma superfície não endotelizada (representada pelo circuito da CEC), a presença de fluxo sanguíneo não pulsátil, o trauma cirúrgico, a isquemia-reperfusão dos órgãos, variações da temperatura, liberações de endotoxinas e disfunção ventricular pré-existente. [30,31] Esses fatores levam à ativação do sistema complemento, liberação de citocinas, ativação dos leucócitos e expressão de moléculas de adesão, além da produção de várias substâncias como radicais livres de oxigênio, metabólitos do ácido aracdônico, fator de ativação de plaquetas, óxido nítrico e endotelinas. Essa cascata inflamatória pode contribuir para o desenvolvimento de complicações pós-operatórias, incluindo disfunção renal, miocárdica, respiratória, hepática, neurológica, bem como distúrbios hemorrágicos, vasodilatação e aumento da suscetibilidade a infecção. [30]

O resultado final da resposta inflamatória generalizada sobre os rins ainda é bastante estudada. Estudos experimentais animais em modelos de isquemia-reperfusão demonstraram a presença de inflamação intersticial e injúria tubular renal devido à liberação de citocinas proinflamatórias e radicais livres de oxigênio. [32,33]

Hipotensão Arterial Sistêmica

A hipotensão durante a CEC pode resultar em hipoperfusão renal, redistribuição de fluxo e disfunção renal pós-operatória. Urzua et al. realizaram um estudo em pacientes com função renal normal, submetidos à cirurgia com hipotermia moderada e

fluxo arterial de 2,2 L/min/m^2. Os autores observaram que a pressão arterial média (PAM) durante a CEC quando mantida acima de 70 mmHg estava relacionada ao aumento do clearance de creatinina intraoperatório (157,6 ± 79,5 ml/min versus 88,7 ± 39,7 ml/min; p=0,0017). Entretanto, após uma semana de pós-operatório, não foi observada diferença entre os grupos (100,5 ± 37,9 ml/min versus 101,9 ± 18,4 ml/min).[34]

A utilização de drogas vasoativas para manter a PAM entre 80 e 100 mmHg foi comparada à PAM de 50 e 60 mmHg, durante hipotermia moderada e com fluxo arterial de 2,4 L/min/m^2. A disfunção renal não foi diferente entre os grupos, respectivamente 8,3 e 5,3%. [35]

Valentine et al. analisaram o fluxo arterial fixo de 2,4 L/min/m^2 versus o fluxo arterial conduzido para manutenção da saturação venosa de oxigênio entre 75 e 80 mmHg. A diminuição de disfunção renal não foi observada. [36]

Koning et al. observaram a presença de relação entre fluxo arterial baixo durante a CEC e o aumento da creatinina sérica no pós-operatório. [37] Yeboah et al. relataram a diminuição de lesão renal quando a PAM foi mantida acima de 80 mmHg.[38] Bhat et al. não observaram a associação entre fluxo arterial e lesão renal. [39] Anderson et al., em pacientes com hipotermia moderada (28ºC) e fluxo arterial que variou de 1,4 a 2,2 L/min/m^2, observaram que o fluxo sanguíneo renal se correlaciona com o fluxo arterial da CEC e não com a PAM. [40] Swaminatham et al., também com hipotermia moderada e fluxo arterial de 2,0 a 2,4 L/min/m^2 não observaram que a hipotensão arterial durante a CEC fosse um fator de risco para lesão renal pós-operatória. [19]

Fluxo Sanguíneo Não Pulsátil

A utilização de fluxo sanguíneo não pulsátil (FNP) tem sido relacionada ao aumento de complicações em cirurgia cardiovascular, em especial levando à lesão renal e pulmonar e cerebral. Sua influência no balance hídrico e sanguíneo também tem sido investigada.

Louagiae et al. avaliaram as alterações da função renal em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com fluxo pulsátil (FP) e não pulsátil. A PAM e a resistência vascular periférica foram similares. Contudo a presença de hipotensão foi mais frequente no grupo com FP (20% versus 6%; $p<0,05$). O balanço hídrico determinado no segundo dia pós-operatório foi similar entre os grupos. A perda de sangue foi 1122 ± 120 ml no grupo FNP e 1263 ± 119 ml no grupo FP durante o primeiro dia pós-operatório ($p = 0,407$). O débito urinário durante a CEC foi menor no grupo FP (261 ± 25 versus 341 ± 26 ml/h, $p = 0,028$) e o clearance de creatinina não apresentou diferença estatística entre os grupos FP e FNP (96,4±10,3 ml/h e 92,6±7,0 ml/h respectivamente; $p>0,05$). [41]

Matsuda et al. estudaram pacientes com clearance de creatinina menor que 30 ml/min. No pós-operatório, observaram uma diminuição de 26,5±4,7 ml/min para 15,3±9,3 ml/min no grupo FNP. [42]

Recentemente, Weerasinghe et al., em estudo com 2041 pacientes, observaram que FNP aumentou o risco de LRA dialítica (RR=1,78; p=0,015). [43]

Durante o tempo de pinçamento total da aorta, a circulação sistêmica é mantida apenas pelo FNP da CEC, já o tempo de CEC engloba o tempo de pinçamento da aorta e o tempo em que o FNP está associado a níveis de FP quando a aorta está despinçada. No estudo de Regner et al.,[44] apenas o tempo de CEC apresentou associação com a queda abrupta da função renal, ao contrário do trabalho de Tuttle et

al., onde as duas variáveis (tempo de pinçamento e tempo de CEC) foram estatisticamente significantes para a ocorrência de LRA no pós-operatório ($p<0,0001$). [45] Em estudo realizado por Brito et al., o tempo de pinçamento de aorta superior a 85 minutos e tempo de CEC superior a 115 minutos representaram fatores de risco para o desenvolvimento de LRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca. [46] Rodrigues et al. também relataram o tempo de CEC > 120 minutos como fator de risco independente associado à LRA. [13]

As bombas centrífugas (Biopump®) têm sido utilizadas durante a CEC na tentativa de reduzir a hemólise, os efeitos da ativação da cascata de coagulação, além de apresentarem maior biocompatibilidade. [47] Contudo, existe pouca informação em relação à lesão renal. [48] Klein et al., em estudo prospectivo com 1000 pacientes, não observaram diferença entre bombas de roletes e centrífuga para incidência de LRA com necessidade de hemodiálise. [49]

A manutenção do fluxo pulsátil fisiológico é uma das vantagens apresentadas pela CRM sem CEC. Porém, as alterações hemodinâmicas decorrentes da cirurgia sem CEC devem ser consideradas, pois a hipoperfusão renal, mesmo que transitória, pode ocorrer.

Ascione et al. estudaram pacientes submetidos à CRM com e sem CEC quanto à evolução da função renal, através do clearance de creatinina. Os pacientes com CEC foram submetidos à hipotermia leve, com fluxo arterial 2,4 L/min/m^2. O clearance de creatinina basal nos grupos foi de 88,4±27,3ml/min (sem CEC) e 92,5±24,5 ml/min (com CEC). Nas primeiras 24 e 48 horas de pós-operatório, o clearance de creatinina foi menor no grupo com CEC. Ascione et al. também analisaram a influência da CEC na evolução da creatinina no pós-operatório de CRM em pacientes com disfunção renal prévia não dialítica. A creatinina sérica foi dosada no pré-operatório e com 1, 12, 36 e

60 horas de pós-operatório. A mortalidade foi 7,9% no grupo com CEC e 5,9% no grupo sem CEC. A necessidade de diálise no pós-operatório foi 15,8% no grupo com CEC e 5,9% no grupo sem CEC (p=0,006). Nesse estudo, o risco de complicações renais foi de 2,5 vezes maior no grupo com CEC. [50]

No estudo de Stallwood et al., quando a CRM foi realizada com CEC, a incidência de LRA foi de 2,9% versus 1,4% sem CEC (p=0,031). Nos pacientes que desenvolveram LRA no pós-operatório, a mortalidade foi de 20,9% no grupo sem CEC e de 30% no grupo com CEC. [11]

Tang et al. em estudo que excluiu pacientes com creatinina sérica maior que 1,5 mg/dl, FEVE menor que 40%, hipertensão arterial sistêmica crônica ou não controlada, diabetes mellitus, idade acima de 80 anos, uso de agentes nefrotóxicos de rotina, angina instável e uso pré-operatório de drogas endovenosas, não observaram aumento de creatinina plasmática em pacientes operados com ou sem CEC, em relação ao valor pré-operatório e nos primeiros 5 dias de pós-operatório. [51]

Asimakopoulos et al. não observaram diferença para a necessidade de diálise em pacientes com e sem CEC (3,7% versus 1,5%; p=0,06). [52] Entretanto, na metanálise publicada por Reston et al., a incidência de LRA foi menor em pacientes sem CEC (RR=0,62; p=0000,3). [53]

O impacto positivo da ausência da CEC sobre a função renal no pós-operatório de cirurgia cardíaca pode ser observado no estudo de Milani et al., [54] onde apenas 0,2 % desenvolveram LRA, valor inferior ao encontrado nos estudos onde a CEC foi empregada. [55,56] Em trabalho desenvolvido por Lima et al., avaliando pacientes submetidos à CRM, a presença de LRA foi de 19,2% nos pacientes operados com CEC e nula nos pacientes sem CEC. [57]

Anemia

A administração de soluções cristaloides durante a cirurgia cardíaca, seja pela reposição volêmica endovenosa ou devido ao preenchimento do circuito da CEC, leva à hemodiluição do paciente.

A hemodiluição possibilita a diminuição da viscosidade sanguínea e a melhora do fluxo regional. [58] Em contrapartida, estudos têm mostrado que a anemia peri-operatória está associada a várias complicações, incluindo a lesão renal. [59,60] A oferta tecidual de oxigênio está diretamente relacionada à concentração arterial de oxigênio, a qual depende principalmente da concentração de hemoglobina. A baixa concentração de oxigênio no meio hipoxêmico da medula renal pode ser agravada pelo baixo hematócrito durante a CEC. A suscetibilidade dos rins à hipoperfusão aumenta a vulnerabilidade da medula à hipóxia podendo levar à lesão celular isquêmica e falência renal. [60]

Fang et al., em estudo com 2738 pacientes submetidos à CRM com hipotermia moderada, observaram que a presença de choque cardiogênico, lesão renal, arritmia ventricular, cirurgia cardíaca prévia, uso de nitroglicerina, insuficiência cardíaca congestiva, doença aortoilíaca e idade avançada eram fatores de risco independentes para mortalidade. Contudo, relataram que quando o menor hematócrito durante a CEC era menor que 14% em pacientes de baixo risco, ou menor que 17% em pacientes de alto risco (aqueles com um ou mais fatores de risco independentes), o risco de mortalidade aumentava em 2,7 e 2,2 vezes respectivamente. [61]

Swaminathan et al., em pacientes submetidos à CRM com hipotermia moderada e fluxo arterial de 2,0 a 2,4 L/min/m^2, observaram que o menor hematócrito em CEC entre 22 a 24% representou fator de risco para lesão renal. O aumento de creatinina

sérica foi associado a pacientes com maior peso corpóreo. A associação foi observada tanto para a variação da creatinina sérica, quanto para maior elevação da creatinina sérica e menor clearance de creatinina no pós-operatório. [62]

Por outro lado, Taniguchi et al., embora avaliando uma amostra menor, observaram que valores diferentes de menor hematócrito durante a CEC (23%, 23,1 a 28% e maior que 28%) não foram fator de risco para lesão renal aguda, quando avaliaram a creatinina sérica no pós-operatório de pacientes submetidos à CRM. [63]

2.3 Fatores de Risco Pós-Operatórios

Segundo estudo de Ascione et al., a utilização de balão intra-aórtico, a necessidade de doses elevadas de drogas vasoativas, grandes transfusões sanguíneas e tempo prolongado de ventilação mecânica no pós-operatório foram fatores de risco para desenvolvimento de LRA. [50]

O baixo débito, devido à disfunção cardíaca, leva à hipoperfusão sistêmica, podendo precipitar a LRA pré-renal. Brito et al., relataram que eventos pós-operatórios como bradicardia, hipotensão e arritmias estão relacionadas com a piora da função renal. [46] Ryckwaert et al. relataram associação significativa entre o tempo de internação prolongado na Unidade de Terapia Intensiva e LRA. [64]

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca podem apresentar anemia devido à perda sanguínea intra e pós-operatória. Embora a correção da anemia contribua para o aumento da oferta de oxigênio tecidual, há evidências de que a transfusão de glóbulos vermelhos possa levar à injúria renal em indivíduos suscetíveis. Isto ocorre devido a alterações sofridas pelas hemácias durante seu armazenamento. As hemácias então se tornam menos deformáveis pela depleção da adenosina trifosfato e 2,3-difosfoglicerato,

apresentam uma maior adesividade ao endotélio vascular, liberam fosfolipídios pro coagulantes e acumulam moléculas pro inflamatórias. Consequentemente, pacientes

politransfundidos podem apresentar um prejuízo da oferta de oxigênio ao tecido renal, graças à reação inflamatória desencadeada, exacerbação do estresse oxidativo e da ativação de leucócitos e da cascata de coagulação. [65]

A reoperação é um fator de risco independente associado a várias complicações incluindo a lesão renal aguda. Embora os mecanismos não estejam completamente elucidados, estudos sugerem que a lesão renal está relacionada à instabilidade hemodinâmica e a exposição novamente ao trauma operatório. [66,67]

3. BIOMARCADORES DE LESÃO RENAL AGUDA

Os biomarcadores são parâmetros biológicos que podem ser objetivamente dosados e avaliados, funcionando como indicadores de processos normais ou patológicos, ou ainda apresentar alterações de seus níveis em resposta ao trauma de uma intervenção cirúrgica.

A injúria renal pode ser avaliada através da dosagem de biomarcadores, porém a LRA ainda não apresenta um marcador equivalente à troponina para isquemia miocárdica. A troponina é facilmente mensurada, não sofre influência de fatores biológicos, apresenta elevação precocemente detectável e pode ser utilizada para estratificação de risco. [68] O aumento da sensibilidade e da especificidade dos marcadores séricos de injúria miocárdica teve início com as transaminases e a lactato desidrogenase, depois a creatina quinase e seus isômeros e mais recentemente as troponinas. Esses marcadores têm permitido o diagnóstico e o acompanhamento da isquemia em curto espaço de tempo após a injúria cardíaca, mesmo quando ainda não há alteração eletrocardiográfica. Os marcadores de lesão renal não apresentaram a mesma evolução dos marcadores de lesão cardíaca, porém trabalhos têm sido realizados em busca de um marcador ideal para LRA.

Creatinina

A dosagem sérica de creatinina é ainda o método mais utilizado para avaliação da função renal na prática médica.

Antunes et al. relataram que a frequência de LRA é tanto maior quanto maior for a creatinina sérica basal. Assim, quando os níveis de creatinina são estratificados em menor que 1,3 mg/dl, 1,3 a 1,6 mg/dl e maior que 1,6 mg/dl foi observado que o aumento da LRA foi de 5,5 e 14 vezes respectivamente em relação ao grupo com creatinina menor que 1,3mg/dl. [69]

Zakeri et al. avaliaram prospectivamente 4.403 pacientes submetidos pela primeira vez a CRM isolada, com níveis de creatinina sérica de 1,47 a 2,25 mg/dl (grupo com disfunção renal leve) e com creatinina sérica inferior a 1,47 mg/dl. A mortalidade operatória foi maior no grupo com alteração prévia de creatinina (6,1% versus 2,1%, p<0,001) e aumentou com níveis maiores de creatinina sérica pré-operatória. A necessidade de diálise pós-operatória também foi maior em pacientes com valores de creatinina maiores que 1,47 mg/dl (5,2% versus 0,8%, p<0,001). Este estudo também procurou estratificar a sobrevida tardia a partir da creatinina sérica basal. A análise da curva de sobrevivência para dois grupos (menor e maior que 1,47 mg/dl) demonstra, no período de 30 dias, que a respectiva probabilidade de sobrevida é de 98 e 93%, enquanto no período de 3 anos é respectivamente de 93 e 81% (p=0,0004). [70]

Lassnigg et al. realizam um trabalho multicêntrico com 3.123 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e observaram que a mínima variação dos níveis de creatinina sérica após 48 horas de pós-operatório está associada com elevação da mortalidade, propondo até uma revisão dos conceitos de LRA no pós-operatório desse grupo de pacientes. Pacientes com variação de creatinina pós-operatória de 0 a 0,5 mg/dl

apresentaram uma mortalidade 3 vezes maior que o grupo que não apresentou elevação do marcador sérico. Entretanto, uma variação maior que 0,5 mg/dl foi associado à mortalidade 18 vezes superior. [71]

Cooper et al. estudaram retrospectivamente 483.914 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e observaram que a mortalidade pós-operatória aumentou inversamente proporcional à taxa de filtração glomerular (TFG). Pacientes com função renal normal apresentaram mortalidade 1,3%, enquanto aqueles com disfunção renal grave, a mortalidade foi de 9,3%. [72]

Em trabalho realizado por Wang et al., onde avaliou 4.603 pacientes submetidos à CRM com função renal normal, a necessidade de diálise no pós-operatório foi de 0,8% e a mortalidade de 2,2%. Os pacientes foram estratificados pelo clearance de creatinina, constituindo os seguintes grupos: 1- menor que 45 ml/min, 2- de 46 a 60 ml/min, 3- 61 a 70 ml/min, 4- 71 a 80 ml/min e 5- maior que 80 ml/min. As taxas de diálise foram respectivamente de 6,8%, 2,4%, 1,4%, 1,0% e 0,2%, com mortalidade de 10,7%, 4,6%, 3,6%, 2,3% e 1,1%. Os autores demonstraram que a diminuição de 10 ml/min no clearance de creatinina foi associada a 1,59 vezes mais o número de diálise e a 1,12 mais a mortalidade. [73]

Entretanto, a creatinina não é um indicador muito confiável de injúria em pacientes com mudanças agudas da função renal. Primeiro, porque o nível de creatinina sérica é considerado específico, mas não muito sensível, pois seu nível não se eleva significantemente até que a taxa de filtração glomerular sofra uma redução menor que 50% dos valores normais. [74] Segundo, a creatinina não reflete a função renal até que uma constante elevação dos seus níveis seja alcançada, a qual pode levar vários dias. Sua concentração sérica é grandemente influenciada por muitos fatores como a massa

muscular do indivíduo, idade, sexo, raça, drogas e ingesta proteica. [75] Substanciais elevações da creatinina sérica frequentemente não são evidenciadas até 48-72 horas após o início do insulto renal. [76] Além disso, pode haver disfunção renal instalada com mínimo ou nenhuma elevação dos níveis de creatinina devido à reserva renal, o que aumentaria a secreção tubular de creatinina. [77]

Cistatina C

A cistatina C é uma proteína plasmática alcalina, não glicosilada, de baixo peso molecular (13,4 kDa), uma cadeia de polipeptídeos formada por 120 aminoácidos, produzida por todas as células nucleadas. Pertence à família de inibidores competitivos da cisteína proteinase lisossomal. Suas funções estão envolvidas na proteólise extracelular, modulação do sistema imune e atividade antiviral e bactericida. É considerada um marcador endógeno da função renal devido a sua produção estável por todas as células nucleadas. Ela filtrada pela membrana basal dos glomérulos e quase imediatamente reabsorvida e degradada pelos túbulos proximais, sendo a filtração glomerular sua única via de eliminação. [5]

Ao contrário do que acontece com a creatinina, a cistatina C não sofre influencia da idade, sexo, raça, massa muscular e estado de hidratação do paciente. A dosagem da cistatina C pode ser realizada por métodos de imunonefelometria e imunoturbidimetria, os quais são rápidos e precisos. [78]

A cistatina C tem sido estudada recentemente como marcador precoce de injúria renal em algumas situações clínicas como em doenças renais, cirrose hepática e transplantes. [79-81] Em recente metanálise, Dharnidharka et al. verificaram a superioridade da cistatina C na avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) em comparação à creatinina, a qual pode subestimar alterações leves da função renal. [82] Porém Zahran et

al., em uma revisão da literatura, observaram que, apesar da maioria dos estudos irem a favor da cistatina C, ainda existem muitos trabalhos que não mostraram superioridade da cistatina sobre a creatinina. [83] Estudos longitudinais demonstraram que o nível sérico de cistatina C mostrou ser um melhor parâmetro que a creatinina na detecção de alterações agudas da TFG, em pacientes submetidos a transplante renal. [79-80] Em uma avaliação prospectiva de pacientes críticos internados em UTI, a elevação de 50% da cistatina C foi capaz de detectar LRA dois dias mais precoce que a creatinina. [84] Entretanto, outros estudos não confirmaram o valor preditivo da cistatina C em pacientes críticos com septicemias [85].

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

NGAL é uma proteína de baixo peso molecular (25 kDa) que possui uma ligação covalente à gelatinase dos neutrófilos humanos. Apresenta baixas concentrações em vários tecidos humanos, incluindo rins, traqueia, pulmões, estômago e cólon. [86] A expressão da NGAL é induzida após a injúria epitelial causada pela isquemia-reperfusão ou por drogas que causam nefrotoxicidade. [87,88] Depois da injúria, a NGAL acumula predominantemente nos túbulos proximais. [87] Estudos têm demonstrado que a dosagem urinária de NGAL apresenta maior valor preditivo que a dosagem sérica, incluindo injúria após transplante renal e angiografia coronariana percutânea. [88,89]

Parikh et al. demonstraram que o aumento dos níveis séricos de NGAL juntamente com a interleucina 18 (IL-18), são preditores de LRA no pós-operatório de crianças submetidas à CEC. [91]

KIM-1 (kidney injury molecule-1)

Pesquisas preliminares têm expandido o potencial de utilização clínica do KIM-1. Este biomarcador é uma proteína transmembrana tipo 1 cuja expressão é mínima nas

células dos tecidos renais. Entretanto ocorre mecanismo de "up regulation" nas células do epitélio dos túbulos proximais em resposta a isquemia ou à nefrotoxicidade. [92-94]

Liangos et al. realizaram um estudo de coorte onde foram avaliados 103 pacientes submetidos à cirurgia com CEC. A incidência de LRA foi de 31% (definida como um aumento de 0,3 mg/dl dos níveis de creatinina sérica). Os resultados também mostraram um aumento dos níveis urinários de KIM-1 em 40% dos pacientes em 2 horas de pós-operatório e em 100% dos casos após 24 horas de cirurgia. [95]

Interleucina-18

Sabe-se que mediadores inflamatórios possuem papel importante na LRA isquêmica. Interleucina-18 (IL-18) é uma citocina pro-inflamatória detectada na urina, a qual é liberada em resposta à injúria tubular renal.[96] IL-18 está aumentada significativamente na urina de pacientes com LRA quando comparada a urina de pacientes com azotenia pré-renal, infecção do trato urinário e indivíduos saudáveis. [97] Seus níveis urinários aumentam significantemente depois de estabelecida necrose tubular aguda. [98] O estudo de Parikh et al., avaliando crianças submetidas à cirurgia com CEC, evidenciou que os níveis urinários de IL-18 continuam elevando-se mesmo depois que os níveis de NGAL começarem a cair. [91]

Outros Biomarcadores

Alguns marcadores sensíveis detectados na urina possibilitam determinar alterações da função renal. Enzimas como a NAG, a neuroendopeptidase (NEP) e α-glutationa-s-transferase (GST) estão presentes no túbulo proximal, enquanto o isômero na forma π-GST é encontrado no túbulo distal. A proteína ligadora do retinol (RBP) e a

microalbumina (MA) avaliam a função glomerular, detectando alterações anteriores àquelas possibilitadas à creatinina sérica.

No estudo de Tang et al., referido anteriormente, os autores também analisaram o comportamento da RBP e MA em relação à creatinina sérica dos pacientes submetidos à CRM. A despeito de uma evolução clínica sem intercorrências, não houve alteração da creatinina plasmática, porém foi descrito aumento da RBP e MA no 1º PO, que se manteve até o 4º PO. [51]

Blaiklei et al. avaliaram a NEP, uma enzima localizada na membrana endotelial dos túbulos renais proximais, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. A NEP apresentou um pico de elevação após 36 horas de cirurgia e manteve-se com níveis alterados até 4 dias de pós-operatório sem que a evolução clínica fosse comprometida nos pacientes. [99]

Em pacientes acima de 70 anos de idade, a NAG, a microglobulina e a GST ao final da cirurgia com CBG, apresentam aumento significativo, apesar de não ocorrer alteração no clearance de creatinina. [100]

4. CONCLUSÃO

Pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular constituem uma população de risco para o desenvolvimento de LRA no pós-operatório. A LRA é uma complicação de origem multifatorial. Com o aumento do conhecimento que a avaliação da função renal através da dosagem sérica de creatinina tem suas limitações, outras substâncias têm sido estudadas na busca incessante de um marcador ideal para o diagnóstico e acompanhamento da injúria renal.

5. REFERÊNCIAS

1. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:43–51.
2. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. J Am Soc Nephrol 2006;17:1135-42.
3. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. J Am Soc Nephrol 2006;17:1143-50.
4. Lameire N, Van BiesenW, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. Nat Clin Pract Nephrol 2006;2:364-77.
5. Endre ZH, Westhuyzen J. Early detection of acute kidney injury: emerging new biomarkers. Nephrology 2008;13:91-8.
6. Yeboah ED, Petrie A, Pead JL. Acute renal failure and open heart surgery. Br Med J 1972;1:415-8.
7. Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, Vural KM, Dermibag AE, Boran M et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. Perfusion 2005;20:317-22.
8. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:19-32.
9. Aronson S, Blumenthal R. Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998 ;12:567-86. Review.

10. Melo RR. Insuficiência renal no pós-operatório de cirurgia cardíaca. In: Auler Jr. JOC, Oliveira AS, editors. Pós-operatório de cirurgia torácica e cardiovascular. Porto Alegre: Artmed; 2004.p. 195-205.
11. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2004;77:968-72.
12. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F et al. Preoperative Renal Risk Stratification. Circulation 1997;95:878-84.
13. Rodrigues AJ, Evora PRB, Bassetto S, Júnior LA, Scorzoni Filho A, Araújo WF et al. Fatores de risco para lesão renal aguda após cirurgia cardíaca. Rev Bras Cir Cardiovasc 2009;24:441-6.
14. Conlon P, Stafford-Smith M, White W, Newman M, King S, Winn M et al. Acute renal failure following cardiac surgery. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1158-62.
15. Landoni G, Bove T, Crivellari M, Poli D, Fochi O, Marchetti C. Acute renal failure after isolated CABG surgery: six years of experience. Minerva Anestesiol 2007;73:559-65.
16. Newman MF, Laskowitz DT, White WD, Kirchner JL, Grocott HP, Stafford-Smith M et al. Apolipoprotein E polymorphisms and age at first coronary artery bypass graft. Anesth Analg 2001;92:824-9.
17. Chew ST, Newman MF, White WD, Conlon PJ, Saunders AM, Strittmatter WJ et al. Preliminary report on the association of apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. Anesthesiology 2000;93:325-31.

18. Ranucci M, Romitti F, Isgrò G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. Ann Thorac Surg 2005;80:2213-20.
19. Swaminathan M, East C, Phillips-Bute B, Newman MF, Reves JG, Smith PK et al. Report of a substudy on warm versus cold cardiopulmonary bypass: changes in creatinine clearance. Ann Thorac Surg 2001;72:1603-9.
20. Ip-Yam PC, Murphy S, Baines M, Fox MA, Desmond MJ, Innes PA. Renal function and proteinuria after cardiopulmonary bypass: the effects of temperature and mannitol. Anesth Analg 1994;78:842-7.
21. Regragui IA, Izzat MB, Birdi I, Lapsley M, Bryan AJ, Angelini GD. Cardiopulmonary bypass perfusion temperature does not influence perioperative renal function. Ann Thorac Surg 19950;60:160-4.
22. 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.
23. Michielon P, Zanardo G, Calò M, Salandin V, Valfrè C, Simini G. Renal effects of pH-stat/alfa-stat strategy during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Anesth 1989;3(5 Suppl 1):57.
24. Tuppurainen T, Settergren G, Stensved P. The effect of pHa and whole body oxygen uptake on renal function during hypothermic cardiopulmonary bypass in man. J Cardiothorac Anesth 1989;3(5 Suppl 1):56.
25. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients

undergoing coronary artery bypass surgery. I. Mortality and cardiovascular morbidity. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:340-8.

26. Badner NH, Murkin JM, Lok P. Differences in pH management and pulsatile/nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass do not influence renal function. Anesth Analg 1992;75:696-701.
27. Blauth J. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1995;59:1300-3.
28. Sreeram GM, Grocott HP, White WD, Newman MF, Stafford-Smith M. Transcranial Doppler emboli count predicts rise in creatinine after coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004;18:548-51.
29. Dávila-Román VG, Murphy SF, Nickerson NJ, Kouchoukos NT, Schechtman KB, Barzilai B. Atherosclerosis of the ascending aorta is an independent predictor of long-term neurologic events and mortality. J Am Coll Cardiol 1999r;33:1308-16.
30. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T et al. Systemic inflammatory response after cardiac operations. Ann Thorac Surg 1996;61:1714–20.
31. Czerny M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. Eur J Cardiothorac Surg 2000;17:737–42.
32. Burne-Taney MJ, Rabb H. The role of adhesion molecules and T cells in ischemic renal injury. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003;12:85–90.
33. Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000;9:427-34.

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

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

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

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

38. Yeboah ED, Petrie A, Pead JL. Acute renal failure and open heart surgery. Br Med J 1972;1:415-8.

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

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

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

42. Matsuda H, Hirose H, Nakano S, Shirakura R, Ohtani M, Kaneko M et al. Results of open heart surgery in patients with impaired renal function as creatinine

clearance below 30 ml/min. The effects of pulsatile perfusion. J Cardiovasc Surg 1986;27:595-9.

43. Weerasinghe A, Athanasiou T, Al-Ruzzeh S, Casula R, Tekkis PP, Amrani M et al. Functional renal outcome in on-pump and off-pump coronary revascularization: a propensity-based analysis. Ann Thorac Surg 2005;79:1577-83.
44. Regner KR, Connolly HM, Schaff HV, Albright RC. Acute renal failure after cardiac surgery for carcinoid heart disease: incidence, risk factors, and prognosis. Am J Kidney Dis 2005;45:826-32.
45. Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, Nandagopal R, Kausz AT, Davis CL. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. Am J Kidney Dis 2003;41:76-83.
46. Brito DJA, Nina VJS, Nina RVAH, Figueiredo Neto JA, Oliveira MIGS, Salgado JVL et al. Prevalência e fatores de risco para insuficiência renal aguda no pós-operatório de revascularização do miocárdio. Rev Bras Cir Cardiovasc 2009; 24: 297-304.
47. Parolari A, Alamanni F, Naliato M, Spirito R, Franzè V, Pompilio G et al. Adult cardiac surgery outcomes: role of the pump type. Eur J Cardiothorac Surg 2000;18:575-82.
48. Asante-Siaw J, Tyrrell J, Hoschtitzky A, Dunning J. Does the use of a centrifugal pump offer any additional benefit for patients having open heart surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2006;5:128-34.
49. Klein M, Dauben HP, Schulte HD, Gams E. Centrifugal pumping during routine open heart surgery improves clinical outcome. Artif Organs 1998;22:326-36.

50. 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.

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

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

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

54. Milani R, Brofman P, Varela A, Moutinho JA, Guimarães M, Pantarolli R et al. Revascularização total do miocárdio sem circulação extracorpórea: cinco anos de experiência. Rev Bras Cir Cardiovasc 2005;20:52-7.

55. Taniguchi FP, Souza AR, Martins AS. Tempo de circulação extracorpórea como fator de risco para insuficiência renal aguda. Rev Bras Cir Cardiovasc 2007;22:201-5.

56. Pontes JCDV, Silva GVR, Benfatti RA, Machado NP, Pontelli R, Pontes ERJC. Fatores de risco no desenvolvimento de insuficiência renal aguda após cirurgia de revascularização miocárdica com CEC. Rev Bras Cir Cardiovasc 2007;22:484-90.

57. Lima R, Diniz R, Césio A, Vasconcelos F, Gesteira M, Menezes A et al. Revascularização miocárdica em pacientes octogenários: estudo retrospectivo e comparativo entre pacientes operados com e sem circulação extracorpórea. Rev Bras Cir Cardiovasc 2005;20:8-13.

58. Dittrich S, Schuth A, Aurich H, von Loeper J, Grosse-Siestrup C, Lange PE. Haemodilution improves organ function during normothermic cardiopulmonary bypass: investigations in isolated perfused pig kidneys. Perfusion 2000;15:225-9.

59. Karkouti K, Wijeysundera DN, Beattie WS; RBC Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. Circulation 2008; 117: 478–84.

60. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 17–25.

61. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. Circulation 1997;96(9 Suppl):II-194-9.

62. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg 2003;76:784-91; discussion 792.

63. Taniguchi FP, Martins AS. Effect of haematocrit on pump and kidney dysfunction after myocardial revascularization. Acta Cardiol 2009;64:41-5.

64. Ryckwaert F, Boccara G, Frappier JM, Colson PH. Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. Crit Care Med 2002;30:1495-8.

65. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. N Engl J Med 2008;358: 1229-39.

66. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:1037-46.

67. Karkouti K, Wijeysundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. Circulation 2009;119:495-502.

68. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratificationof acute kidney injury: A systematic review. Kidney International 2008;73:1008-16.

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

70. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, Lipkin GW, Bonser RS, Graham TR et al. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. Circulation 2005;112(9 Suppl):I270-5.

71. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P et al. Impac of minimal increases inserum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: Do we have to revise current definitions of acute renal failure? Crit Care Med 2008;36:1129-37.

72. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, Szczech LA et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. Circulation 2006;113:1063-70.

73. Wang F, Dupuis JY, Nathan H, Williams K. An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery: estimated creatinine clearance or plasma creatinine level as measures of renal function. Chest 2003;124:1852-62.

74. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinina as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int 1985; 28: 830-8.

75. Bjornsson TD. Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. Clin Pharmacokinet 1979;4:200-2.

76. Star RA. Treatment of acute renal failure. Kidney Int 1998;54:1817–31.

77. Herrera J, Rodriguez-Iturbe B. Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass. Evidence for a tubular functional reserve. Nephrol Dial Transplant 1998;13:623-9.

78. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). Clinical Chemistry 1997;43:1016-22.

79. Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindström V, Lilja H. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. Nephron Physiol 2003;94:19-27.

80. Hermida J, Romero R, Tutor JC. Relationship between serum cystatin C and creatinine in kidney and liver transplant patients. Clin Chem Acta 2002;316:165-70.

81. Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, Floreani M et al. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. Clin Chem 2002;48:850-8.

82. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2002;40:221-6.

83. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. Am J Nephrol 2007;27:197-205.

84. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. Kidney Int 2004;66:1115-22.

85. Mazul-Sunko B, Zarkovic N, Vrkic N, Antoljak N, Beslin MB, Heitzler VN et al. Proatrial natriuretic peptide (1-98) but not cystatin C is predictive for occurrence of acute renal insufficiency in critically ill septic patients. Nephron Clin Pract 2004;97:103-7.

86. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. Biochim Biophys Acta 2000 18;1482:272-83.

87. Mishra J, Ma Q, 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. J Am Soc Nephrol 2003;14:2534-43.

88. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. Am J Nephrol 2004;24:307-15.

89. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. Am J Transplant 2006;6:1639-45.

90. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. Nephrol Dial Transplant 2007;22:295-6.

91. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. Kidney Int 2006;70:199-203.

92. Han WK, Abichandani R, Thadhani R, Boventre JV. Kidney injury molecule-1(KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney Int 2002;62:237-44.

93. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. J Biol Chem 1998;237:4135-42.

94. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Boventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. Am J Physiol Rena Phisiol 2004;286:F552-63.

95. Liangos O, Han WK, Wald R. Urinary kidney injury molecule-1 level is an early and sensitive marker of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. J Am Soc Nephrol 2006;17:403.

96. Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. J Clin Invest 2001;107:1145-52.

97. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. Am J Kidney Dis. 2004 Mar;43(3):405-14.

98. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. Am J Kidney Dis 2004;43:405-14.

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

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

Review Article

REVIEW ARTICLE

ACUTE KIDNEY INJURY IN CARDIAC SURGERY

Marcello Laneza Felicio

Disciplina de Cirurgia Cardiovascular

Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB

Universidade Estadual Paulista - UNESP

Correspondence address:

Marcello Laneza Felicio

Disciplina de Cirurgia Cardiovascular, Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP

Rubião Júnior, S/N, ZIP Code: 18618-970, Botucatu – SP, Brazil

Phone/Fax: (14) 38116230.

e-mail: felicio@fmb.unesp.br.

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) has a high incidence in cardiac surgery patients. Renal function compromise is associated to an increase in postoperative complications and reduced survival. Success strategies for treating AKI depend on early diagnosis and intervention, as well as knowledge of the associated risk factors.

AKI following cardiac surgery is a complex multifactor process. Hidden renal lesion, due to atherosclerosis, diabetes, and systemic arterial hypertension, can be aggravated by different pre, intra, and postoperative factors. Despite being indispensible in many interventions, cardiopulmonary bypass is still an important factor in renal injury.

Renal function is generally evaluated through serum creatinine levels. Despite being widely used, creatinine analysis has its limitations which add incentive to looking for new methods of diagnosis and AKI follow-up. This has led to the study of new renal biomarkers such as cystatin C, NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin), interleukin 18, and KIM-1 (kidney injury molecule-1).

The objective of this review is to evaluate the importance of AKI as a cardiac surgery complication, and to discuss its risk factors and methods of diagnosis.

Keywords: acute kidney injury, cardiac surgery, biomarkers.

1. INTRODUCTION

Acute kidney injury is a serious complication which is still often underestimated. Epidemiological studies have shown that the incidence of AKI is on the increase, occurring in 1 to 7% of hospital inpatients and 30% to 50% of intensive care unit (ICU) patients. [1,2] AKI is associated with increased hospital stay, costs, and mortality. [3,4]

Very often early AKI diagnosis and treatment strategies are defined with difficulty due to kidney injury is a complex multifactor process. Heterogeneity among patients occurs due to differences in aetiology, severity, duration, and the comorbidities associated with renal injury. While the start of renal injury is well defined in experimental models, this does not occur in most clinical situation, except after heart attack or after surgery which involves suprarenal aortic clamping and uses cardiopulmonary bypass (CPB). [5]

AKI following cardiac surgery has been studied for more than 30 years. [6] This is due to ARL being a serious and frequent complication with a high incidence of between 3.5% and 31%. [7,8] The development of renal dysfunction after surgery is associated with an increase in complications such as gastrointestinal bleeding, respiratory infection, and sepsis. [9]

Hidden renal disease, due to atherosclerosis, diabetes, and systemic arterial hypertension, can be aggravated during pre, intra, and postoperative periods, even if cardiovascular dysfunction or nephrotoxicity do not occur. [10]

In an attempt to reduce AKI incidence after cardiac surgery, identification of the associated risk factors as well as earlier diagnosis methods are needed. With this, preventive measures can be adopted, as well as initiate more effective treatment strategies thus contributing to reduced patient morbidity and mortality.

2. RISK FACTORS FOR AKI IN CARDIAC SURGERY

2.1. Preoperative Risk Factors

Stallwood et al., in a prospective study of 2199 patients submitted to coronary artery bypass grafting (CABG), evaluated the risk factors for postoperative AKI development. AKI incidence was 2.4%. Risk factors were the presence of increased serum creatinine before surgery, diabetes, emergency surgery, advanced age, use of CPB, elevated body mass index, and the presence of peripheral vascular disease. [11]

Evaluating 42773 patients underwent cardiac surgery, Chertow et al., described the risk factors for postoperative AKI as surgery type (valve or CABG), the reduced preoperative creatinine clearance, peripheral vascular disease, NYHA class IV status, prior cardiac surgery, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), left ventricular ejection fraction (LVEF) below 35% and preoperative intra-aortic balloon pump. [12]

Rodrigues et al., in an investigation involving 769 cardiac surgery patients, also found that advanced age, congestive heart failure, COPD, endocarditis, myocardial infarction <30 days, peripheral vascular arterial disease were independently associated with postoperative AKI. [13]

Colon et al. studied the incidence of dialytic and non-dialytic AKI after CABG surgery. AKI incidence was 7.9% and patients who requiring dialysis was 0.7%. Mortality was 1.8% in patients who did not require dialysis and 28% in those who did. Variables that were significantly associated with the development of AKI by multivariate analysis included: increased age, diabetes, carotid artery bruit, the elevated preoperative serum creatinine and low ejection fraction. [14]

Landoni et al., also reported advanced age, emergency surgery, increased pre-operative creatinine (>1.4mg/dL), and low ejection fraction as independent risk factors associated with AKI after CABG surgery.[15]

Genetic factors have also been associated with the increase in AKI. The relationship between apolypoprotein E (Apo E) and atheroscleroris is known. [16] Variation in allele ε4 from Apo E is related to accelerated atherosclerosis progress. However, data from Chew et al. suggest a renal protector effect from allele ε4, with less serum creatinine increase after cardiac surgery. [17]

2.2 Intraoperative Risk Factors

The intraoperative period is a critical time where patients are exposed to general anaesthesia and CPB, triggering hemodynamic alterations and systemic inflammatory reactions which can initiate or increase renal injury.

The modern cardiac surgery era began when CEC was introduced by John Gibbon Jr., in 1953. The technological development provided significant benefits with lower complication rates. Despite being indispensible for performing most operations, CEC can lead to organ and tissue damage due to intrinsic variables such as hypothermia, arterial hypotension, variation in intraoperative pH, hemodilution, tube and drain circuit, and loss of the pulsatile flow.

Hypothermia

Hypothermia commonly is used as an organ protection strategy to reduce metabolism and ischemic stress. [18] However, the effect of hypothermia during CPB on renal function is unclear.

Swamithan et al. reported in patients with normal kidney function, that moderate hypothermia (28 to 30ºC) did not provide renal protection compared to normothermia (35.5 to 36.5ºC) during CPB with arterial flow of 2.0 to 2.4 L/min/m^2. Patients with preoperative moderate renal dysfunction also did not show an association between hypothermia and reduced renal lesion after surgery. [19]

Ip-Yam et al. observed that temperatures of 28 and 37ºC during CPB did not present differences in postoperative creatinine clearance, with the exception of sodium, urinary microalbumin, and β-n-acetylgalactominidase (NAG) enzyme, present in the proximal renal tubule. [20]

A randomized study by Regragui et al., the influence of different temperatures on creatinine clearance was analysed. And, no significant difference was seen between 28, 32, and 37ºC groups for postoperative creatinine clearance. [21]

However, when tissue perfusion is performed under more pronounced hypothermia, it can lead to renal injury instead of protection. This occurs due to hyperfusion of the renal cortex surface during rewarming and normal temperature restoration by CPB. Kourliouros et al. performed a study with 1072 patients submitted to CABG surgery, evaluating CPB arterial line temperature in two groups (<27ºC and >27ºC). The incidence of AKI was 16%. Only temperatures below 27ºC during CEC presented as a risk factor for postoperative AKI. [22]

Intraoperative pH

Michielon et al. demonstrated that the α-stat method increases intraoperative urinary output. However they did not observe a difference in excreted urinary sodium and ARL incidence. [23] Tuppurainen et al. did not observe a difference in inulin clearance

between α or pH-stat during CEC. [24] Murkin et al., in double-blind, randomized study comparing outcomes after α-stat or pH-stat management during moderate hypothermic CPB was undertaken in 316 patients undergoing coronary artery bypass, did not observe a difference in urinary output between groups.[25] Patients submitted to pulsatile and non-pulsatile CEC, divided into groups with α or pH-stat were studied by Badner et al., who analysed sodium and potassium excretion, and renal injury, found no method to be superior. [26]

Embolism

Gas and particle embolism is common during CEC. In most cases, embolic events are related to aorta manipulation, mainly during cannulation, clamping, and unclampling.[27] Sreeram et al. demonstrated a significant correlation between total number of emboli detected by doppler and alterations in postoperative serum creatinine.[28] This suggests that embolism events for renal circulation may in part be responsible for postoperative GFR changes.

Dávila-Román et al. observed that ascendant aorta compromise from atherosclerosis is a risk factor for AKI development. Prior to aortic cannulation for CPB installation, an epiaortic ultrasound study was performed for atherosclerosis diagnosis in the aorta by a more than 5mm increase in intima thickness or by the presence of calcifications or ulcerated plaques. The presence of atherosclerosis in the ascendant aorta increases the risk of AKI by up to three times. [29]

Systemic Inflammatory Response

Many factors have been documented to induce complex inflammatory response during CPB: contact between formed blood elements and a non-endothelial surface (represented by the CPB circuit), the presence of non-pulsatile blood flow, surgical trauma, organ reperfusion ischemia, temperature changes, endotoxin liberation, and pre-existing ventricular dysfunction.[30,31] These factors lead to complement system activation, cytokine liberation, leukocyte activation, and adhesion molecule expression, as well as production of various substances such as free oxygen radicals, arachidonic acid metabolites, platelet activation factor, nitric oxide, and endothelins. This inflammatory cascade can contribute to the development of postoperative complications, including renal, myocardial, respiratory, hepatic, and neurological dysfunction, as well as haemorrhagic disorders, vasodilation, and increased susceptibility to infection. [30]

The final result of generalised inflammatory response on the kidneys is still widely studied. Experimental animal studies in reperfusion ischemia models have shown the presence of interstitial inflammation and renal tubule injury due to the release of pro-inflammatory cytokines and free oxygen radicals. [32, 33]

Systemic Arterial Hypotension

Hypotension during CEC can result in renal hypoperfusion, flow redistribution, and postoperative renal injury. Urzua et al. performed a study in patients with normal renal function submitted to cardiac surgery with moderate hypothermia and arterial flow of 2.2 L/min/m^2. They observed that mean arterial pressure (MAP) during CPB, when maintained above 70 mmHg was related to increased intraoperative creatinine clearance (157.6 ± 79.5 ml/min versus 88.7 ± 39.7 ml/min; p=0.0017). However one week after

surgery, no difference was seen between groups (100.5 ± 37.9 ml/min versus 101.9 ± 18.4 ml/min). [34]

The use of vasoactive drugs to maintain MAP between 80 and 100mmHg was compared to MAP of 50 and 60mmHg during moderate hypothermia with an arterial flow of 2.4 L/min/m^2. Renal dysfunction did not differ between groups (8.3 and 5.3% respectively). [35]

Valentine et al. analysed fixed arterial flow of 2.4L/min/m^2 versus arterial flow directed for venous oxygen saturation maintenance between 75 and 80mmHg. No reduction in renal dysfunction was seen. [36]

Koning et al. observed the presence of a relationship between low arterial flow during CPB and increased postoperative serum creatinine. [37] Yeboah et al. reported reduced renal injury when MAP was maintained above 80mmHg.[38] Bhat et al. did not observe an association between arterial flow and renal injury. [39] Anderson et al., in patients with moderate hypothermia (28ºC) and arterial flow which varied from 1.4 to 2.2 L/min/m^2, observed that renal blood flow correlated with CPB arterial flow and not MAP.[40] Swaminatham et al., also with moderate hypothermia and arterial flow of 2.0 to 2.4 L/min/m^2 did not find that arterial hypotension during CEC was a risk factor for postoperative renal lesion. [19]

Non-pulsatile Blood Flow

The use of non-pulsatile blood flow (NPBF) has been linked to increased morbidity in cardiac surgery, specifically leading to renal, pulmonary, and cerebral injury. Its influence on the fluids and blood balance was investigated too.

Louagiae et al. evaluated renal function alterations in patients submitted to surgery with pulsatile (PBF) and non-pulsatile blood flow. MAP and peripheral vascular resistance were similar, however hypotension was more frequent in the PBF group (20% versus 6%; $p<0.05$). Fluid balance determined at the second postoperative day was similar among the groups. Blood loss was 1122 ± 120 ml in the NPBF group and 1263 ± 119 ml in the PBF group during the first postoperative day ($p = 0.407$). Urine output during bypass was lower in the PBF group (261 ± 25 versus 341 ± 26 ml/h; $p = 0.028$) and creatinine clearance was not statistically different between NPBF and PBF groups (96.4±10.3ml/l and 92.6±7.0ml/l respectively; $p>0.05$). [41]

Matsuda et al. studied patients with less than 30 ml/min creatinine clearance. Postoperatively, they observed a reduction from 26.5 ± 4.7 ml/min to 15.3 ± 9.3ml/min in the PBF group. [42]

Recently, Weerasinghe et al., in a study with 2041 patients, observed that PBF increased the risk of dialytic therapy (RR=1.78; $p=0.015$). [43]

During aorta cross-clamping time, systemic circulation is only maintained by NPBF. However, the CPB time, includes the time of aortic cross-clamping and the time that the NPBF is associated with PBF when the aorta is unclamped. In the study by Regner et al.,[44] only CPB time presented an association with abrupt renal function loss, in contrast to the work by Tuttle et al., where both variables (clamping time and CEC time) were statistically significant for occurrence of postoperative AKI ($p<0,0001$). [45] In a study by Brito et al., CPB time >115 min ($p= 0.011$) and cross-clamp time >85 min ($p=0.044$) were associated to AKI after cardiac surgery. [46] Rodrigues et al. also reported CEC time >120 minutes as an independent risk factor associated to AKI. [13]

Centrifugal pumps (Biopump®) have been used during CPB in an attempt to reduce hemolysis and the activation of coagulation cascade, as well as improved

biocompatibility. [47, 48] However there is little information in relation to AKI. Klein et al., in a prospective study with 1000 patients, did not observe any difference between roller and centrifugal pumps for need for hemodialysis due to AKI. [49]

Maintenance of pulsatile physiological flow is one of the advantages of off-pump CABG surgery. However hemodynamic changes linked to off-pump surgery must be considered, as renal hypoperfusion, even though transitory, can occur.

Ascione et al. studied patients submitted to coronary surgery with and without CPB (on-pump and off-pump groups) for assessment renal function through creatinine clearance. On-pump group was submitted to mild hypothermia with 2.4 L/min/m^2 arterial flow. Basal creatinine clearance in the groups was 88.4 ± 27.3 ml/min (off-pump) and 92.5 ± 24.5 ml/min (on-pump). In the first 24 and 48 hours after surgery, creatinine clearance was lower in the on-pump group. Ascione et al. also analysed the influence of CABG surgery in patients with preoperative non dialytic renal dysfunction. Serum creatinine was measured before and 1, 12, 36, and 60 hours postoperatively. Mortality was 7.9% in the on-pump group and 5.9% in the off-pump group. The requirement for postoperative dialysis was 15.8% in the on-pump group and 5.9% in the off-pump group (p=0.006). The risk of renal complications in this study was 2.5 times higher in the on-pump group. [50]

In the study by Stallwood et al., the incidence of AKI for on-pump coronary surgery was 2.9% versus 1.4% for off-pump (p=0.031). In patients who developed AKI after surgery, mortality was 20.9% in the off-pump group and 30% in the on pump group.[11]

Tang et al., in a study which excluded patients with >1.5 mg/dl serum creatinine, LVEF less than 40%, chronic or uncontrolled systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, age over 80 years, routine use of nephrotoxic agents, unstable angina, and

preoperative use of intravenous drugs, no increase was seen in serum creatinine in coronary surgery with or without CPB, in relation to before and the in the first five days after surgery. [51]

Asimakopoulos et al. found no difference for dialysis being needed in patients with or without CPB (3.7% versus 1.5%; p=0.06). [52] However in a meta-analysis published by Reston et al., the incidence of AKI was less in off-pump patients. (RR=0.62; p=0000.3). [53]

The positive influence of CPB absence on renal function after surgery can be seen in the study by Milani et al., [54] where only 0.2 % developed AKI – lower than found in studies where CPB was used. [55, 56] In a study evaluating patients underwent CABG surgery, Lima et al., found that AKI in 19.2% of patients with CPB and none in patients without CPB. [57]

Anaemia

Administration of crystalloid solutions during cardiac surgery, whether for intravenous volume replacement or due to CPB circuit filling, leads to patient hemodilution.

Hemodilution permits blood viscosity to be reduced and improved regional flow. [58] In contrast, studies have shown that perioperative anaemia is associated to various complications, including kidney injury. [59, 60] Tissue oxygen supply is directly related to arterial oxygen concentration, which mainly depends on haemoglobin concentration. The low oxygen concentration in the hypoxic environment within the kidney medulla could be aggravated by low hematocrit during CPB. The susceptibility of the kidneys to hypoperfusion increases medulla vulnerability to hypoxia which can lead to ischemic cellular lesion and AKI [60].

Fang et al., in a study with 2738 patients submitted to CAGB surgery with moderate hypothermia, observed that the presence of cardiogenic shock, AKI, ventricular arrhythmia, previous cardiac surgery, use of nitroglycerine, congestive heart failure, aortoiliac disease, and advanced age were independent risk factors for mortality. However they reported that when haematocrit was lower during CPB, less than 14% in low risk, or less than 17% in high risk patients (those with one or more independent risk factors), the mortality risk increased 2.7 and 2.2 times respectively. [61]

Swaminathan et al., in patients submitted to MRS with moderate hypothermia and arterial follow of 2.0 to 2.4 L/min/m^2, observed that low a hematocrit in CPB between 22 and 24% represented a risk factor for kidney injury. Increase in serum creatinine was associated to higher bodyweight patients. This association was seen for both serum creatinine change and lower postoperative creatinine clearance. [62]

On the other hand, Taniguchi et al., although evaluating a smaller sample, observed that different low haematocrit values during CPB (23%, 23.1 to 28%, and over 28%) were not a risk factor for AKI, when evaluating postoperative serum creatinine in patients submitted to CABG. [63]

2.3 Postoperative Risk Factors

According to Ascione et al., the use of intra-aortic balloon, the need for elevated levels of vasoactive drugs, large blood transfusions, and prolonged postoperative mechanical ventilation were risk factors for developing AKI after cardiac surgery. [50]

The damaged cardiac function, creating a situation of low cardiac output, and therefore a presentation of hypoperfusion, may precipitate pre-renal AKI, which if not promptly corrected, can evolve into the intrinsic AKI and even cortical necrosis, a situation that results in an irreversible presentation of loss of renal function. Brito et al.

reported that postoperative events such as brachycardia, hypotension, and arrhythmias are associated with worsening renal function. [46] Ryckwaert et al. reported a significant association between prolonged Intensive Care Unit time and AKI. [64]

Cardiac surgery patients can present anaemia due to intra and postoperative blood loss. Although anaemia correction contributes to increased tissue oxygen concentration, there is evidence that red blood transfusion can lead to renal injury in susceptible individuals. This occurs due to changes suffered by red blood cells during storage. The red blood cells become less deformable by adenosine triphosphate and 2,3-diphosphglycerate depletion, presenting more adhesiveness to the vascular endothelium, liberating pro-coagulant phospholipids, and accumulating pro-inflammatory molecules. Consequently polytransfused patients can have prejudiced oxygen concentration to renal tissue, thanks to triggered inflammatory reaction, exacerbated oxidative stress and leukocyte activation, and coagulation cascade. [65]

Reoperation is an independent risk factor associated to various complications including AKI. Although the mechanisms are not completely understood, studies suggest that kidney injury is related to hemodynamic instability and new exposure to surgical trauma. [66, 67]

3. BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY

Biomarkers are biological parameters that can be objectively measured and evaluated, which act as indicators of normal or pathological processes, or of the response to intervention.

The renal injury can be assessed through the measurement of biomarkers, but the LRA does not represent a marker equivalent to troponin for myocardial ischemia. Troponin is easily measured, is not influenced by biological factors, presents detectable

early increase, and can be used for risk stratification. [68] Increased sensitivity and specificity of serum markers of myocardial injury began with the transaminases and lactate dehydrogenase, then creatinine kinase and its isomers, and more recently the troponins. These markers have allowed ischemia diagnosis and follow-up shortly after cardiac injury, even when there is still no electrocardiographic alteration. Renal lesion markers do not present the same evolution as cardiac lesion markers; however studies have been performed looking for an ideal marker for ARL.

Creatinine

Serum creatinine level is still the most commonly used method of evaluating renal function in medical practice.

Antunes et al. reported that AKI frequency is higher when basal serum creatinine is higher. Thus, when creatinine levels are stratified in below 1.3 mg/dl, 1.3 to 1.6 mg/dl, and over 1.6 mg/dl, an increase in AKI of 5.5 and 14 times respectively was seen in relation to the below 1.3 mg/dl creatinine group. [69]

Zakeri et al. reviewed prospectively 4403 consecutive patients undergoing first-time isolated CABG, with a serum creatinine 1.47 to 2.25 mg/dl (mild renal dysfunction group) and with a serum creatinine below 1.47 mg/dl. Operative mortality was higher in the mild renal dysfunction group (6.1% versus 2.1%; $P<0.001$) and increased with increasing preoperative serum creatinine level. New dialysis were also more common in the patients with mild renal impairment (5.2% versus 0.8%; $P<0.001$). This study also attempted to stratify survival from basal serum creatinine. Survival curve analysis of two groups (below and above 1.47mg/dl) showed, in a 30 day period, that respective survival probability is 98% and 93%, and over three years is 93% and 81% (p=0.0004).[70]

Lassnigg et al. performed a multicentre study with 3123 patients undergoing cardiac surgery; they observed that the smallest variation in serum creatinine levels 48 hours after surgery is associated with elevated mortality, even proposing a review of postoperative AKI concepts for this group of patients. Patients with a postoperative variation of 0 to 0.5 mg/dl presented three times higher mortality than the group which presented no serum marker increase. Meanwhile, variation higher than 0.5 mg/dl was associated with an 18 fold higher mortality. [71]

Cooper et al. retrospectively studied 483914 cardiac surgery patients and observed that postoperative mortality increased inversely proportional to preoperative glomerular filtration rate (GFR). Patients with normal renal function presented 1.3% mortality while those with severe renal dysfunction presented 9.3%. [72]

In a study by Wang et al., which evaluated 4603 patients submitted to CBG surgery with normal renal function, postoperative dialysis was required in 0.8% and mortality was 2.2%. Patients were stratified by creatinine clearance in the following groups: 1- below 45ml/min, 2- 46 to 60ml/min, 3- 61 to 70ml/min, 4- 71 to 80ml/min, e 5- over 80ml/min. Respective dialysis rates were 6.8%, 2.4%, 1.4%, 1.0%, and 0.2%, and mortality rates were 10.7%, 4.6%, 3.6%, 2.3%, and 1.1%. The authors demonstrated that a reduction in creatinine clearance of 10ml/min was associated with 1.59 times more dialyses, and 1.12 times more mortality. [73]

However, creatinine is not a very reliable indicator of injury in patients with acute changes in renal function. Firstly because serum creatinine level is considered specific, but not very sensitive, as its level does not rises significantly until glomerular filtration rate is reduced to less than 50% normal values. [74] Secondly, creatinine does not reflect renal function until a constant elevation in its levels is reached which can take several days. Its serum concentration is strongly influenced by many factors such as an

individual's muscle mass, age, gender, race, drugs, and protein intake.[75] Substantial increases in serum creatinine are often not seen until 48-72 hours after the start of renal injury.[76] Also installed renal dysfunction can exist with a minimal or no increase in creatinine levels due to renal reserve, which increases tubule creatinine secretion. [77]

Cystatin C

Cystatin C is an alkaline non-glycosylated low molecular weight (13.4kDa) plasmatic protein with a polypeptide chain formed by 120 amino acids and is produced by all nucleated cells. It belongs to the lysosomal cysteine proteinase family of competitive inhibitors. Its functions are involved in extracellular proteolysis, immune system modulation and antiviral and bactericidal activity. It is considered an endogenous marker of renal function due to being stably produced by all nucleated cells. It is filtered by the glomerular basal membrane and nearly immediately reabsorbed and degraded by the proximal tubules, glomerular filtration being its only elimination route. [5]

In contrast to what happens with creatinine, a cystatin C is not effected by age, race, muscle mass or patient hydration status. It can be measured by immunonephelometry and immunoturbidimetry methods, which are fast and precise.[78]

Cystatin C has recently been studied as an early marker of renal injury in clinical situations such as renal diseases, hepatic cirrhosis, and transplants.[79-81] In a recent meta-analysis, Dharnidharka et al. verified cystatin C's superiority in evaluating GFR over creatinine, which underestimated small changes in renal function.[82] However, Zahran et al., in a review of literature, observed that despite most studies favouring cystatin C, there are still many which do not demonstrate cystatin C's superiority over creatinine. [83] Longitudinal studies show cystatin C to be a better parameter than creatinine in detecting acute changes in GFR for renal transplant patients.[79-80] In a prospective study

of critical ICU in-patients, a 50% increase in cystatin C was able to detect AKI two days earlier than creatinine.[84] However, other studies did not confirm the predictive value of cystatin C in septicaemia patients.[85]

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

NGAL is a low molecular weight (25kDa) protein which has a covalent bond with gelatinase for human neutrophils. Low concentrations are found in many human tissues, including the kidneys, trachea, lungs, stomach, and colon.[86] NGAL expression is induced after epithelial injury caused by ischemia-reperfusion or nephrotoxic drugs.[87,88] After injury, NGAL predominantly accumulates in proximal tubules.[87] Studies have shown that urinary NGAL measurements have a better predictive value than serum levels, including injury after renal transplant and percutaneous coronary angiography.[88,89]

Parikh et al. demonstrated that increased serum NGAL levels together with interleukin 18 (IL-18), are predictors of postoperative AKI in children submitted to CPB.[91]

KIM-1 (kidney injury molecule-1)

Preliminary studies have widened the potential for KIM-1 clinical use. This biomarker is a type 1 transmembrane protein with low expression in renal tissue cells. However, there is an up regulation mechanism in proximal tubule epithelial cells in response to ischemia or nephrotoxicity. [92-94]

Liangos et al. conducted a cohort study where 103 patients undergoing surgery with CPB were evaluated. The incidence of AKI was 31% (defined as an increase of 0.3 mg/dl of serum creatinine). The results also showed an increase in urinary levels of

KIM-1 in 40% of patients at 2 hours postoperatively and 100% of cases after 24 hours of surgery. [95]

Interleukin-18

Inflammatory mediators are known to play an important role in ischemic AKI. Interleukin-18 (IL-18) is a proinflammatory cytokine found in urine, which is liberated in response to renal tubule injury.[96] IL-18 is significantly increased in the urine of patients with AKI compared the urine of patients with pre-renal azotenia, urinary tract infection, and healthy individuals.[97] Its urine levels significantly increase after acute tubule necrosis is established.[98] Parikh et al., evaluating children submitted to surgery with CBG, found that IL-18 urine levels remained high even after NGAL levels began to drop. [91]

Others Biomarkers

Some sensitive markers detected in urine allow changes in renal function to be determined. Enzymes such as NAG, neuroendopeptidase (NEP), e α-glutathione-s-transferase (GST) are present in the proximal tubule, while the π-GST isomer is found in the distal tubule. Retinal binding protein (RBP) and microalbumin (MA) evaluate glomerular function, detecting changes earlier than those made possible with serum creatinine.

Tang et al., in a previously cited study, also analysed RBP and MA behaviour in relation to serum creatinine in MRS patients undergoing C surgery. Despite complication free clinical course, there was no change in plasmatic creatinine, but there

was an increase in RBP and MA in the first PO day which was maintained until the 4th PO day. [51]

Blaiklei et al. evaluated NEP, a tubular enzyme located in the endothelial membrane of the proximal renal tubule, in patients undergoing cardiac surgery. The greatest increase in NEP enzymuria was recorded 36 hours after surgery. These changes are consistent with operative and post-operative renal tubular damage. NEP remained altered until 4 days after surgery without any clinical compromise in the patients.[99]

In patients over 70 years old, NAG, macroglobulin, and GST presented significant increases at the end of surgery with CEC despite no change in creatinine clearance occurring.[100]

4. CONCLUSION

Patients undergoing cardiovascular surgery are a risk population for the development of AKI postoperatively. AKI is a complication of multifactorial origin. With increased knowledge that assessment of renal function through serum creatinine has its limitations, other substances have been studied in the incessant search for an ideal marker to diagnose and follow renal injury.

5. REFERENCES

1. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:43–51.
2. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. J Am Soc Nephrol 2006;17:1135-42.
3. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. J Am Soc Nephrol 2006;17:1143-50.
4. Lameire N, Van BiesenW, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. Nat Clin Pract Nephrol 2006;2:364-77.
5. Endre ZH, Westhuyzen J. Early detection of acute kidney injury: emerging new biomarkers. Nephrology 2008;13:91-8.
6. Yeboah ED, Petrie A, Pead JL. Acute renal failure and open heart surgery. Br Med J 1972;1:415-8.
7. Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, Vural KM, Dermibag AE, Boran M et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. Perfusion 2005;20:317-22.
8. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:19-32.
9. Aronson S, Blumenthal R. Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998 ;12:567-86. Review.

10. Melo RR. Insuficiência renal no pós-operatório de cirurgia cardíaca. In: Auler Jr. JOC, Oliveira AS, editors. Pós-operatório de cirurgia torácica e cardiovascular. Porto Alegre: Artmed; 2004.p. 195-205.
11. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2004;77:968-72.
12. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F et al. Preoperative Renal Risk Stratification. Circulation 1997;95:878-84.
13. Rodrigues AJ, Evora PRB, Bassetto S, Júnior LA, Scorzoni Filho A, Araújo WF et al. Fatores de risco para lesão renal aguda após cirurgia cardíaca. Rev Bras Cir Cardiovasc 2009;24:441-6.
14. Conlon P, Stafford-Smith M, White W, Newman M, King S, Winn M et al. Acute renal failure following cardiac surgery. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1158-62.
15. Landoni G, Bove T, Crivellari M, Poli D, Fochi O, Marchetti C. Acute renal failure after isolated CABG surgery: six years of experience. Minerva Anestesiol 2007;73:559-65.
16. Newman MF, Laskowitz DT, White WD, Kirchner JL, Grocott HP, Stafford-Smith M et al. Apolipoprotein E polymorphisms and age at first coronary artery bypass graft. Anesth Analg 2001;92:824-9.
17. Chew ST, Newman MF, White WD, Conlon PJ, Saunders AM, Strittmatter WJ et al. Preliminary report on the association of apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. Anesthesiology 2000;93:325-31.

18. Ranucci M, Romitti F, Isgrò G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. Ann Thorac Surg 2005;80:2213-20.
19. Swaminathan M, East C, Phillips-Bute B, Newman MF, Reves JG, Smith PK et al. Report of a substudy on warm versus cold cardiopulmonary bypass: changes in creatinine clearance. Ann Thorac Surg 2001;72:1603-9.
20. Ip-Yam PC, Murphy S, Baines M, Fox MA, Desmond MJ, Innes PA. Renal function and proteinuria after cardiopulmonary bypass: the effects of temperature and mannitol. Anesth Analg 1994;78:842-7.
21. Regragui IA, Izzat MB, Birdi I, Lapsley M, Bryan AJ, Angelini GD. Cardiopulmonary bypass perfusion temperature does not influence perioperative renal function. Ann Thorac Surg 19950;60:160-4.
22. 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.
23. Michielon P, Zanardo G, Calò M, Salandin V, Valfrè C, Simini G. Renal effects of pH-stat/alfa-stat strategy during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Anesth 1989;3(5 Suppl 1):57.
24. Tuppurainen T, Settergren G, Stensved P. The effect of pHa and whole body oxygen uptake on renal function during hypothermic cardiopulmonary bypass in man. J Cardiothorac Anesth 1989;3(5 Suppl 1):56.
25. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients

undergoing coronary artery bypass surgery. I. Mortality and cardiovascular morbidity. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:340-8.

26. Badner NH, Murkin JM, Lok P. Differences in pH management and pulsatile/nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass do not influence renal function. Anesth Analg 1992;75:696-701.
27. Blauth J. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1995;59:1300-3.
28. Sreeram GM, Grocott HP, White WD, Newman MF, Stafford-Smith M. Transcranial Doppler emboli count predicts rise in creatinine after coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004;18:548-51.
29. Dávila-Román VG, Murphy SF, Nickerson NJ, Kouchoukos NT, Schechtman KB, Barzilai B. Atherosclerosis of the ascending aorta is an independent predictor of long-term neurologic events and mortality. J Am Coll Cardiol 1999r;33:1308-16.
30. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T et al. Systemic inflammatory response after cardiac operations. Ann Thorac Surg 1996;61:1714–20.
31. Czerny M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. Eur J Cardiothorac Surg 2000;17:737–42.
32. Burne-Taney MJ, Rabb H. The role of adhesion molecules and T cells in ischemic renal injury. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003;12:85–90.
33. Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000;9:427-34.

34. Urzua J, Troncoso S, Bugedo G, Canessa R, Muñoz H, Lema G, et al. Renal function and cardiopulmonary bypass: effect of perfusion pressure. J Cardiothorac Vasc Anesth 1992;6:299-303.
35. Yao FS, Hartman GS, Thomas SJ, Peterson J, Charlson ME et al. Does arterial pressure during cardiopulmonary bypass affect renal and pulmonary complications following coronary artery surgery? Anesth Analg 1995;80(suppl):SCA 113.
36. Valentine S, Barrowcliffe M, Peacock J. A comparison of effects of fixed and tailored cardiopulmonary bypass flowrates on renal function. Anaesth Intensive Care. 1993 Jun;21:304-8.
37. Koning HM, Koning AJ, Defauw JJ. Optimal perfusion during extra-corporeal circulation Scand. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;21:207-13.
38. Yeboah ED, Petrie A, Pead JL. Acute renal failure and open heart surgery. Br Med J 1972;1:415-8.
39. Bhat JG, Gluck MC, Lowenstein J, Baldwin DS. Renal failure after open heart surgery. Ann Intern Med 1976;84:677-82.
40. Andersson LG, Bratteby LE, Ekroth R, Hallhagen S, Joachimsson PO, van der Linden J te al. Renal function during cardiopulmonary bypass: influence of pump flow and systemic blood pressure. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:597-602.
41. Louagie YA, Gonzalez M, Collard E, Mayné A, Gruslin A, Jamart J et al. Does flow character of cardiopulmonary bypass make a difference? J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:1628-38.
42. Matsuda H, Hirose H, Nakano S, Shirakura R, Ohtani M, Kaneko M et al. Results of open heart surgery in patients with impaired renal function as creatinine

clearance below 30 ml/min. The effects of pulsatile perfusion. J Cardiovasc Surg 1986;27:595-9.

43. Weerasinghe A, Athanasiou T, Al-Ruzzeh S, Casula R, Tekkis PP, Amrani M et al. Functional renal outcome in on-pump and off-pump coronary revascularization: a propensity-based analysis. Ann Thorac Surg 2005;79:1577-83.
44. Regner KR, Connolly HM, Schaff HV, Albright RC. Acute renal failure after cardiac surgery for carcinoid heart disease: incidence, risk factors, and prognosis. Am J Kidney Dis 2005;45:826-32.
45. Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, Nandagopal R, Kausz AT, Davis CL. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. Am J Kidney Dis 2003;41:76-83.
46. Brito DJA, Nina VJS, Nina RVAH, Figueiredo Neto JA, Oliveira MIGS, Salgado JVL et al. Prevalência e fatores de risco para insuficiência renal aguda no pós-operatório de revascularização do miocárdio. Rev Bras Cir Cardiovasc 2009; 24: 297-304.
47. Parolari A, Alamanni F, Naliato M, Spirito R, Franzè V, Pompilio G et al. Adult cardiac surgery outcomes: role of the pump type. Eur J Cardiothorac Surg 2000;18:575-82.
48. Asante-Siaw J, Tyrrell J, Hoschtitzky A, Dunning J. Does the use of a centrifugal pump offer any additional benefit for patients having open heart surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2006;5:128-34.
49. Klein M, Dauben HP, Schulte HD, Gams E. Centrifugal pumping during routine open heart surgery improves clinical outcome. Artif Organs 1998;22:326-36.

50. 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.

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

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

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

54. Milani R, Brofman P, Varela A, Moutinho JA, Guimarães M, Pantarolli R et al. Revascularização total do miocárdio sem circulação extracorpórea: cinco anos de experiência. Rev Bras Cir Cardiovasc 2005;20:52-7.

55. Taniguchi FP, Souza AR, Martins AS. Tempo de circulação extracorpórea como fator de risco para insuficiência renal aguda. Rev Bras Cir Cardiovasc 2007;22:201-5.

56. Pontes JCDV, Silva GVR, Benfatti RA, Machado NP, Pontelli R, Pontes ERJC. Fatores de risco no desenvolvimento de insuficiência renal aguda após cirurgia de revascularização miocárdica com CEC. Rev Bras Cir Cardiovasc 2007;22:484-90.

57. Lima R, Diniz R, Césio A, Vasconcelos F, Gesteira M, Menezes A et al. Revascularização miocárdica em pacientes octogenários: estudo retrospectivo e comparativo entre pacientes operados com e sem circulação extracorpórea. Rev Bras Cir Cardiovasc 2005;20:8-13.

58. Dittrich S, Schuth A, Aurich H, von Loeper J, Grosse-Siestrup C, Lange PE. Haemodilution improves organ function during normothermic cardiopulmonary bypass: investigations in isolated perfused pig kidneys. Perfusion 2000;15:225-9.

59. Karkouti K, Wijeysundera DN, Beattie WS; RBC Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. Circulation 2008; 117: 478–84.

60. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 17–25.

61. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. Circulation 1997;96(9 Suppl):II-194-9.

62. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg 2003;76:784-91; discussion 792.

63. Taniguchi FP, Martins AS. Effect of haematocrit on pump and kidney dysfunction after myocardial revascularization. Acta Cardiol 2009;64:41-5.

64. Ryckwaert F, Boccara G, Frappier JM, Colson PH. Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. Crit Care Med 2002;30:1495-8.

65. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. N Engl J Med 2008;358: 1229-39.

66. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:1037-46.

67. Karkouti K, Wijeysundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. Circulation 2009;119:495-502.

68. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. Kidney International 2008;73:1008-16.

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

70. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, Lipkin GW, Bonser RS, Graham TR et al. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. Circulation 2005;112(9 Suppl):I270-5.

71. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P et al. Impac of minimal increases inserum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: Do we have to revise current definitions of acute renal failure? Crit Care Med 2008;36:1129-37.

72. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, Szczech LA et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. Circulation 2006;113:1063-70.

73. Wang F, Dupuis JY, Nathan H, Williams K. An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery: estimated creatinine clearance or plasma creatinine level as measures of renal function. Chest 2003;124:1852-62.

74. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinina as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int 1985; 28: 830-8.

75. Bjornsson TD. Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. Clin Pharmacokinet 1979;4:200-2.

76. Star RA. Treatment of acute renal failure. Kidney Int 1998;54:1817–31.

77. Herrera J, Rodriguez-Iturbe B. Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass. Evidence for a tubular functional reserve. Nephrol Dial Transplant 1998;13:623-9.

78. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). Clinical Chemistry 1997;43:1016-22.

79. Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindström V, Lilja H. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. Nephron Physiol 2003;94:19-27.

80. Hermida J, Romero R, Tutor JC. Relationship between serum cystatin C and creatinine in kidney and liver transplant patients. Clin Chem Acta 2002;316:165-70.

81. Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, Floreani M et al. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. Clin Chem 2002;48:850-8.

82. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2002;40:221-6.

83. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. Am J Nephrol 2007;27:197-205.

84. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. Kidney Int 2004;66:1115-22.

85. Mazul-Sunko B, Zarkovic N, Vrkic N, Antoljak N, Beslin MB, Heitzler VN et al. Proatrial natriuretic peptide (1-98) but not cystatin C is predictive for occurrence of acute renal insufficiency in critically ill septic patients. Nephron Clin Pract 2004;97:103-7.

86. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. Biochim Biophys Acta 2000 18;1482:272-83.

87. Mishra J, Ma Q, 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. J Am Soc Nephrol 2003;14:2534-43.

88. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. Am J Nephrol 2004;24:307-15.

89. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. Am J Transplant 2006;6:1639-45.

90. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. Nephrol Dial Transplant 2007;22:295-6.

91. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. Kidney Int 2006;70:199-203.

92. Han WK, Abichandani R, Thadhani R, Boventre JV. Kidney injury molecule-1(KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney Int 2002;62:237-44.

93. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. J Biol Chem 1998;237:4135-42.

94. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Boventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. Am J Physiol Rena Phisiol 2004;286:F552-63.

95. Liangos O, Han WK, Wald R. Urinary kidney injury molecule-1 level is an early and sensitive marker of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. J Am Soc Nephrol 2006;17:403.

96. Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. J Clin Invest 2001;107:1145-52.

97. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. Am J Kidney Dis. 2004 Mar;43(3):405-14.

98. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. Am J Kidney Dis 2004;43:405-14.

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

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

Artigo Original

Artigo publicado na Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular 2009; 24(3): 305-311

ARTIGO ORIGINAL

Cistatina C e Taxa de Filtração Glomerular em Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea

Cystatin C and Glomerular Filtration Rate in the Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

Marcello Laneza Felicio, Rubens Ramos de Andrade, Yara Marcondes Machado Castiglia, Marcos Augusto de Moraes Silva, Pedro Thadeu Galvão Vianna, Antonio Sergio Martins.

Faculdade de Medicina de Botucatu - FMB

Universidade Estadual Paulista - UNESP

Endereço para correspondência:

Marcello Laneza Felicio

Disciplina de Cirurgia Cardiovascular, Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP.

Rubião Júnior, S/N, CEP: 18618-970, Botucatu – SP.

Fone/Fax: (14) 38116230.

e-mail: felicio@fmb.unesp.br

RESUMO

***Objetivo*:** Avaliar a cistatina C como marcador de função renal em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, comparando com a dosagem sérica de creatinina.

Métodos: Foram analisados 50 pacientes consecutivos submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. A função renal foi avaliada com a dosagem sérica de cistatina C e de creatinina no pré-operatório, no primeiro e no quinto dia de pós-operatório. Foram utilizadas as fórmulas de Cockcroft-Gault (CG) e Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) para calcular a taxa de filtração glomerular estimada (TFG) através da creatinina, e a fórmula de Larsson para a TFG estimada através da cistatina C (TFG-Cis).

Resultados: A creatinina e o TFG através das fórmulas de CG e MDRD não mostraram diferença significativa nos momentos estudados. Após a agressão renal pela cirurgia, houve um aumento da cistatina C no 1º e 5º pós-operatório, sendo que no 5º pós-operatório com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Houve uma queda da TFG estimada pela cistatina C de 105,2 ± 41,0 ml/min, no pré-operatório, para 89,5 ± 31,5 ml/min no 5º pós-operatório ($p < 0,012$).

Conclusão: A cistatina C e a TFG-Cis apresentaram mudanças significativas no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio quando comparadas a creatinina e a respectiva TFG estimada pelas fórmulas de Cockcroft-Gault e MDRD.

Descritores: Circulação Extracorpórea, Cistatina C, Creatinina

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare cystatin C versus creatinine as a marker for acute kidney injury in patients submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Methods: Fifty consecutive patients submitted to coronary artery bypass grafting were studied. Renal function was evaluated by serum cystatin C and creatinine. Blood samples were obtained from each patient at three time points: before operation, and on the first and fifth postoperative days. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated by Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and Larsson (Cys-GFR) formulas.

Results: Creatinine and GFR by CG and MDRD formulas did not show statistical difference between study times. After renal injury from surgery, there was an increase in cystatin C on the 1st and 5th day after surgery, being significantly different on the 5th postoperative (p<0.01). The GFR by Larson formula was higher in the preoperative time (105.2±41.0 ml/min) than in the 5th postoperative day (89.5±31.5 ml/min; p<0.012).

Conclusion: The cystatin C and the Cys-GFR showed significant changes after cardiac surgery when compared with the creatinine and respective GFR calculated by the Cockcroft-Gault and MDRD formulas.

Descriptors: Cardiopulmonary Bypass, Creatinine, Cystatin C

INTRODUÇÃO

Lesão renal aguda (LRA) representa uma complicação séria e frequente em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, sendo associada ao aumento do tempo de internação, de custos e da mortalidade. Sua incidência varia de 3,5% a 31% [1-3]. A necessidade de diálise no pós-operatório se faz necessária em 1% a 5% dos casos [1,2]. A presença de LRA eleva taxa mortalidade de 0,4% a 4,4% para 1,3% a 22,3%, atingindo 25% a 88,9% quando há a necessidade de terapia dialítica [3]. A patofisiologia da injúria renal é de causa multifatorial. Os principais mecanismos responsáveis incluem o baixo débito cardíaco, a hipoperfusão e isquemia renal, a perda do fluxo pulsátil durante a circulação extracorpórea (CEC), hipotermia, embolia ou microtrombo renovascular e a resposta inflamatória generalizada induzida pela CEC [4]. Esses fatores podem resultar em lesão tubular e glomerular, principalmente em pacientes que apresentam morbidades prévias como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, idade avançada, disfunção ventricular esquerda e comprometimento da função renal anteriormente a cirurgia. Na tentativa de diminuir LRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca, novos métodos de detecção cada vez mais precoce se fazem necessários.

Um dos melhores índices de avaliação da função renal é o clearance de creatinina na amostra de urina coletada em 24 horas, porém é um método lento que requer uma meticulosa e seqüencial coleta de urina por um determinado período de tempo, e que na grande maioria das vezes, é impraticável clinicamente. Consequentemente, a creatinina sérica e o clearance de creatinina estimado são os métodos de avaliação de lesão renal mais amplamente utilizados. Entretanto, a creatinina sérica é considerada específica, mas não muito sensível, pois seu nível não se

eleva significantemente até que a taxa de filtração glomerular sofra uma redução menor que 50% dos valores normais [5]. A concentração de creatinina sérica é significantemente influenciada por vários fatores como a massa muscular, idade, sexo, a dieta alimentar, alterações da secreção tubular, bem como a interferência de fármacos e substâncias endógenas com seus efeitos [6]. Já a concentração sérica de cistatina C não sofre influência desses fatores [7].

A cistatina C é uma proteína plasmática de baixo peso molecular (13 KDa), membro da família de inibidores competitivos da cisteína proteinase lisossomal. Suas funções estão envolvidas na proteólise extracelular, modulação do sistema imune e atividade antiviral e bactecida. É considerado um marcador endógeno da função renal devido sua produção estável por todas as células nucleadas [8]. É filtrada pela membrana basal dos glomérulos e quase que imediatamente reabsorvida e degradada pelos túbulos proximais, sendo a filtração glomerular sua única via de eliminação [9]. Com isso, a dosagem de cistatina C sérica tem sido utilizada para estimar a taxa de filtração glomerular em vários experimentos e ensaios clínicos.

O presente estudo tem como objetivo avaliar o comportamento da cistatina C como marcador de função renal em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) com CEC, um exemplo clínico de agressão renal em pacientes com fatores de risco para lesão renal. Comparamos a cistatina C com o método mais amplamente utilizado, a dosagem sérica de creatinina. Também avaliamos a TFG estimada pelos respectivos marcadores.

MÉTODOS

Pacientes

Foram analisados 50 pacientes consecutivos submetidos à CRM com CEC, no período de janeiro a novembro de 2007. Os pacientes foram operados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual Paulista - UNESP.

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista – UNESP.

Participaram do estudo pacientes de ambos os sexos, de todas as faixas etárias, submetidos à CRM com CEC, com consentimento à participação por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foi adotado como critério de exclusão, pacientes submetidos á cirurgia cardíaca sem o uso de CEC, reoperações, lesão renal pré-operatória com necessidade de diálise, pacientes apresentando outras patologias cardíacas (valvares, congênitas, corrigidas ou não no mesmo ato operatório).

Anestesia

A indução da anestesia geral foi realizada com midazolan (0,05 a 0,1 mg/kg) e etomidato (0,3 mg/kg). A manutenção feita com citrato de sufentanila (0,3 a 0,6 μg/kg/h) e isoflurano (1 CAM = concentração alveolar mínima). Como relaxante muscular foi utilizado brometo de vecurônio (0,08 mg/kg).

Na sala de operação utilizou-se o aparelho multiparâmetro (Dixtal DX2010) para monitorização contínua do eletrocardiograma (derivações DII e V5), oximetria de pulso, capnografia e pressão arterial média (PAM). A temperatura foi monitorizada com termômetro naso-faríngeo (Ag-2000 Braile Biomédica Ltda.).

Obteve-se a PAM por dissecção da artéria radial. Acesso venoso central foi providenciado pela punção venosa profunda (veia subclávia ou jugular interna) e passagem de cateter de duplo lúmen. Todos pacientes foram submetidos à sondagem vesical para controle da diurese.

Circulação Extracorpórea e Técnica Cirúrgica

Os pacientes foram anticoagulados com heparina sódica na dose de 4 mg/kg para manutenção do tempo de coagulação ativado (TCA) maior que 480 segundos.

Durante a CEC os pacientes foram submetidos a fluxo arterial não pulsátil sendo mantida PAM entre 60 e 80 mmHg. A temperatura do paciente mantida entre 35 a 37ºC. A proteção miocárdica foi realizada com cardioplegia sanguínea hipercalêmica anterógrada intermitente, repetida a cada 15 minutos ou menos. As anastomoses distais foram realizadas durante o tempo de pinçamento total da aorta. As anastomoses proximais foram feitas já com o coração batendo e com o pinçamento parcial (tangencial) da aorta. Realizou-se revascularização completa para todos pacientes. Em todos os pacientes utilizou-se a artéria torácica interna esquerda como enxerto de primeira escolha, sendo que a artéria torácica interna direita, artéria radial e veia safena também foram utilizadas. No processo de interrupção da CEC o fluxo arterial foi progressivamente reduzido, observando a manutenção de PAM acima de 65 mmHg. Após o término da revascularização do miocárdio e o restabelecimento das funções pulmonares e cardíacas, as cânulas foram retiradas e a heparinização revertida com cloridrato de protamina para manter o TCA em torno de 120 segundos.

Foi administrado dobutamina rotineiramente com dose inicial de 3 a 5 μg/Kg/min após a saída de CEC. Noradrenalina foi utilizada se PAM menor que 60 mmHg.

Dosagem Laboratorial

Amostras de sangue foram coletadas no pré-operatório, no primeiro dia pós-operatório (após 24 horas da chegada do paciente na Unidade de Terapia Intensiva - UTI) e no quinto dia de pós-operatório. A dosagem sérica de cistatina C foi feita por nefelometria pelo aparelho BN II (Dade Behring). A dosagem sérica de albumina, creatinina e uréia foram analisadas pelo equipamento Vitros 950 (Johnson & Johnson). A TFG foi estimada através das seguintes fórmulas amplamente utilizadas na literatura [10-13]:

1. Cockcroft-Gault (CG) = ([(140 – idade) x peso (kg)]/ creatinina plasmática x 72) x (0,85 se for do sexo feminino);

2. MDRD = 170 x (creatinina plasmática)$^{-0.999}$ x (idade)$^{-0.176}$ x (0,762 se o paciente for do sexo feminino) x (1,18 se o paciente for da raça negra) x (uréia)$^{-0.17}$ x (albumina)$^{+0.318}$;

3. Fórmula de Larsson (TFG-Cis) = 77.24 x (cistatina C$^{-1.2623}$);

Os marcadores da função renal foram divididos pelo valor da albumina sérica para minimizar o efeito dilucional dos pacientes no pós-operatório, já que os pacientes submetidos à CEC encontram-se geralmente hemodiluídos no pós-operatório e, consequentemente, ocorre a diluição dos marcadores presentes no sangue. A albumina sérica por ser uma proteína de alto peso molecular representaria o estado de hemodiluição do paciente. Esta razão seria representada da seguinte forma: cistatina C / albumina (Cist / Alb) e creatinina sérica / albumina (CrS / Alb).

Análise Estatística

Para análise estatística foi utilizado o programa SAS 9.2.

Os dados das variáveis contínuas são apresentados na forma de média ± desvio padrão. Variáveis ordinais são apresentadas na forma de freqüência (%).

Para comparação dos períodos foi utilizada a análise de medidas repetidas, seguida do método de Tukey para comparação das médias.

Para estudo da correlação entre as variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson.

O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significante.

RESULTADOS

As características gerais dos pacientes estudados são demonstradas na tabela 1. Os tempos de pinçamento de aorta, de circulação extracorpórea e de cirurgia estão representados na tabela 2. O número de artérias coronárias revascularizadas variou de 1 a 4, com média de 2,7 ± 0,8 .

Tabela 1. Características Gerais dos Pacientes Estudados

Idade (anos)	62.9 ± 10.2
Sexo (masculino/feminino)	32 (64%) / 18 (36%)
Raça (brancos)	46 (92 %)
HAS	42 (84 %)
DM	17 (34 %)
Dislipidemia	33 (66 %)
Tabagismo	30 (60 %)
IMC	26.1 ± 3.8
DDFVE (mm)	49.3 ± 5.5
Fração de Ejeção (%)	62.9 ± 5.5

DDFVE: diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo, DM: diabetes mellitus, HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, IMC: índice de massa corpórea.

Tabela 2. Dados Intraoperatórios

Tempo (min)	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Pinç Aorta	20	119	56.94	± 22.15
CEC	32	170	93.04	± 34.18
Cirurgia	180	280	233.30	± 16.09

CEC: circulação extracorpórea, Pinç Aorta: pinçamento de aorta.

A tabela 3 indica os valores médios e respectivos desvios padrões das variáveis nos três tempos de estudo. A creatinina e a cistatina C foram analisadas no pré-operatório, no primeiro e no quinto dia pós-operatório. A TFG estimada pela creatinina foi calculada pelas fórmulas de Cockroft-Gault e MDRD. A TFG estimada pela cistatina C foi calculada pela fórmula de Larsson. A tabela também mostra o valor de albumina sérica, as razões creatinina/albumina (CrS / Alb) e cistatina C/albumina (Cist / Alb).

Tabela 3. Média e desvio-padrão dos valores de creatinina, cistatina C e taxa de filtração glomerular referente ao pré-operatório, primeiro e quinto pós-operatório.

	Pré-Op	1º PO	5º PO	*p*
Creatinina (mg/dl)	0.98±0.25	0.97±0.37	1.01±0.32	0.50
Cistatina C (mg/l)	0.87±0.28b	0.93±0.40ab	0.98±0.31a	0.01
CG	76.7±25.5	85.9±48.5	77.9±34.3	0.09
MDRD	55.7±18.0	54.6±31.9	52.6±20.0	0.58
TFG-Cis	105.2±41.0a	106.4±57.4a	89.5±31.5b	0.012
Albumina (g/dl)	3.5±0.6a	2.5±0.3c	3.1±0.4b	0.000
Cist / Alb	0.26±0.10c	0.38±0.17a	0.32±0.11b	0.000
CrS / Alb	0.29±0.09c	0.40±0.15a	0.33±0.11b	0.000

Letras minúsculas comparam médias de períodos. Alb: albumina sérica, Cist: cistatina C, CrS: creatinina sérica, PO: pós-operatório, Pré-Op: pré-operatório, CG: taxa de filtração glomerular estimada através da fórmula de Cochcroft-Gault, TFG-Cis: taxa de filtração glomerular calculada através da fórmula de Larsson, MDRD: taxa de filtração glomerular estimada através da fórmula MDRD.

Foi realizado o coeficiente de correlação entre as variáveis cistatina C e creatinina para os momentos estudados (Figuras 1, 2 e 3).

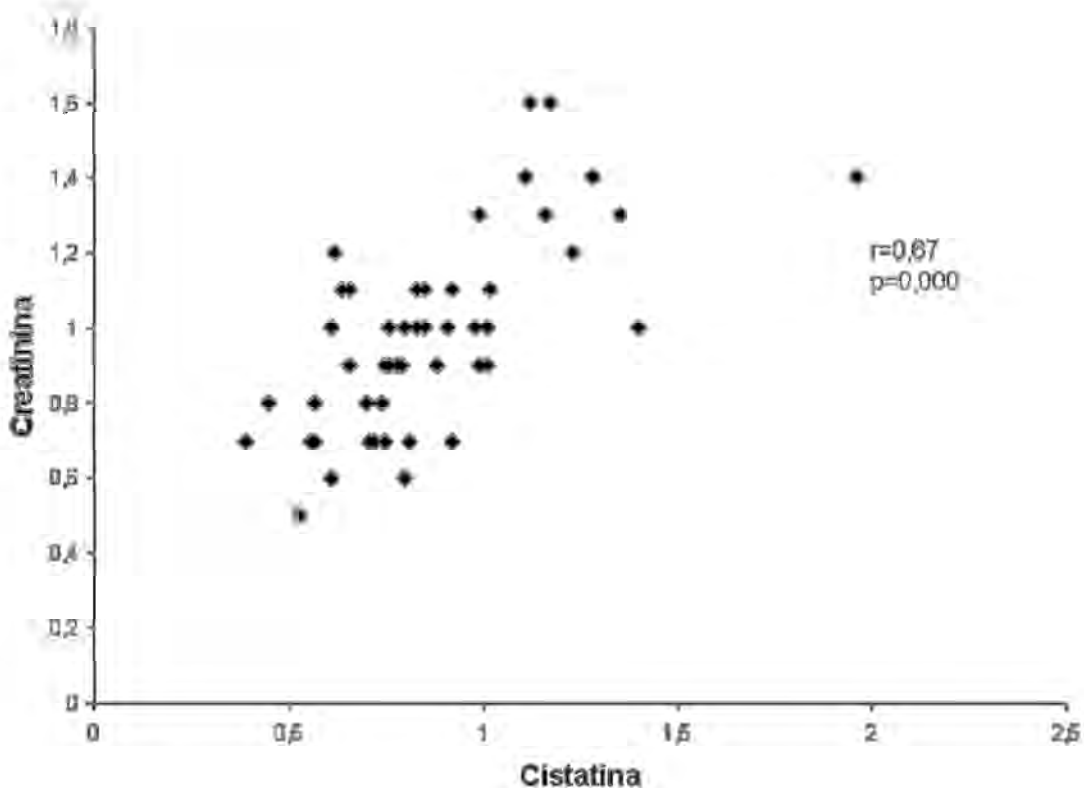


Figura 1. Correlação entre cistatina C e creatinina no pré-operatório.

p: nível de significância, r: coeficiente de correlação

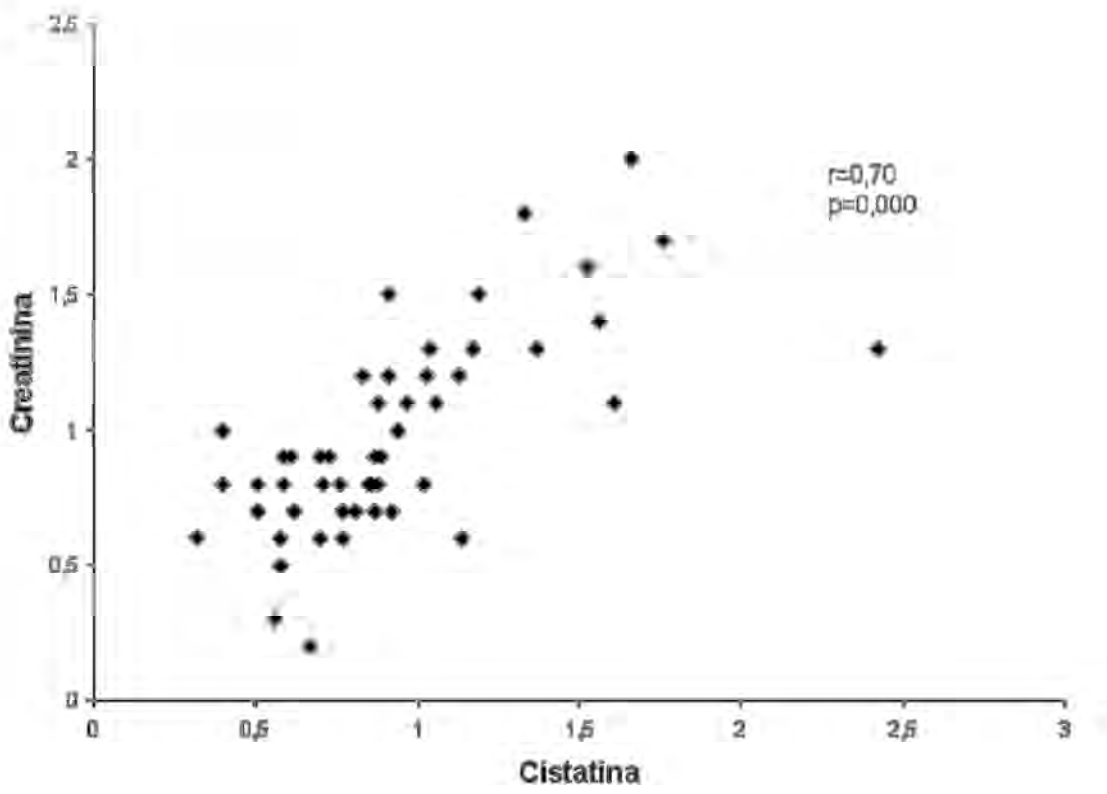


Figura 2. Correlação entre cistatina C e creatinina no 1° pós-operatório.

p: nível de significância, r: coeficiente de correlação

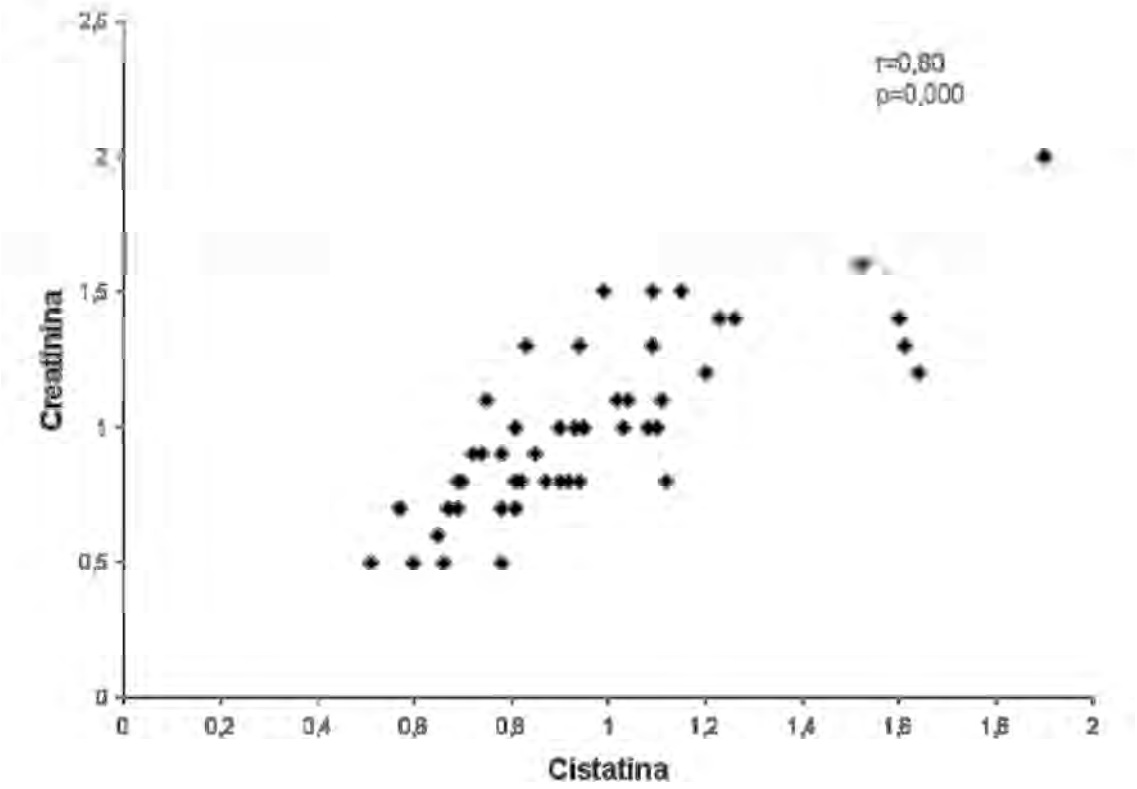


Figura 3. Correlação entre cistatina C e creatinina no 5° pós-operatório.

p: nível de significância, r: coeficiente de correlação

Dois pacientes evoluíram a óbito no pós-operatório (4%). O primeiro paciente era hipertenso, diabético, dislipidêmico, apresentou infarto agudo do miocárdio no primeiro PO, choque cardiogênico, necessitando de drogas vasoativas e Balão Intra-

Aórtico, indo a óbito no 16º PO. Este paciente apresentou valores de cistatina C no pré-operatório, 1º PO e 5º PO respectivamente de 0,8; 1,02 e 1,12 mg/l e de creatinina de 0,6; 0,8 e 0,8 mg/dl. O outro paciente era hipertenso, diabético, tabagista, evoluiu no pós-operatório com LRA e insuficiência respiratória, indo a óbito no 14º PO. Este paciente apresentou valores de cistatina C no pré-operatório, 1º PO e 5º PO respectivamente de 1,02; 2,42 e 1,61 mg/l e de creatinina de 1,1; 1,2 e 1,3 mg/l, atingindo a 3,0 mg/l no 10º PO.

O tempo médio de permanência na UTI foi de 57,0 ± 58,5 horas e o tempo de internação pós-operatória de 8 ± 2,7 dias.

DISCUSSÃO

A circulação extracorpórea introduzida por John Gibbon Jr., em 1953, é imprescindível para realização de muitas cirurgias cardíacas [14]. Seu desenvolvimento tecnológico proporcionou benefícios significativos com menores taxas de complicações. Porém, a CEC desencadeia importante reação inflamatória sistêmica com acúmulo de fluído intersticial, leucocitose e disfunção orgânica [15]. Hemoglobina livre no plasma, elastase, endotelina, radicais livres incluindo superóxidos, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxilas são gerados durante a CEC. Todas estas substâncias agridem as membranas das células tubulares renais. Além disso, variáveis intrínsecas da circulação extracorpórea como a hipotermia, o pH intraoperatório, tubos e drenos, hipotensão, fluxo arterial não pulsátil e a hemodiluição são fatores de risco para LRA em cirurgia cardiovascular[16].

Com o aumento do conhecimento que o clearance estimado da creatinina tem seu valor limitado para detecção de LRA, novas pesquisas têm desenvolvido formas de estimar o ritmo de filtração glomerular, como através da dosagem da cistatina C sérica, um método rápido e preciso que pode ser realizado de rotina.

Numa meta-análise de 2002, Dhannidharka et al. [17] publicaram que a cistatina C é superior a creatinina sérica como marcador de função renal. Já em 2007, Zahran et al [18] realizaram uma revisão de literatura com 43 estudos de transplantes renais e de pacientes com doença renal primária e encontraram grande número de pesquisas a favor da cistatina C para estimar a TFG, mas que ainda muitos estudos mostraram que não existe uma superioridade da cistatina C em relação à creatinina. Porém, existem poucos estudos de cistatina C como marcador de função renal em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Analisando nossos resultados, houve uma correlação moderada entre a Cistatina C e creatinina nos momentos estudados (Figuras 1, 2 e 3). A dosagem de creatinina sérica e a TFG (calculada a partir da mesma creatinina pelas fórmulas de Cockcroft-Gault e MDRD) não mostraram diferença estatisticamente significativa nos momentos avaliados. Em contrapartida, após a agressão renal pelo procedimento e pela CEC, houve um aumento do valor médio da cistatina C no 1º e 5º pós-operatório (PO), sendo que no 5º PO com diferença estatisticamente significativa em relação à coleta pré-operatória ($p = 0,01$). O efeito também foi observado pela diminuição da TFG, pois caiu de $105,2 \pm 41,0$ ml/min no pré-operatório para $89,5 \pm 31,5$ ml/min no 5º PO ($p = 0,012$). Infelizmente não foi possível correlacionar essas alterações com a evolução clínica dos pacientes, porque nesta amostra os pacientes apresentaram baixas complicações e o tempo de internação hospitalar foi relativamente pequeno e variou muito pouco.

Apesar do aumento médio de Cistatina C ter sido de 13% e a redução da TFG-Cis em torno de 15%, menor que os critérios utilizados para diagnóstico de lesão renal aguda (> 50%), o estudo mostra que a cistatina C e a TFG-Cis apresentaram uma maior alteração que a creatinina e a TFG estimada pela creatinina nos momentos estudados.

Momeni et al. [19] realizaram, recentemente, um estudo onde procuraram comparar cistatina C e creatinina durante a CEC e nas primeiras 72 horas de pós-operatório em pacientes submetidos à CRM. Durante o período observado não houve aumento significativo de cistatina C e de creatinina. Os valores dos clearance dessas duas substâncias também não mostraram diferença estatística.

Nossos resultados foram diferentes do estudo de Momeni. Provavelmente porque o tempo de observação deste autor foi menor, apenas nas primeiras 72 horas de pós-operatório. Neste período, os pacientes encontram-se ainda sob o efeito de considerável

hemodiluição e com isso a elevação dos níveis séricos de cistatina C não é suficiente para tornar-se expressiva, pois a cistatina C encontra-se também hemodiluída. Uma evidência da hemodiluição no PO foi a queda da concentração sérica de albumina, uma proteína de alto peso molecular. No estudo de Momeni o valor médio de proteínas séricas passou de 7,1 ± 0,33 g/dl (pré-operatório) para 4,1 ± 0,49 g/dl (PO) e no nosso estudo foi de 3,5 ± 0,6 g/dl para 2,5 ± 0,3 g/dl (p = 0,000).

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC apresentam-se hemodiluídos no pós-operatório [20]. Muitos fármacos anestésicos (especialmente agentes voláteis) causam vasodilatação periférica e, para manter os níveis pressóricos, são administrados vasoconstritores e soluções cristalóides. A queda da volemia pela perda de sangue no campo cirúrgico é mantida pela infusão de hemoderivados e também de cristalóides. O volume inicial que preenche o circuito da CEC também hemodilui o paciente [21,22]. A cirurgia leva ao aumento de hormônios catabólicos e de citocinas, onde o efeito principal é o aumento da secreção do hormônio antidiurético e de aldosterona causando uma diminuição da excreção de água [23,24].

Os marcadores de função renal também sofrem interferência da hemodiluição e tornam-se subestimados. Lassnigg et al. [25], em artigo publicado em 2008, realizou um trabalho multicêntrico com 3.123 pacientes onde observou que o mínimo aumento da creatinina sérica em 48 horas de pós-operatório está associado com elevação da mortalidade, propondo até uma revisão dos conceitos de LRA no pós-operatório desse grupo de pacientes.

Utilizamos então a albumina como relação para as dosagens séricas de cistatina C e creatinina, para minimizar o efeito da hemodiluição. Desse modo, os resultados das dosagens realizadas no sangue foram também apresentados pelas razões

cistatinaC/albumina (Cist / Alb) e creatinina/albumina (CrS / Alb). Com isso pudemos observar um aumento estatisticamente significante (p = 0,000) dos valores médios de cistatina e creatinina no primeiro e quinto PO. Esse achado seria mais um indício da superioridade da cistatina C sobre a creatinina, pois seu aumento suplanta a hemodiluição e apenas a cistatina C mostra-se significativa estatisticamente quando comparado isoladamente os valores médios dos marcadores no pós-operatório.

Dentro das limitações do nosso trabalho, sabemos que há a necessidade de mais estudos multicêntricos e com amostragem maior para obtermos mais informações a respeito dos marcadores de função renal. Com o presente estudo, esperamos também oferecer subsídios para enriquecer as pesquisas e a literatura sobre a cistatina C, substância utilizada em outras situações onde a alteração da função renal se faz presente.

CONCLUSÃO

A hemodiluição, apresentada no período inicial de pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia com CEC, faz com que os marcadores séricos da função renal possam estar subestimados, ou seja, também hemodiluídos.

A creatinina sérica, um método amplamente utilizado, bem como a TFG calculada pela fórmula CG e MDRD (através da creatinina) não demonstram alterações significativas da função renal no primeiro e quinto pós-operatório.

A cistatina C e a TFG-Cis apresentaram mudanças significativas no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC quando comparadas a creatinina e a respectiva TFG estimada pelas fórmulas de Cockcroft-Gault e MDRD.

REFERÊNCIAS

1. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. Am J Med. 1998;104:343-8.2.
2. Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, Vural KM, Dermibag AE, Boran M et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. Perfusion. 2005;20:317-22.
3. Stallwood M, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 2004;77:968-72.
4. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:19-32.
5. Mahon P, Shorten G. Perioperative acute renal failure. Curr Opin Anesthesiol. 2004;19(3): 332-38.
6. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. J Clin Invest. 2004;114: 5-14.
7. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld ABJ. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. Shock. 2006; 26(3):245-53.
8. Filler G, Bökenkamp A, Hoffmann W et al. Cystatin C as marker of GFR - history, indications, and future research. Clin Biochem, 2005,38:1-8.
9. Laterza O, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem 2002;48:699-707.
10. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.

11. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. Am J Kidney Dis. 2004;44:84-93.
12. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/L. Scand J Clin Lab Invest. 2004;64(1):25-30.
13. Hoek FJ, Frits AW. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant. 2003;18: 2024-2031.
14. Gibbon Jr. JH. Development of the artificial heart and lung extracorporeal blood circuit. JAMA. 1968;206:1983-86.
15. Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: na update. Perfusion. 2001;16:353-60.
16. 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.
17. Dharnidharka VR, Knon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2002;40:221-26.
18. Zahran A, El-Russein A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. Am J Nephrol. 2007;27(2):197-205.
19. Momeni M, Baele P, Jacquet L, Mourad M, Waterloos H, Wallemacq P. Cystatin C in cardiac surgery. Acta Anaesth Bel. 2007;58:107-112.

20. Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M, Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg. 2003;76:784 -92.
21. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125:1438-50.
22. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, Du Bois WJ, Sason C et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. Circulation. 1997;96:194-9.
23. Karkouti K, Beattie WS, Wijeysundera DN, Chan C, Dattilo M, Djaiani G et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129:391-400.
24. Hall TS. The pathophysiology of cardiopulmonary bypass: the risks and benefits of hemodilution. Chest. 1995;107:1125-33.
25. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: Do we have to revise current definitions of acute renal failure? Crit Care Med. 2008;36:1129-37.

Anexos

unesp
Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

Ética Comitê de Ética em Pesquisa

Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997

Botucatu, 06 de novembro de 2.006 *OF.522/2006-CEP*

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Antonio Sérgio Martins
Departamento de Cirurgia e Ortopedia
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Martins,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP informo que o Projeto de Pesquisa "Utilização da cistatina C como marcador de insuficiência renal em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extra-corpórea. Comparação com o gold Standard creatinina sérica" a ser conduzido por Marcello Laneza Felício, orientado por Vossa Senhoria, com a participação do Prof. Dr. Pedro Tadeu Galvão Vianna, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 06 de novembro de 2.006.

*Situação do Projeto: **APROVADO:***

- ***Ao término deste projeto, apresentar ao CEP Relatório Final de Atividades.***

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

Fls. .....
Proc. .....
Rub. .....

JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA

Declaramos que o Projeto de Pesquisa ***"Utilização da cistatina C como marcador de insuficiência renal em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extra-corpórea. Comparação com o gold standard creatinina sérica",*** *aprovado pelo CEP em 06 de Novembro de 2006, teve seu título alterado para* ***"Cistatina C e Taxa de Filtração Glomerular em Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea",*** *sem nenhuma alteração no seu conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.*

A presente alteração foi efetuada somente para adequação do título da Tese de Doutorado.

Botucatu, 19 de Agosto de 2010.

Nome/Assinatura do(a) aluno(a) .....

Marcello Laneza Felicio

Nome/Assinatura do(a) orientador (a) .....

Prof. Dr. Antonio Sergio Martins

Programa de Pós Graduação em ***Bases Gerais da Cirurgia***

OBS.: Preencher formulário em 2 vias e protocolar no respectivo CEP

14:58 19/08/2010 000000 COMITE DE ETICA EM PESQUISA FMB - UNESP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Senhor(a) está sendo convidado a participar do estudo **"Avaliação da Cistatina C como marcador de insuficiência renal em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com Circulação Extra-Corpórea. Comparação com o *gold standard* creatinina sérica"** que tem como objetivo de identificar possíveis alterações da função dos rins em pacientes que realizam cirurgia do coração.

Este estudo será feito com a dosagem de uma substância presente no sangue chamada Cistatina C. O exame será realizado juntamente com os outros exames de sangue colhidos de rotina para esse tipo de cirurgia.

Trata-se de um método seguro de avaliação, sem oferecer aumento de risco à sua saúde, tanto antes como após a cirurgia. Você poderá se desligar do estudo em qualquer etapa da pesquisa, não interferindo em seu atendimento. Será mantido sigilo sobre a sua participação.

O presente estudo não lhe trará benefícios imediatos, porém poderá trazer muita ajuda às futuras pessoas que necessitarem passar por uma cirurgia do coração. Nossa pesquisa poderá trazer melhores informações sobre o funcionamento dos rins de pacientes que passarem por esse tipo de tratamento. Caso aceite participar deste estudo, você receberá um telefone de contato dos pesquisadores caso tenha qualquer dúvida ou necessite ser atendido.

Após a aprovação deste projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), este documento será elaborado em duas vias. Você ficará com uma cópia e outra com o pesquisador.

Eu, Marcello Laneza Felicio, médico, declaro que forneci todas as informações referentes ao estudo.

Eu,_____,
estou esclarecido sobre os propósitos deste estudo e concordo voluntariamente em participar.

Botucatu, _____de _____de 20_____.

_____ _____

(paciente ou responsável) (médico responsável pelo projeto)

Marcello Laneza Felício, Antonio Sergio Martins; Rubião Júnior - Botucatu - SP, Telefone: (14) 3811-6230, email: felicio@fmb.unesp.br.

THE JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SURGERY

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Cardiovascular Surgery publishes scientific papers on cardiac, thoracic and vascular surgery. Manuscripts may be submitted in the form of editorials, original articles, review articles, case reports, therapeutical notes, special articles and letters to the Editor.

Manuscripts are expected to comply with the instructions to authors which conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org). Articles not conforming to international standards will not be considered for acceptance. Papers should be submitted directly to the online Editorial Office at the Edizioni Minerva Medica website: www.minervamedica.it

Submission of the manuscript means that the paper is original and has not yet been totally or partially published and, if accepted, will not be published elsewhere either wholly or in part. All illustrations should be original. Illustrations taken from other publications must be accompanied by the publisher's permission. The Authors agree to transfer the ownership of copyright to The Journal of Cardiovascular Surgery in the event the manuscript is published. The journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration and states that all reported research concerning human beings should be conducted in accordance with such principles. The journal also adheres to the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals recommended by the WHO and requires that all research on animals be conducted in accordance with these principles. The Authors, if necessary, must indicate that the study

has been approved by the ethics committee and that patients have given their informed consent. Authors must also indicate whether they have any financial agreement with any organization that were involved in the research by filling the relevant form. Papers must be accompanied by the following authors' statement relative to copyright, ethics and conflicts of interest, signed by all authors: "The undersigned authors transfer the ownership of copyright to The Journal of Cardiovascular Surgery should their work be published in this journal. They state that the article is original, has not been submitted for publication in other journals and has not yet been published either wholly or in part. They state that they are responsible for the research that they have designed and carried out; that they have participated in drafting and revising the manuscript submitted, whose contents they approve. In the case of studies carried out on human beings, the authors confirm that the study was approved by the ethics committee and that the patients gave their informed consent. They also state that the research reported in the paper was undertaken in compliance with the Helsinki Declaration and the International Principles governing research on animals. They agree to inform Edizioni Minerva Medica of any conflict of interest that might arise, particularly any financial agreements they may have with pharmaceutical or biomedical firms whose products are pertinent to the subject matter dealt with in the manuscript. "

The authors implicitly agree to their paper being peer-reviewed. All manuscripts will be reviewed by Editorial Board members who reserve the right to reject the manuscript without entering the review process in the case that the topic, the format or ethical aspects are inappropriate. Once accepted, all manuscripts are subjected to copy editing. If modifications to the manuscript are requested, the corrected version should be sent to the online Editorial Office with the modified parts underlined and highlighted.

The revised version should be accompanied by a letter with point-by-point responses to the reviewers' comments.

Correction of proofs should be limited to a simple check of the printing; any changes to the text will be charged to the authors. Corrected proofs must be sent back within 3 working days to the online Editorial Office of The Journal of Cardiovascular Surgery. In case of delay, the editorial staff of the journal may correct the proofs on the basis of the original manuscript. Forms for ordering reprints are sent together with the proofs.

For further information about publication terms please contact the Editorial Office of The Journal of Cardiovascular Surgery, Edizioni Minerva Medica, Corso Bramante 83-85, 10126 Torino, Italy – Phone +39-011-678282 – Fax +39-011-674502 – email: journals.dept@minervamedica.it.

ARTICLE TYPES

Instructions for the most frequent types of articles submitted to the journal.

Editorials

Commissioned by the Editor in Chief or the Managing Editor, editorials deal with a subject of topical interest about which the author expresses his/her personal opinion. No more than 1000 words (3 typed, double-spaced pages) and up to 15 references will be accepted.

Original Articles

These should be original contributions to the subject. The text should be 3000-5500 words (8 to 16 typed, double-spaced pages) not including references, tables, figures. No more than 50 references will be accepted. The article must be subdivided

into the following sections: introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions. In the introduction the aim of the study should be clearly summed up. The materials and methods section should describe in a logical sequence how the study was designed and carried out, how the data were analyzed (what hypothesis was tested, what type of study was carried out, how randomization was done, how the subjects were recruited and chosen, provide accurate details of the main features of treatment, of the materials used, of drug dosages, of unusual equipments, of the statistical method ...). In the results section the answers to the questions posed in the introduction should be given. The results should be reported fully, clearly and concisely supported, if necessary, by figures, graphs and tables. The discussion section should sum up the main results, critically analyze the methods used, compare the results obtained with other published data and discuss the implications of the results. The conclusions should briefly sum up the significance of the study and its future implications.

Review Articles

Generally commissioned by the Editor in Chief or the Managing Editor, review articles should discuss a topic of current interest, outline current knowledge of the subject, analyze different opinions regarding the problem discussed, be up-to-date on the latest data in the literature. The text should be 6000-12000 words (17 to 34 typed, double-spaced pages) not including references, tables, figures. No more than 100 references will be accepted.

Case Reports

These give a description of particularly interesting cases. The text should be 2000-3000 words (6 to 8 typed, double-spaced pages) not including references, tables,

figures. No more than 30 references will be accepted. The article must be subdivided into the following sections: introduction, case report or clinical series, discussion, conclusions.

Therapeutical Notes

These are intended for the presentation and assessment of new medical and surgical treatments. The text should be 3000-5500 words (8 to 16 typed, double-spaced pages) not including references, tables, figures. No more than 30 references will be accepted. The article must be subdivided into the following sections: introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions.

Special Articles

These are articles on the history of medicine, health care delivery, ethics, economic policy and law concerning cardiovascular and thoracic surgery. The text should be 3000-7000 words (8 to 20 typed, double-spaced pages) not including references, tables, figures. No more than 50 references will be accepted.

Letters to the Editor

These may refer to articles already published in the journal or to a subject of topical interest that the authors wish to present to readers in a concise form. The text should be 500-1000 words (1 to 3 typed, double-spaced pages) not including references, tables, figures. No more than 5 references will be accepted.

Guidelines

These are documents drawn up by special committees or authoritative sources.

The number of figures and tables should be appropriate for the type and length of the paper.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Text File

Manuscripts must be drafted according to the template for each type of paper (editorial, original article, review, case report, therapeutical note, special article, letter to the Editor).

The paper should be type written double spaced with margins of at least 2.5 cm on 212·297 mm format sheets (ISOA4). The formats accepted are Word and RTF. The text file must contain title, authors' details, notes, abstract, key words, text, references and titles of tables and figures. Tables and figures should be submitted as separate files.

Title and Authors' Details

• Short title, with no abbreviations.

• First name and surname of the authors.

• Affiliation (section, department and institution) of each author.

Notes

• Dates of any congress where the paper has already been presented.

• Mention of any funding or research contracts or conflict of interest.

• Acknowledgements.

• Name, address, e-mail of the corresponding author.

Abstract and Key Words

Articles should include an abstract of between 200 and 250 words. For original articles and therapeutical notes, the abstract should be structured as follows: aim (aim of the study), methods (experimental design, patients and interventions), results (what was found), conclusion (meaning of the study). Key words should refer to the terms from Medical Subject Headings (MeSH) of MEDLINE/PubMed. No abstracts are required for editorials or letters to the Editor.

Text

Identify methodologies, equipment (give name and address of manufacturer in brackets) and procedures in sufficient detail to allow other researchers to reproduce results. Specify well-known methods including statistical procedures; mention and provide a brief description of published methods which are not yet well known; describe new or modified methods at length; justify their use and evaluate their limits. For each drug generic name, dosage and administration routes should be given. Brand names for drugs should be given in brackets. Units of measurement, symbols and abbreviations must conform to international standards. Measurements of length, height, weight and volume should be given in metric units (meter, kilogram, liter) or their decimal multiples. Temperatures must be expressed in degrees Celsius. Blood pressure must be expressed in millimeters of mercury. All clinical chemistry measurements should be expressed in metric units using the International System of Units (SI). The use of unusual symbols or abbreviations is strongly discouraged. The first time an abbreviation appears in the text, it should be preceded by the words for which it stands.

References

It is expected that all cited references will have been read by the authors. The references must contain only the authors cited in the text, be numbered in Arabic numerals and consecutively as they are cited. Bibliographical entries in the text should be quoted using superscripted Arabic numerals. References must be set out in the standard format approved by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

JOURNALS

Each entry must specify the author's surname and initials (list all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list only the first six and then "et al."), the article's original title, the name of the Journal (according to the abbreviations used by MEDLINE/PubMed), the year of publication, the volume number and the number of the first and last pages. When citing references, please follow the rules for international standard punctuation carefully.

Examples:

- Standard article.

Sutherland DE, Simmons RL, Howard RJ. Intracapsular technique of transplant nephrectomy. Surg Gynecol Obstet 1978;146:951-2.

- Organization as author

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Int Med 1988;108:258-65.

- Issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

BOOKS AND MONOGRAPHS

For occasional publications, the names of authors, title, edition, place, publisher and year of publication must be given.

Examples:

- Books by one or more authors

Rossi G. Manual of Otorhinolaryngology. Turin: Edizioni Minerva Medica; 1987.

- Chapter from book

De Meester TR. Gastroesophageal reflux disease. In: Moody FG, Carey LC, Scott Jones R, Ketly KA, Nahrwold DL, Skinner DB, editors. Surgical treatment of digestive diseases. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1986. p. 132-58.

- Congress proceedings

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

ELECTRONIC MATERIAL

- Standard journal article on the Internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf

- Standard citation to a book on CD-ROM or DVD

Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Version 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; ©2000. 1 CD-ROM: sound, color, 4 3/4 in.

- Standard citation to a homepage AMA: helping doctors help patients [Internet]. Chicago: American Medical Association; ©1995-2007 [cited 2007 Feb 22]. Available from: http://www.ama-assn.org/.

Footnotes and endnotes of Word must not be used in the preparation of references.

References first cited in a table or figure legend should be numbered so that they will be in sequence with references cited in the text taking into consideration the point where the table or figure is first mentioned. Therefore, those references should not be listed at the end of the reference section but consecutively as they are cited.

Titles of Tables and Figures

Titles of tables and figures should be included both in the text file and in the file of tables and figures.

File of tables

Each table should be submitted as a separate file. Formats accepted are Word and RTF. Each table must be typed correctly and prepared graphically in keeping with the page layout of the journal, numbered in Roman numerals and accompanied by the relevant title. Notes should be inserted at the foot of the table and not in the title. Tables should be referenced in the text sequentially.

File of figures

Each figure should be submitted as a separate file. Formats accepted: JPEG set at 300 dpi resolution preferred; other formats accepted are TIFF, PNG, PDF (high quality) and Word (for graphs). Figures should be numbered in Arabic numerals and accompanied by the relevant title. Figures should be referenced in the text sequentially.

Reproductions should be limited to the part that is essential to the paper. Histological photographs should always be accompanied by the magnification ratio and the staining method.

If figures are in color, it should always be specified whether color or black and white reproduction is required. The cost of color figures will be charged to the Authors. Optimal dimensions for publication of figures in the journal are:

• 8.6 cm (base) • 4.8 cm (height)

• 8.6 cm (base) • 9 cm (height)

• 17.6 cm (base) • 9 cm (height)

• 17.6 cm (base) • 18.5 cm (height): 1 page.

REVISTA BRASILEIRA DE CIRURGIA CARDIOVASCULAR

BRASILIAN JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SURGERY

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Informações aos Autores

Os trabalhos enviados para publicação na Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular – Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery – devem versar sobre temas relacionados à cirurgia cardiovascular e áreas afins. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor, Editores Associados, Membros do Conselho Editorial e Revisores Convidados e envolvem as seções de Artigos Originais, Editoriais, Revisões, Atualizações, Relatos de Casos, "Como Eu Faço", Comunicações Breves, Notas Prévias, Correlação Clínica Cirúrgica, Trabalho Experimental, Multimídia e Cartas ao Editor. A aceitação será feita baseada na originalidade, significância e contribuição científica.

Os manuscritos devem ser obrigatoriamente, submetidos eletronicamente no site www.rbccv.org.br. Caso os autores ainda não tenham se cadastrado, é necessário fazê-lo antes de submeter o trabalho, seguindo as orientações que constam do site. Os textos devem ser editados em Word e as figuras, fotos, tabelas e ilustrações devem estar em arquivos separados. Figuras devem ter extensão jpeg e resolução mínima de 300dpi.

A Transferência de Declaração de Direitos Autorais, que ficará disponível ao autor durante o processo de submissão, deve ser obrigatoriamente enviada por fax (17-2136-7045) ou correio.

Para artigos com **Publicação Duplicada**, ver tópico específico.

Quando o artigo for aprovado, o autor será comunicado pelo e-mail cadastrado no site e deve encaminhar um resumo de até 60 palavras, em português e inglês, do

artigo. Eles serão inseridos no mailing eletrônico enviado a todos os sócios quando a RBCCV/BJCVS estiver disponível on-line.

Norma. A Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular – Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery adota as Normas de Vancouver - Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, organizadas pelo International Committee of Medical Journal Editors – "Vancouver Group" (www.icmje.org).

Avaliação pelos pares (peer review). Todos os trabalhos enviados à Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular serão submetidos à avaliação dos pares (peer review) por pelo menos três revisores selecionados entre os Editores Associados e os membros do Conselho Editorial. Os revisores responderão a um questionário no qual farão a classificação do manuscrito, sua apreciação rigorosa em todos os itens que devem compor um trabalho científico, dando uma nota para cada um dos itens do questionário. Ao final farão comentários gerais sobre o trabalho e informarão se o mesmo deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado definitivamente. De posse destes dados, o Editor tomará a decisão. Em caso de discrepâncias entre os avaliadores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento. Quando forem sugeridas modificações, as mesmas serão encaminhadas ao autor principal e em seguida aos revisores para estes verificarem se as exigências foram satisfeitas. Após a editoração os manuscritos serão enviados ao autor para que este verifique se não há erros.

Todo o processo será realizado por via eletrônica e em cada fase serão exigidos prazos rigorosos de execução. Em caso de atraso, um novo avaliador será escolhido, o mesmo acontecendo se algum deles se recusar a analisar o trabalho.

Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste da relação os Editores Associados e Conselho Editorial para fazer a avaliação.

Idioma. Os artigos devem ser redigidos em português (com a ortografia vigente) e em inglês. Para os trabalhos que não possuírem versão em inglês ou que esta seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução com ônus para o(s) autor(es). A versão em inglês será publicada na íntegra no site da Scielo (www.scielo.br) e no da revista (www.rbccv.org.br) permanecendo "online" à disposição da comunidade internacional, com links específicos no site da nossa sociedade, aqui no Brasil e no nosso site, que está hospedado na CTSNET (www.ctsnet.org) nos Estados Unidos da América do Norte.

Pesquisa com seres humanos e animais. Os autores precisam citar no item Método que a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua Instituição, em consoante à Declaração de Helsinki – ver endereço eletrônico http://www.ufrgs.br/bioetica/helsin5.htm. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1996) e os Princípios éticos na experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados (www.cobea.org.br/etica.htm).

Informações Gerais

Os artigos devem ser redigidos em processador de textos Word 97 ou superior (A 4); corpo 12; espaço 1,5; fonte Times News Roman (no caso de símbolos

matemáticos, é necessário o uso da fonte "Symbol"); paginados e conter, sucessivamente:

Versão em português. a) título em português e inglês; b) nome completo dos autores; Instituição ou Serviço onde foi realizado o trabalho c) Resumo em português e inglês (máximo de 250 palavras, cada. Cem, cada, nos Relatos de Caso e "Como eu Faço"); d) Introdução; e) Método; f) Resultados; g) Discussão; h) Agradecimentos; i) Referências; j) Legendas das ilustrações k) Tabelas.

Seções do Manuscrito

Primeira página. Deve conter o título do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, o nome completo dos autores e o nome e endereço da instituição onde o trabalho foi elaborado. A seguir o nome do autor correspondente, juntamente com o endereço, telefone, fax e e-mail. Se o trabalho foi apresentado em congresso, deve ser mencionado o nome do congresso, local e data da apresentação. Deve ser incluída a contagem de palavras. A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, abstract, texto, referências e legenda de figuras.

Segunda Página - Resumo e Abstract. O resumo deve ser estruturado em quatro seções: Objetivo, Método, Resultados e Conclusão(ões). Devem ser evitadas abreviações. O número máximo de palavras deve seguir as recomendações da tabela. Nos Relatos de Casos e Como-eu-Faço, o resumo deve ser não-estruturado (informativo ou livre). O mesmo vale para o abstract. Correlações clínico-cirúrgicas e Multimídia não precisam de resumo e abstract.

Também devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para os Keywords (descriptors). Os descritores têm de ser consultados nos endereços eletrônicos: http://decs.bvs.br/, que contém termos em

português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês, ou nos respectivos links no site da revista.

Texto. Artigos Originais devem ser divididos em Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusão. Relatos de Caso em Introdução, Relato do Caso e Discussão. Correlações clínico-cirúrgicas em Dados Clínicos, Eletrocardiograma, Radiograma, Ecocardiograma, Diagnóstico e Operação. Multimídia em Caracterização do Paciente e Descrição da Técnica Empregada. Artigos de Revisão e Atualização, a critério do autor. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, entre colchetes. Se forem citadas mais de duas referências em seqüência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: [6-9]). Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: [6,7,9]).As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.

Agradecimentos. Devem vir após o texto.

Referências. De acordo com as Normas de Vancouver, as referências devem ser numeradas seqüencialmente conforme aparição no texto. As referências não podem ter o parágrafo justificado, e sim alinhado à esquerda. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado. Citar todos os autores da obra se forem seis ou menos ou apenas os seis primeiros seguidos de et al. se forem mais de seis. As abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/ MEDLINE. Exemplos:

Artigo de Revista

1. Dallan LAO, Gowdak LH, Lisboa LAF, Schettert I, Krieger JE, Cesar LAM, et al. Terapia celular associada à revascularização transmiocárdica a laser como proposta no tratamento da angina refratária. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2008;23(1):46-52.

Instituição como Autor

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;116:41-2.

Sem indicação de autoria

Cancer in South Africa. [editorial]. S Af Med j 1994;84-15.

Capítulo de Livro

1. Mylek WY. Endothelium and its properties. In: Clark BL Jr, editor. New frontiers in surgery. New York: McGraw-Hill; 1998. p.55-64.

Livro

1. Nunes EJ, Gomes SC. Cirurgia das cardiopatias congênitas. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 1961. p.701.

Tese

1. Brasil LA. Uso da metilprednisolona como inibidor da resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea [Tese de doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1999. 122p. A EPM virou Universidade em 20 de dezembro 1994, de lá para cá se faz necessário colocar Unifesp e EPM.

Eventos

Silva JH. Preparo intestinal transoperatório. In: 45° Congresso Brasileiro de Atualização em Coloproctologia; 1995; São Paulo. Anais. São Paulo: Sociedade Brasileira de Coloproctologia; 1995. p.27-9.

Material eletrônico

Artigo de revista

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Available from: URL: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

Livros

Tichenor WS. Sinusitis: treatment plan that works for asthma and allergies too [monograph online]. New York: Health On the Net Foundation; 1996. [cited 1999 May 27]. Available from: URL: http://www.sinuses.com

Capítulo de livro

Tichenor WS. Persistent sinusitis after surgery. In: Tichenor WS. Sinusitis: treatment plan that works for asthma and allergies too [monograph online]. New York: Health On the Net Foundation; 1996. [cited 1999 May 27]. Available from: URL: http://www.sinuses.com/postsurg.htm

Tese

Lourenço LG. Relação entre a contagem de microdensidade vasal tumoral e o prognóstico do adenocarcinoma gástrico operado [tese online]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999. [citado 1999 Jun 10]. Disponível em: URL:http://www.epm.br/cirurgia/gastro/laercio

Eventos

Barata RB. Epidemiologia no século XXI: perspectivas para o Brasil. In: 4° Congresso Brasileiro de Epidemiologia [online].; 1998 Ago 1-5; Rio de Janeiro. Anais eletrônicos. Rio de Janeiro: ABRASCO; 1998. [citado 1999 Jan 17]. Disponível em :URL:http://www.abrasco.com.br/epirio98

Legendas das Figuras. Devem ser formatadas em espaço duplo, em páginas numeradas e separadas, ordenadas após as Referências, uma página para cada legenda. As abreviações usadas nas figuras devem ser explicitadas nas legendas.

Tabelas e Figuras. Devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto, conter um título e estar em páginas separadas. As tabelas não devem conter dados redundantes já citados no texto. Devem ser abertas nos lados e com fundo totalmente branco. Abreviações usadas nas tabelas devem ser explicadas na legenda em ordem alfabética (veja exemplo abaixo).

As tabelas e figuras somente serão publicadas em cores se o autor concordar em arcar com os custos de impressão das páginas coloridas.

Os manuscritos passam a ser propriedade da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular – Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery – não podendo ser reproduzidos sem consentimento por escrito do Editor. Os trabalhos aprovados e publicados na RBCCV não serão devolvidos aos autores. Aqueles não aprovados serão sistematicamente devolvidos.

Para a reprodução de qualquer material já previamente publicado ou disponível na mídia eletrônica (incluindo tabelas, ilustrações ou fotografias), deve ser anexada carta com permissão por escrito do Editor ou do detentor do copyright.

Artigos Duplicados. A convenção de Vancouver estabelece que artigos duplicados, no mesmo ou outro idioma, especialmente em países diferentes, podem ser justificáveis e mesmo benéficos. Assim, artigos publicados por autores brasileiros em revistas científicas de outros países poderão ser aceitos, se o editor considerar a relevância e a necessidade. Em nota de rodapé na primeira página da segunda versão deverá informar aos leitores, pesquisadores que o artigo foi publicado integralmente ou

em parte e apresentar a referência da primeira publicação. A nota deve conter “Este artigo está baseado em estudo previamente publicado em (título da revista com referência completa)”.

Limites por tipo de artigo. Visando racionalizar o espaço da revista e permitir maior número de artigos por edição, devem ser observados os critérios abaixo delineados por tipo de publicação. A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras. Os títulos têm limite de 100 caracteres (contando-se os espaços) para Artigos Originais, Artigos de Revisão e Atualização e Trabalho Experimental e de 80 caracteres (contando-se os espaços) para as demais categorias.

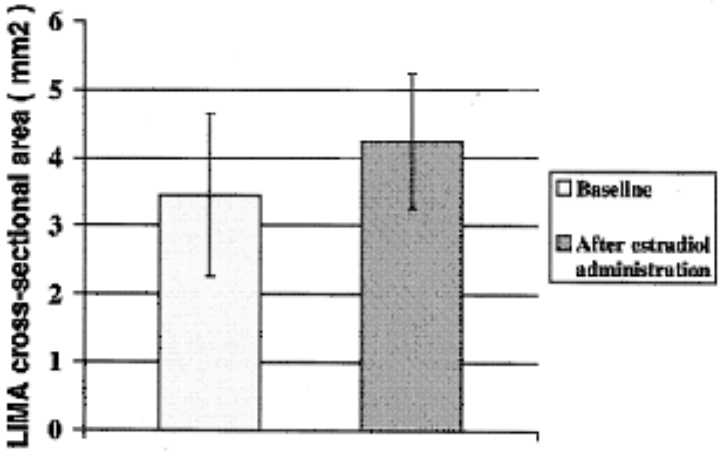
	Nº máximo de autores	Resumo - Nº máximo de palavras	Nº máximo de palavras	Nº máximo de referências	Nº máximo de tabelas + figuras
Artigo Original	8	250	5.000	25	8
Editorial	4	---	1.000	10	2
Artigo de Revisão/ Atualização	8	---	6.500	75	8
Relato de Caso	4	100	1.500	6	2
“Como eu Faço”	4	100	1.500	6	4
Comunicação Breve/Nota Prévia	8		1.500	6	2
Carta ao Editor	4		400	6	1
Trabalho Experimental	6	250	5.000	25	8
Correlação Clínico-Cirúrgica	4		800	10	2
Multimídia	4		800	10	1

Exemplo de tabela

Table 1. Lung Cancer Invading the Airway: Site of the Tumor and Number of Treatments

	Patients	Treatments
Trachea	36 (13%)	43
Carina	28 (10%)	38
Main bronchi	154 (56%)	195
Bronchus intermedius	29 (11%)	38
Distal airway	26 (10%)	37
Total	273	351

Exemplo de figura



Histogram showing effects of transdermal 17β-estradiol on left internal mammary artery (*LIMA*) graft cross-sectional area. It increased by 30% (3.45 ± 1. 2 mm^2 versus 4.24 ± 1 mm^2; p = 0.039).

Verifique antes de enviar o trabalho

- Carta de submissão indicando a categoria do manuscrito.

- Declaração do autor e co-autores de que concordam com o conteúdo do manuscrito.

- Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética da Instituição, com o número do processo.

- Manuscrito redigido em processador de texto Word 97 ou superior (formatado para A 4); corpo 12; espaço 1,5; fonte Time New Roman; paginado; símbolos matemáticos e caracteres gregos utilizando a fonte Symbol.

- Manuscrito dentro dos limites adotados pela RBCCV para a sua categoria

AUXÍLIO PESQUISA

- **FUNDUNESP:** Processo nº 01221/2006-DFP

- **FAPESP:** Processo nº 2007/54777-5

Características Gerais dos Pacientes

N	IDADE	SEXO	RAÇA	PESO (kg)	ALTURA (m)	HAS	DM	DLP	TABAG
1	60	M	B	95	1,87	SIM	SIM	SIM	SIM
2	51	M	B	69,2	1,63	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
3	64	M	B	65	1,74	SIM	NÃO	SIM	SIM
4	72	M	B	64	1,61	SIM	NÃO	SIM	SIM
5	73	M	B	75	1,73	SIM	SIM	SIM	NÃO
6	64	M	B	55	1,7	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7	70	M	N	90,8	1,64	SIM	NÃO	SIM	SIM
8	71	M	B	75	1,7	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
9	74	M	N	80	1,72	SIM	NÃO	SIM	SIM
10	74	M	B	83,65	1,78	SIM	NÃO	SIM	SIM
11	62	F	B	75	1,6	SIM	SIM	SIM	NÃO
12	62	M	B	87	1,75	SIM	NÃO	SIM	NÃO
13	79	M	B	60	1,7	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
14	38	M	B	53	1,52	SIM	SIM	SIM	NÃO
15	70	F	B	77	1,56	SIM	SIM	SIM	NÃO
16	60	M	B	93	1,8	SIM	NÃO	SIM	SIM
17	51	F	N	53	1,58	SIM	NÃO	SIM	SIM
18	63	F	B	70,5	1,5	SIM	SIM	SIM	SIM
19	64	M	B	90	1,75	SIM	SIM	NÃO	NÃO
20	58	F	B	78	1,6	SIM	SIM	SIM	NÃO
21	59	F	B	56,8	1,6	SIM	NÃO	SIM	SIM
22	45	F	B	73	1,63	SIM	NÃO	SIM	SIM
23	46	M	B	78	1,78	NÃO	NÃO	SIM	SIM
24	71	F	B	60	1,6	SIM	SIM	SIM	SIM
25	81	F	B	60	1,55	SIM	NÃO	SIM	NÃO
26	65	M	B	69,5	1,68	SIM	NÃO	NÃO	SIM
27	75	F	B	56	1,6	SIM	NÃO	NÃO	SIM
28	73	F	B	73,3	1,6	SIM	SIM	SIM	NÃO
29	59	F	B	55	1,65	SIM	SIM	NÃO	NÃO
30	56	M	B	75	1,7	SIM	SIM	SIM	SIM
31	51	M	B	70	1,72	SIM	NÃO	NÃO	SIM
32	57	M	B	77,35	1,65	SIM	NÃO	SIM	SIM
33	65	M	B	79	1,65	NÃO	SIM	SIM	SIM
34	73	M	B	57	1,7	SIM	NÃO	NÃO	SIM
35	56	F	B	59,6	1,6	SIM	NÃO	NÃO	SIM
36	72	F	B	72,7	1,5	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
37	64	M	B	67	1,62	SIM	NÃO	SIM	SIM
38	74	F	B	67	1,6	SIM	SIM	NÃO	NÃO
39	76	F	B	63	1,58	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
40	44	M	B	100	1,75	SIM	SIM	NÃO	NÃO

N	IDADE	SEXO	RAÇA	PESO (kg)	ALTURA (m)	HAS	DM	DLP	TABAG
41	59	M	B	94	1,75	SIM	NÃO	NÃO	SIM
42	62	M	B	80	1,67	SIM	SIM	NÃO	SIM
43	59	F	B	46,5	1,48	SIM	NÃO	SIM	SIM
44	51	M	B	74,8	1,68	SIM	NÃO	SIM	SIM
45	64	M	B	73,5	1,71	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
46	51	M	B	54	1,55	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
47	55	M	B	105	1,74	SIM	NÃO	SIM	SIM
48	60	F	B	60	1,65	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
49	73	M	B	73	1,7	NÃO	SIM	NÃO	SIM
50	67	M	B	90	1,74	NÃO	SIM	SIM	NÃO

HAS: hipertensão arterial sistêmica, DLP: dislipidemia, DM: diabete mellitus, N: número, TABAG: tabagismo.

Dados de Ecocardiograma e Dados Cirúrgicos

N	DDFVE (mm)	FE (%)	Pinç Aorta (min)	CEC (min)	Cirurgia (min)	N Enxertos
1	40	65	45	90	240	2
2	49	76	50	100	240	3
3	50	44	22	60	210	3
4	53	65	52	80	240	2
5	47	57	66	170	280	3
6	47	63	38	80	210	2
7	47	71	10	40	180	1
8	50	68	40	80	240	1
9	46	60	26	70	240	3
10	52	54	32	80	240	4
11	49	69	24	60	230	3
12	46	66	59	110	240	3
13	66	48	37	70	210	2
14	44	48	54	110	240	3
15	50	70	61	120	240	3
16	50	41	17	35	210	1
17	44	69	33	90	240	2
18	46	75	30	60	240	1
19	51	72	104	160	240	3
20	52	68	54	105	240	3
21	46	62	18	50	210	1
22	50	56	65	130	240	3
23	61	53	47	110	240	4
24	43	64	58	105	240	3
25	48	58	70	140	240	3
26	52	62	48	90	240	3
27	42	74	34	80	240	2
28	62	64	15	65	240	3
29	46	70	64	120	240	4
30	65	53	57	110	240	3
31	54	56	54	110	240	3
32	50	68	64	130	240	4
33	49	72	43	80	210	2
34	44	57	43	80	240	3
35	51	52	29	70	230	2
36	46	70	53	110	240	3
37	50	65	40	70	240	2
38	51	58	35	50	240	2
39	46	68	20	70	240	3
40	42	73	49	90	240	2

N	DDFVE (mm)	FE (%)	Pinç Aorta (min)	CEC (min)	Cirurgia (min)	N Enxertos
41	54	69	100	170	240	3
42	54	53	42	80	210	2
43	45	65	31	70	230	4
44	46	67	43	90	240	3
45	46	60	34	65	210	2
46	44	60	73	130	235	4
47	45	65	109	160	240	3
48	50	70	29	32	210	3
49	47	65	90	150	260	3
50	56,0	67,0	36	75	210	4

CEC: circulação extracorpórea, DDFVE: diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo, FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, min: minuto, mm: milímetro, N: número, Pinç Aorta: pinçamento de aorta.

Dados Laboratoriais

N	Cl PR	Cl 1P	Cl 5P	CR PR	CR 1P	CR 5P	U PRE	U 1PO	U 5PO	A PRE	A 1PO	A 5PO
1	0,88	0,7	0,93	0,9	0,9	1	28	52	39	4,5	3	3
2	0,99	0,91	0,99	1,3	1,5	1,5	42	45	48	3,5	2,8	3,6
3	1,17	1,66	1,52	1,6	2	1,6	27	37	42	2,8	2,9	3,1
4	0,78	0,94	0,9	0,9	1	1	24	42	36	3,1	2,2	2,8
5	0,92	1,17	1,09	0,7	1,3	1,3	34	48	48	3	2,3	3,5
6	0,66	1,76	1,15	1,1	1,7	1,5	28	37	42	4,8	2,2	2,5
7	1,16	1,53	1,9	1,3	1,6	2	52	64	81	3,1	2,5	3,7
8	1,01	0,87	1,02	0,9	0,9	1,1	50	47	46	3,4	2,5	2,9
9	1,01	0,97	0,95	1	1,1	1	36	66	37	3,9	2	2,5
10	1,01	0,89	0,9	1	0,9	0,8	39	49	47	3,6	2,6	3
11	1,4	1,37	0,94	1	1,3	0,8	71	59	36	3,8	2,9	3,1
12	1,23	1,13	1,08	1,2	1,2	1	29	26	34	2,8	2	2,6
13	0,76	0,76	0,81	0,9	0,8	0,7	25	29	22	3,7	2,6	2,7
14	0,57	0,51	0,57	0,8	0,8	0,7	29	24	26	4,1	2,1	3,2
15	1,12	1,56	1,64	1,6	1,4	1,2	52	40	62	3,7	2,2	2,9
16	0,91	1,06	1,04	1	1,1	1,1	28	40	37	4,3	2,9	3,8
17	0,75	0,77	0,82	0,7	0,7	0,8	20	20	28	3,8	3	3,5
18	0,76	0,71	0,66	1	0,8	0,5	32	28	23	4,3	2,6	3
19	0,99	0,59	0,78	0,9	0,8	0,5	54	55	50	4,1	2,6	2,8
20	0,8	0,92	0,87	1	0,7	0,8	38	34	36	3,5	2,6	3
21	0,74	0,77	0,81	0,8	0,6	0,8	23	30	44	3,5	3,1	3,5
22	0,56	0,56	0,65	0,7	0,3	0,6	30	33	24	4,3	2,1	3,6
23	0,92	0,81	0,78	1,1	0,7	0,9	42	26	44	4,3	2,6	3,1
24	0,98	1,14	1,1	1	0,6	1	45	45	44	3	2,9	3,6
25	1,35	1,04	1,11	1,3	1,3	1,1	28	48	42	2,7	2,3	2,2
26	0,66	0,7	0,72	0,9	0,6	0,9	37	43	35	3,3	2,6	3,5
27	1,28	1,61	1,6	1,4	1,1	1,4	54	50	43	3,3	2,6	3,4
28	0,8	1,02	1,12	0,6	0,8	0,8	28	33	33	1,9	2,3	2,3
29	0,53	0,67	0,6	0,5	0,2	0,5	18	29	24	3,4	2,9	3,1
30	0,76	0,58	0,74	0,9	0,6	0,9	42	33	44	3	2,2	3,7
31	0,61	0,58	0,69	0,6	0,5	0,7	25	35	27	3,5	2,2	3,4
32	0,64	0,86	0,75	1,1	0,8	1,1	36	33	43	3,2	2,2	3
33	0,85	0,88	1,26	1	1,1	1,4	33	37	53	2,6	2,4	3,7
34	1,11	1,19	1,23	1,4	1,5	1,4	39	45	47	2,9	2,8	3,4
35	0,71	0,88	0,92	0,7	0,8	0,8	20	27	30	3,2	2,2	3,2
36	0,81	0,85	0,95	0,7	0,8	1	25	40	36	3,2	2,3	3,5
37	0,85	1,03	1,09	1,1	1,2	1,5	48	66	65	3,7	2,4	3,4
38	1,02	2,42	1,61	1,1	1,2	1,3	49	88	107	2,9	2,3	2,5
39	1,96	1,33	1,61	1,4	1,8	1,3	88	107	80	3,7	2,7	3,2
40	0,75	0,73	0,81	0,9	0,9	1	26	23	37	3,3	2,9	3,1

N	CI PR	CI 1P	CI 5P	CR PR	CR 1P	CR 5P	U PRE	U 1PO	U 5PO	A PRE	A 1PO	A 5PO
41	0,7	0,61	0,78	0,8	0,9	0,7	33	42	31	4,3	2,1	2,5
42	0,61	0,59	0,67	1	0,9	0,7	49	49	30	2,5	2,4	3,2
43	0,45	0,87	0,7	0,8	0,7	0,8	34	41,8	27	3,6	2,4	3,1
44	0,39	0,51	0,51	0,7	0,7	0,5	36	34	38	3,3	1,5	3,1
45	0,83	0,83	0,94	1	1,2	1,3	31	48	43	3,6	2,4	3,5
46	0,57	0,62	0,69	0,7	0,7	0,8	25	24	34	4	2,5	2,7
47	0,83	0,4	1,03	1,1	1	1	28	31	36	4,6	2,6	2,2
48	0,72	0,32	0,85	0,7	0,6	0,9	33	44	30	2,9	2,6	3
49	0,79	0,4	1,2	0,9	0,8	1,2	40	41	57	3,2	2,9	3,1
50	0,62	0,91	0,83	1,2	1,2	1,3	36	41	59	4,2	2,7	3,5

N: número, CI PR: cistatina C no pré-operatório, CI 1P: cistatina C no 1º pós-operatório, CI 5P: cistatina C no 5º PO, CR PR: creatinina no pré-operatório, CR 1P: creatinina no 1º pós-operatório, CR 5P: creatinina no 5º pós-operatório, U PRE: uréia no pré-operatório, U 1PO: uréia no 1º pós-operatório, U 5PO: uréia no 5º pós-operatório, A PRE: albumina no pré-operatório, A 1PO: albumina no 1º pós-operatório, A 5PO: albumina no 5º pós-operatório.

Tempo de Internação na UTI e de Internação Pós-Operatória

N	T UTI	T INT PO	N	T UTI	T INT PO
1	40	6	26	42	8
2	2	5	27	45	7
3	46	11	28	42	7
4	45	12	29	336	16
5	43	10	30	42	7
6	72	10	31	43	6
7	46	9	32	42	5
8	45	7	33	46	6
9	42	6	34	44	7
10	41	6	35	46	6
11	42	9	36	42	6
12	43	12	37	42	5
13	42	10	38	42	6
14	43	11	39	312	15
15	37	12	40	38	7
16	29	6	41	41	6
17	40	7	42	63	10
18	36	6	43	46	7
19	168	13	44	48	7
20	41	6	45	46	7
21	40	5	46	40	7
22	46	7	47	44	7
23	44	5	48	48	10
24	46	9	49	60	12
25	42	8	50	46	7

N: número, T UTI: tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva (em horas), T INT PO: tempo de internação pós-operatória (em dias).