



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

MURILLO GONÇALVES SANTOS

**NGAL E KIM-1 COMO PREDITORES DE INJÚRIA RENAL
APÓS TERAPIA DE REPOSIÇÃO VOLÊMICA GUIADA
POR METAS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em
Anestesiologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Lais Helena Navarro e Lima

**Botucatu
2021**

MURILLO GONÇALVES SANTOS

**NGAL E KIM-1 COMO PREDITORES DE INJÚRIA RENAL
APÓS TERAPIA DE REPOSIÇÃO VOLÊMICA GUIADA
POR METAS : ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em
Anestesiologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Lais Helena Navarro e Lima

**Botucatu
2021**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Santos, Murillo Gonçalves.

NGAL e KIM-1 como preditores de injúria renal após terapia de reposição volêmica guiada por metas : ensaio clínico randomizado / Murillo Gonçalves Santos. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Lais Helena Navarro e Lima

Capes: 40102130

1. Rins. 2. Testes de função renal. 3. Histerectomia.
4. Hidroxietilamido.

Palavras-chave: Hidroxietilamido; Histerectomia; Testes de função renal.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, por iluminar meu caminho e auxiliar em todas as decisões.

À minha mãe Cleunici, por quem tenho muito orgulho e admiração, por me apoiar em todos os objetivos e ser referência de pessoa batalhadora e determinada.

A meu pai Manoel (*In Memoriam*), por me ensinar a valorizar a vida e a respeitar o próximo.

Aos meus irmãos, Millena e Marcello, por estarem sempre ao meu lado. Certamente, são os melhores e mais valiosos presentes que eu já ganhei.

Às pacientes desse estudo, pela confiança em colaborar com a pesquisa durante a recuperação de sua saúde.

À ciência, responsável por tantas descobertas em prol da vida humana.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À **Prof.^a Dra. Lais Helena Navarro e Lima**, pela orientação, por ser uma profissional admirável e, sobretudo, uma amiga. Agradeço a oportunidade de desenvolvermos esta pesquisa, o carinho e atenção para ensinar. Que outros estudantes possam, também, ter a oportunidade de aprender com seus conhecimentos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder a vida e alcançar os objetivos que me ajudam a evoluir e tentar sempre melhorar.

À minha família, pelo carinho que nos une e por compreenderem minha ausência em alguns momentos.

A André Barbosa Ribeiro Ferreira, por ser tão alegre e especial. Em sua pessoa, agradeço à Maria José, Andréia e Júlia, pelas quais tenho carinho familiar.

A Francisco, Luciane e Guilherme Bastida, que participaram de cada etapa da formação universitária e profissional. Mais que amigos, são minha família no estado de São Paulo.

Aos amigos Thalissa Baio, Paula Scherer, Luiz de Melo, Cristina Lassie, Caroline Lima, Rafael Bispo e Felipe Macedo, cujos laços não se alteram com a distância.

A Renan de Souza Xavier (*In Memoriam*), amigo e irmão, que se faz presente por meio de sua mãe Nicéia, Laís e Isis, pessoas iluminadas e cheias de paz.

A João Paulo Jordão Pontes, a quem admiro muito por ser um profissional brilhante e um pesquisador com grande habilidade para ensinar.

À Prof.^a Dra. Daniela Ponce e ao Prof. Dr. Luiz Gustavo Modelli de Andrade, pelas dúvidas esclarecidas e sugestões importantes para este trabalho.

Ao acadêmico Saulo Gonçalves Filho, por auxiliar nessa pesquisa, grande amigo e futuro colega de especialidade.

A todos os docentes e médicos do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, por ensinarem os conhecimentos necessários para o cuidado com o paciente cirúrgico.

Aos colegas residentes pela parceria de trabalho e estudos. De modo especial, minha gratidão a Aline Sampaio Muniz Ventura por auxiliar sempre que possível.

À equipe de Ginecologia, responsável pelo tratamento das participantes do estudo até sua completa recuperação.

Aos profissionais de Enfermagem que auxiliaram no cuidado com as pacientes, seja no ambiente cirúrgico, seja durante a internação ou no retorno pós-operatório.

A Maria Regina Moretto, por sua disponibilidade em realizar a análise laboratorial e por ensinar as técnicas envolvidas nesse processo.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Corrente, pelo auxílio na análise estatística desse estudo.

A Tatiane de Fátima Pineiz Biondo, sempre atenciosa e disposta a auxiliar nas questões referentes à pós-graduação.

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia, por sua disponibilidade em ajudar sempre que solicitados.

À Unidade de Pesquisa Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, por possibilitar o armazenamento de amostras e análise laboratorial.

Aos Professores Doutores que compõem a comissão examinadora desta tese, por serem profissionais éticos e capacitados, com conhecimento e experiência necessários para aprimorar o conteúdo e a apresentação desse estudo.

Ao fomento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - **Código de Financiamento 1764506** - e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - **Código de Financiamento 16713-3/2015**.

EPÍGRAFE

“Aprendi que vai demorar muito para me transformar na pessoa que quero ser, e devo ter paciência. Mas aprendi também que posso ir além dos limites que eu próprio coloquei.”

Charles Chaplin

Santos MG. NGAL e KIM-1 como preditores de injúria renal após terapia de reposição volêmica guiada por metas: ensaio clínico randomizado. Botucatu, 2021. 85p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Introdução: A reposição volêmica guiada por metas hemodinâmicas utilizando coloides no período intraoperatório é questionável, podendo determinar a evolução perioperatória. Coloides são conhecidos por afetarem negativamente a função renal de pacientes com nefropatia e sepse, mas ainda há controvérsias quanto aos efeitos na função renal de pacientes saudáveis. Este estudo busca avaliar os efeitos na função renal após a administração de coloides em pacientes submetidas a histerectomia, por meio do uso dos biomarcadores lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) e molécula de injúria renal-1 (KIM-1). Ainda, avaliou-se o comportamento das variáveis hemodinâmicas quando essas soluções são utilizadas para reposição volêmica em comparação com a expansão da volemia com cristaloides. **Métodos:** Este estudo clínico randomizado e duplo-cego, incluiu pacientes femininas, entre 18 e 65 anos de idade, estado físico ASA I e II, submetidas a histerectomia abdominal eletiva sob anestesia geral. Pacientes com hipertensão arterial ou diabetes mellitus não-controlados, obesidade II ou superior, em uso de diuréticos ou anti-inflamatórios, com histórico de doenças renais ou coagulopatias pré-operatórias não foram incluídas. Foi realizada randomização em 2 grupos, de acordo com o protocolo de reposição volêmica que se segue: administração de Ringer lactato ($2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) a todas as pacientes durante a cirurgia para reposição de perdas insensíveis; em caso de pressão arterial média inferior a 60 mmHg, realizou-se expansão volêmica com bolus de 300 ml de Ringer lactato (grupo RL) ou 150 ml Hidroxietilamido 6% (grupo HES), dependendo da alocação da paciente nos grupos. Foram coletadas amostras de sangue e de urina na véspera, 24 horas e 40 dias após a cirurgia para análise da função renal das pacientes. Creatinina plasmática e NGAL e KIM-1 urinárias foram dosados para este fim. Balanço hídrico e suas variantes, variáveis hemodinâmicas intraoperatórias, sangramento, dor e complicações pós-operatórias também foram avaliados. **Resultados:** As pacientes do grupo RL receberam maior volume de cristaloides ($1227 \text{ ml} \pm 812,7 \text{ ml}$ vs. $630,4 \text{ ml} \pm 310,2 \text{ ml}$, $p = 0,002$) com maior balanço hídrico ($780 \text{ ml} \pm 720 \text{ ml}$ vs. $430 \text{ ml} \pm 440 \text{ ml}$, $p = 0,03$) e sobrecarga de fluidos ($11,7\% \pm 10,4\%$ vs. $7,0\% \pm 6,3\%$, $p = 0,03$) quando comparadas com as pacientes do grupo HES. NGAL e KIM-1 aumentaram 24 horas após a cirurgia em ambos os grupos, com retorno aos níveis pré-operatórios após 40 dias. Os parâmetros hemodinâmicos avaliados foram semelhantes entre os grupos. **Conclusão:** A solução Hidroxietilamido 6% teve comportamento semelhante à solução de Ringer lactato em relação às variáveis hemodinâmicas. Hidroxietilamido 6% diminuiu o balanço hídrico e

a sobrecarga de fluidos comparado ao Ringer lactato. Os biomarcadores não indicaram pior desfecho renal quando Hidroxietilamido 6% foi utilizado para reposição volêmica neste estudo.

Palavras-chave: hidroxietilamido; testes de função renal; histerectomia;

Santos MG. NGAL and KIM-1 as predictors of renal injury after goal-directed volume replacement therapy: randomized clinical trial. Botucatu, 2021. 85p. Thesis (PhD degree in Anesthesiology) - Botucatu Medical School, UNESP.

ABSTRACT

Introduction: Goal-directed fluid therapy using colloids in the perioperative setting is questionable and can determine perioperative outcomes. Colloids are well known to negatively affect the renal function of patients with impaired kidney function and sepsis; however, controversies in regard to their effects on renal function in surgical patients with previous normal kidney function still exists. This study aims to evaluate the hemodynamic effects of the colloids administration in patients undergoing hysterectomy, in addition to evaluating early and late kidney function using the biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1). **Methods:** This double-blind, randomized study included female patients aged between 18 and 65 years, American Society of Anesthesiologists physical status (ASA) I and II, undergoing elective abdominal hysterectomy under general anesthesia. Patients with uncontrolled hypertension or diabetes mellitus, obesity II or higher, currently using diuretics or anti-inflammatories, with a history of renal diseases or preoperative coagulopathies were not included. The patients were randomized in two groups according to the following fluid replacement protocol: administration of Ringer's lactate ($2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) as maintenance fluid replacement to all patients during surgery; volume expansion performed with 300 ml bolus of Ringer's lactate (RL group) or 150 ml of Hydroxyethyl starch 6% (HES group), depending on the group allocation when the mean arterial pressure was below 60 mmHg. Blood and urine samples were collected the day prior surgery and 24 hours and 40 days after surgery to assess patients' kidney function. To this end, plasma creatinine and urinary NGAL and KIM-1 were assessed. Fluid balance and its variants, intraoperative hemodynamic variables, total blood loss, postoperative pain score, and postoperative complications were also evaluated. **Results:** Patients from the RL group received greater crystalloid volume ($1,277.0 \text{ ml} \pm 812.7 \text{ ml}$ vs. $630.4 \text{ ml} \pm 310.2 \text{ ml}$, $p = 0.002$) with larger fluid balance ($780 \text{ ml} \pm 720 \text{ ml}$ vs. $430 \text{ ml} \pm 440 \text{ ml}$, $p = 0.03$) and fluid overload ($11.7\% \pm 10.4\%$ vs. $7.0\% \pm 6.3\%$, $p = 0.04$) when compared to patients from the HES group. Although NGAL and KIM-1 values increased 24 hours after surgery in both groups, the biomarkers levels returned to baseline values 40 days after surgery. Similar intraoperative hemodynamic behaviors and similar postoperative complications incidence were observed in both groups. **Conclusions:** The Hydroxyethyl starch 6% is as effective as Ringer's lactate in maintain the hemodynamic stability during open hysterectomy in this cohort. Hydroxyethyl starch 6% reduced the fluid overload compared to Ringer's lactate. The

administration of HES did not impaired kidney function in the studied group based on the biomarkers results.

Keywords: hydroxyethyl starch; kidney function tests; hysterectomy;

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Protocolo de reposição volêmica do estudo.....	37
Figura 2 - Fluxograma de análise das participantes	44
Figura 3 - Comportamento dos parâmetros hemodinâmicos em diferentes momentos	47
Figura 4 - Gráficos de evolução dos biomarcadores NGAL e KIM-1 nos momentos	53
Figura 5 - Evolução da relação Proteinúria/Creatinina urinária nos momentos.....	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios KDIGO para Injúria Renal Aguda	24
Quadro 2 - Fatores de risco para IRA.....	26
Quadro 3 - Fórmulas para cálculo da taxa de filtração glomerular	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre grupos para variáveis antropométricas e taxa de filtração glomerular pré-operatória.....	45
Tabela 2 - Estado físico das pacientes segundo classificação ASA	45
Tabela 3 - Comorbidades apresentadas pelas pacientes por grupo	46
Tabela 4 - Dados intraoperatórios de acordo com os grupos	46
Tabela 5 - Hipotensão arterial durante a cirurgia	48
Tabela 6 - Avaliação do volume de fluidos administrados e perdidos.....	49
Tabela 7 - Complicações pós-operatórias.....	50
Tabela 8 - Dados da recuperação pós-anestésica entre os grupos	51
Tabela 9 - Valores de hemoglobina e hematócrito no perioperatório	52
Tabela 10 - Análise de marcadores plasmáticos de função renal	52
Tabela 11 - Análise de biomarcadores urinários de função renal.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANOVA	Análise de variância
ASA	American Society of Anesthesiologists
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology
Cr	Creatinina
CrP	Creatinina plasmática
CrU	Creatinina urinária
DP	Desvio-padrão
DU	Débito Urinário
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EMA	European Medicines Agency
et al.	Colaboradores
EVN	Escala Verbal Numérica
FC	Frequência Cardíaca
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
HES	Hidroxietilamido 6%
IMC	Índice de Massa Corpórea
IRA	Insuficiência Renal Aguda

KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
IRA	Injúria Renal Aguda
M	Momento
NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
P/CrU	Proteinúria/Creatinina urinária
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RIFLE	Risk, Injury, Fail, Loss and End-stage
RL	Ringer lactato
Sat O2	Saturação de oxigênio
SRPA	Sala de recuperação pós-anestésica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TOF	Train-of-four
TT	Tubo traqueal
UNESP	Universidade Estadual Paulista
Ur	Ureia
X²	Qui-quadrado

LISTA DE UNIDADES

$\mu\text{g.kg}^{-1}$	Micrograma por quilograma
$\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	Micrograma por quilograma por minuto
dl	Decilitro
g	Gramma
h	Hora
kDa	Quilodalton
kg	Quilograma
kg.m^{-2}	Quilograma por metro quadrado
mg	Miligrama
mg.dl^{-1}	Miligrama por decilitro
mg.kg^{-1}	Miligrama por quilograma
$\text{mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	Miligrama por quilograma por hora
min	Minutos
ml	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
n	Número
ng.ml^{-1}	Nanograma por mililitro
°C	Graus Celsius

LISTA DE SÍMBOLOS

p < 0,05

estatisticamente significativo

p > 0,05

não significativo estatisticamente

%

porcentagem

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
2. JUSTIFICATIVA.....	29
3. HIPÓTESE.....	32
4. OBJETIVOS.....	33
5. MÉTODOS.....	34
5.1 Aspectos éticos e legais.....	34
5.2 Randomização e cegamento.....	34
5.3 Critérios do estudo.....	35
5.4 Protocolo do estudo.....	36
5.5 Coleta de amostras e análise laboratorial.....	39
5.6 Anestesia e recuperação.....	40
5.7 Validação do estudo.....	41
5.8 Análise estatística.....	42
5.8.1 Tamanho amostral.....	42
5.8.2 Testes estatísticos.....	42
6. RESULTADOS.....	43
6.1 Características das pacientes.....	45
6.2 Dados intraoperatórios.....	46
6.3 Parâmetros hemodinâmicos.....	47
6.4 Complicações Intraoperatórias.....	48
6.5 Complicações 40 dias após cirurgia.....	50
6.6 Recuperação pós-anestésica.....	50
6.7 Análise laboratorial perioperatória.....	51
6.8 Função renal.....	52
7. DISCUSSÃO.....	55
8. LIMITAÇÕES.....	62

9. CONCLUSÕES	63
REFERÊNCIAS	64
APÊNDICE 1	73
APÊNDICE 2	75
ANEXO A	79
ANEXO B	82
ANEXO C	83
ANEXO D	84

1. INTRODUÇÃO

1.1 Reposição de Fluidos Guida por Alvos Hemodinâmicos

Os estudos sobre reposição volêmica se desenvolveram a partir do século XIX juntamente com o tratamento para a grave desidratação relacionada ao cólera.¹ No ambiente cirúrgico, ao longo do século XX, o entendimento gradual de que a estabilidade clínica dos pacientes dependia de adequada reposição volêmica, intra e pós-operatória, impulsionou pesquisas relacionadas aos eletrólitos, líquidos corporais, monitorização hemodinâmica e função renal.² Porém, apesar de extensa literatura disponível, esse tema ainda se mantém controverso, bem como estimula pesquisas relacionadas à segurança e qualidade no cuidado com os pacientes.³⁻⁵

O arsenal terapêutico para reposição de líquidos no cenário perioperatório é amplo e apresenta características diversas.⁶ Há que se considerar a composição molecular de cada solução, o volume administrado, o real objetivo desse tratamento, além de respeitar as contraindicações e avaliar os resultados obtidos após administração das soluções.^{3,7} Consequências indesejáveis podem estar presentes, entre elas a administração excessiva de fluidos, indicada por meio de parâmetros de volemia como, por exemplo, balanço hídrico diário positivo, ganho de peso durante a internação hospitalar, sinais de edema periférico e congestão pulmonar.^{8,9}

Os resultados clínicos da reposição volêmica relacionam-se com a dinâmica dos fluidos administrados no intraoperatório.⁹ Após infusão venosa, os fluidos repõem perdas volêmicas e assumem íntimo contato com o endotélio vascular, composto pelo glicocálix.^{9,10} No ser humano, o volume estimado de glicocálix é de cerca de 1700 ml.¹¹ Com estrutura molecular complexa e estável, o glicocálix mantém a integridade vascular, controla a hemostasia e regula a permeabilidade de eletrólitos e macromoléculas, seguindo as equações de Starling (equilíbrio entre as pressões hidrostática e oncótica).⁹⁻¹³ Condições patológicas como hipervolemia, processos de isquemia-reperfusão ou inflamatórios, entre eles a sepse, intensificam a fragilidade dessa estrutura, com diversas repercussões clínicas.^{3,10,11,14-16}

Na microcirculação, a hipervolemia e, conseqüentemente, as lesões no glicocálix e na barreira endotelial capilar promovem liberação de peptídeo natriurético atrial e mediadores

inflamatórios diversos, com posterior extravasamento de líquidos para o interstício.^{5,10,16} A administração liberal de fluidos no intraoperatório, superior a $10 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ em cirurgias abdominais de grande porte,¹⁷ relaciona-se com infecções, edema tecidual, íleo adinâmico, maior tempo de internação em unidades de terapia intensiva e ventilação mecânica prolongada em vários estudos anteriores.^{4,5,10,17,18}

Já a reposição volêmica restritiva, com volume de fluidos em torno de $4 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, demonstrou menor taxa de complicações e redução no tempo de internação hospitalar comparado à administração liberal de líquidos no perioperatório.^{4,17} Por outro lado, observou-se maior incidência de hipovolemia, hipotensão arterial, hipoperfusão de órgãos e injúria renal aguda.^{5,18-20} A hipovolemia pode ocorrer de maneira sutil em pacientes graves e não ser detectada claramente por meio da monitorização hemodinâmica convencional.^{18,21,22} Pacientes em estado grave apresentam, comumente, hipotensão arterial, que pode ser mascarada por respostas hemodinâmicas ao trauma,²⁰ mas também, quando presente, pode indicar outras causas relacionadas à anestesia, que não apenas hipovolemia.²³ Isso faz da hipotensão intraoperatória uma complicação prevalente em pacientes cirúrgicos e importante fator de risco para injúria renal aguda e miocárdica.²⁴⁻²⁸

Frente às discussões sobre qual a melhor estratégia para infusão de fluidos, desenvolveu-se o conceito de terapia de reposição volêmica guiada por metas hemodinâmicas, por meio da qual se demonstrou benefícios reais para o desfecho clínico de pacientes cirúrgicos e sob cuidados intensivos.^{5,29,30} Por intermédio de vários estudos, demonstrou-se que essa estratégia de reposição de fluidos no perioperatório previne complicações como hipoperfusão sistêmica, infecções de sítio cirúrgico, pneumonia, injúria renal aguda, redução na motilidade intestinal e longa permanência hospitalar.^{4,29,31} A estratégia de reposição volêmica alvo-dirigida, por si só, não apenas reduz o volume de líquidos administrados, mas, também, otimiza a condução clínica de pacientes de alto risco de forma individualizada.^{29,32}

De modo a estabelecer alvos terapêuticos capazes de guiar a reposição volêmica perioperatória, faz-se necessário monitorização hemodinâmica direcionada para cada paciente e suas morbidades.^{21,33,34} Com a monitorização, buscam-se dois objetivos fundamentais: primeiro, prevenir danos posteriores relacionados a hipoperfusão sistêmica e hipóxia de tecidos ao se identificar o momento ideal para intervenção terapêutica,^{21,29,34} segundo, em pacientes sabidamente graves, os monitores permitem análise adequada da condição clínica em situações

específicas.^{21,29,34} Assim, é possível estabelecer as metas para reposição volêmica perioperatória a fim de garantir a estabilidade hemodinâmica dos pacientes cirúrgicos.^{32,33}

A pressão arterial média (PAM) é um dos parâmetros possíveis para a monitorização hemodinâmica de pacientes cirúrgicos.^{23,35,36} Por meio de um manguito de oclusão, com insuflações intermitentes e automatizadas, é possível aferir a pressão arterial média de modo oscilométrico, ou seja, o valor encontrado corresponde à máxima oscilação do pulso arterial durante o esvaziamento do circuito.^{35,37} As limitações desse método se devem às variações quanto ao tamanho do manguito utilizado e o local de aferição (membros superiores ou inferiores), bem como à natureza estática dessa monitorização.^{35,37} Todavia, tais considerações não invalidam essa técnica simples e não invasiva de aferição da pressão arterial em pacientes de baixo risco para eventos cardiovasculares submetidos a procedimentos cirúrgicos de pequeno e médio porte, comparado às técnicas invasivas, como a punção arterial.^{25,26,37,38}

Por essa razão, monitorizar a pressão arterial por método oscilométrico é uma técnica com baixo custo e com menos risco de complicações, disponível em qualquer serviço de saúde.³⁷ Muitos estudos utilizam intervalos de pressão arterial média como metas hemodinâmicas para guiar a terapia de reposição volêmica.³⁵ Desse modo, limites pré-estabelecidos de PAM direcionam a infusão de fluidos e a administração de fármacos inotrópicos ou vasopressores, com intuito de manter adequados o débito cardíaco, a perfusão tecidual, a função renal e o metabolismo celular aeróbio.^{9,34,39} Assim, processos de isquemia-reperfusão e hipovolemia podem ser reduzidos durante procedimentos cirúrgicos e em ambientes de terapia intensiva.⁴⁰ Simultaneamente, há menores alterações no fluxo sanguíneo renal e no débito cardíaco.⁴¹ Esses parâmetros fisiológicos são restabelecidos por meio da reposição volêmica que, quanto mais precoce e otimizada, mais eficiente será a oferta de oxigênio às células tubulares renais.²⁷ Na microcirculação renal, processos inflamatórios desencadeados pela hipoperfusão tecidual de oxigênio e necrose tubular aguda são responsáveis diretamente por lesões renais.^{12,15,20,40}

1.2 Injúria Renal Aguda

Por ser uma condição clínica frequente, a injúria renal aguda (IRA) acarreta aumento de morbidade e mortalidade em pacientes cirúrgicos e sob cuidados intensivos.^{27,40,42} Injúria renal aguda é definida como acúmulo crescente de produtos de degradação do metabolismo, como ureia, creatinina, eletrólitos e líquidos após redução abrupta da função renal.^{27,43} Trata-se de síndrome multifatorial, possivelmente reversível que, em pacientes não-sépticos sob cuidados perioperatórios, pode ser causada por instabilidade hemodinâmica, hipotensão e/ou atraso no controle dessas condições.^{12,24,28} Há, inclusive, associação de IRA com outros órgãos, como o coração, cérebro, pulmões, intestino, fígado e alterações no sistema imunológico que resultam em sepse e falência de múltiplos órgãos.⁴² Faz-se necessário, portanto, rápido diagnóstico e estadiamento de pacientes com risco para IRA. O tratamento precoce da IRA melhora o prognóstico, previne a evolução para doença renal crônica e altera o desfecho clínico de pacientes susceptíveis, incluindo o tempo de internação hospitalar e a mortalidade.^{27,28,40}

A epidemiologia da IRA é bastante variável na literatura científica,⁴² provavelmente frente à dificuldade de se estabelecer o diagnóstico precoce dessa condição clínica.⁴⁴ Entre os pacientes hospitalizados, a incidência de IRA encontra-se entre 5 e 10%,^{24,26,42,44} embora alguns estudos afirmem algo em torno de 20%.^{27,28,45} A IRA pode estar presente em mais de 25% dos pacientes cirúrgicos,^{28,44,45} com maior incidência após cirurgias cardíacas.^{42,44} Porém, apesar de ser complicação relativamente comum, os critérios diagnósticos são alterados com frequência, as condutas terapêuticas não são padronizadas e a discrepância de incidência e mortalidade dificultam a comparação fidedigna de resultados em trabalhos publicados.^{24,27,28,40,43,46} Elevações de creatinina e reduções do volume urinário são os parâmetros atualmente utilizados para se identificar essa condição clínica.^{27,42-44}

Com intuito de uniformizar conceitos e definições, o grupo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) propôs a substituição do termo Insuficiência Renal Aguda para Injúria Renal Aguda (IRA). Ainda, a ADQI estabeleceu o consenso RIFLE (Risk, Injury, Fail, Loss and End-stage) em 2004, o consenso AKIN (Acute Kidney Injury Network) em 2007 e, atualmente, desde 2012, vigora o consenso KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes),^{27,40,42-45} cujos estágios são listados no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios KDIGO para Injúria Renal Aguda

IRA	Creatinina plasmática (CrP)	Débito Urinário (DU)
Estágio 1	Aumento Cr > 0,3 mg.dl ⁻¹ por 48h ou aumento 1,5-1,9x Cr basal em 7 dias	DU < 0,5 ml.kg ⁻¹ .h ⁻¹ por 6h
Estágio 2	Aumento Cr > 2,0-2,9 x basal	DU < 0,5 ml.kg ⁻¹ .h ⁻¹ por 12h
Estágio 3	Aumento Cr > 3x basal ou Cr > 4,0 mg.dl ⁻¹ ou diálise	DU < 0,3 ml.kg ⁻¹ .h ⁻¹ por 24h ou anúria por 12h

Classificação de lesão renal aguda segundo critérios Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO); Cr = creatinina; DU = débito urinário;

Todavia, os critérios KDIGO ainda contêm limitações diagnósticas.^{27,42,47,48} Creatinina sérica e débito urinário, considerados padrão-ouro, são marcadores inespecíficos de função renal, pois revelam apenas excreção em determinados momentos, sofrem influência de massa muscular, estado nutricional, medicações em uso (diuréticos, por exemplo) e volemia.^{27,40,43,46-49} Além disso, podem ser alterados tardiamente e subestimar lesões renais já avançadas, ou mesmo, indicar falência renal em situações de normalidade.^{43,46,48} Por essa razão, novos biomarcadores apresentam-se de modo promissor, com maior sensibilidade e especificidade comparados à creatinina plasmática, o que possibilita a identificação precoce de lesões renais em progressão.^{42,43,50,51}

Como unidades funcionais dos rins, os néfrons são compostos por estruturas celulares distintas com funções específicas, o que limita o desenvolvimento de um biomarcador único que expresse completamente a função renal e suas alterações.^{27,46,52} Os biomarcadores identificados na urina apresentam maior sensibilidade para lesões teciduais renais, como a necrose por isquemia, enquanto os biomarcadores plasmáticos são mais sensíveis para função renal global.^{52,53} No entanto, até o momento, não dispomos do biomarcador ideal e clinicamente disponível capaz de substituir por completo a dosagem de creatinina plasmática na avaliação da função renal.^{27,40,50,54}

Os biomarcadores podem ser dosados laboratorialmente e são definidos como indicadores de processos fisiológicos ou patológicos.⁴⁹ Um dos biomarcadores mais estudados

na atualidade é a NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), que é constituída de proteína de 25 kDa, presente em vários órgãos, associada a grânulos de neutrófilos. Nos rins, a NGAL é expressa, principalmente, em células tubulares distais.^{50,53} A dosagem de NGAL urinária reflete lesões tubulares de maneira precoce como se segue: aumento em 3 horas após injúria tubular, com pico de concentração entre 6-12h, possibilitando a avaliação precoce de lesões tubulares após isquemia.^{40,50,52,55} NGAL urinária apresenta alto valor preditivo positivo para diagnosticar IRA, com área sob a curva ROC de 0,998.^{50,52,53,55} Contudo, esse biomarcador apresenta limitações na presença de morbididades relacionadas a processos inflamatórios preexistentes, como diabetes, disfunção renal prévia e sepse.^{42,52,53} Por ser considerado um biomarcador inflamatório, a função de NGAL urinária em antever IRA é melhor exercida em pacientes sem lesões renais prévias.⁵² O trauma anestésico-cirúrgico desencadeia reações inflamatórias em vários sítios diferentes, como nos rins, o que limita o uso desse biomarcador isoladamente nesse cenário.

Outro biomarcador renal, a KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) é uma glicoproteína de membrana celular de 38,7 kDa, expressa em células do túbulo contorcido proximal, relacionando-se a processos de isquemia-reperfusão e de necrose tubular aguda.^{27,42,50,54} Há aumento de seus níveis entre 2-3h após início da injúria renal, e seu lento decaimento (48h) permite avaliar o prognóstico, ou seja, se a IRA instalada encontra-se em fase de evolução ou recuperação.^{50,52,55} Comparado à creatinina plasmática, a molécula KIM-1 urinária é mais sensível para diagnóstico precoce de IRA, mas com algumas limitações ainda em estudo.^{52,54} Por exemplo, assim como a NGAL, o biomarcador KIM-1 pode sofrer influência de morbididades clínicas intrinsecamente responsáveis por lesões renais a longo prazo, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e aterosclerose. Além disso, variações entre os estudos quanto às formas de dosagem laboratorial desse biomarcador torna seu uso limitado na prática clínica atual em substituição à creatinina plasmática.⁵⁴

Como observado, confirmar o diagnóstico de IRA torna-se um desafio para anesthesiologistas, intensivistas e cirurgiões.^{46,51} Logo, a identificação antecipada de fatores de risco e a prevenção de lesões renais são necessárias a todos os pacientes cirúrgicos.⁴⁷ No Quadro 2, listamos alguns fatores de risco para IRA relacionados às condições clínicas e ao procedimento cirúrgico.^{28,42,45-47}

Quadro 2 -.Fatores de risco para IRA

Referências	Fatores de risco que aumentam incidência de IRA*
Paciente	Idade > 65 anos; IRA prévia; doença renal crônica prévia; doenças cardiovasculares; obesidade; diabetes; falência hepática; sepse; hipovolemia; imunossupressão; queimados
Cirurgia	Cirurgias de urgência /emergência; cardíacas; vasculares arteriais; abdominais de grande porte; oncológicas; traumas;
Outros	Fármacos nefrotóxicos (anti-inflamatórios não-esteroidais, diuréticos, antibióticos, contrastes, quimioterapia); hipovolemia e choque hipovolêmico; hipotensão intraoperatória

* Injúria renal aguda;

Dentre os fatores de risco para IRA, hipovolemia e hipotensão arterial são, possivelmente, modificáveis no intraoperatório.^{24,27,28,45,47} Sabe-se que mecanismos fisiológicos de autorregulação renal mantêm o fluxo sanguíneo adequado para os rins com PAM entre 60 - 70 mmHg.^{20,35,42,45,47} Além dos intervalos normais de pressão arterial, o tempo de hipoperfusão renal também é importante, de modo que o tratamento precoce de hipotensão arterial reduz a utilização de mecanismos compensatórios e suas consequências.^{24,25} Ainda, a perfusão renal é dependente do status volêmico de cada indivíduo.^{20,42} Sendo assim, é fundamental otimizar a reposição volêmica perioperatória a fim de garantir a volemia e a perfusão renal adequadas a cada paciente.

1.3 Tipo de Soluções para Reposição Volêmica Perioperatória

Um dos pilares da prevenção da IRA nos pacientes cirúrgicos é manter adequada a perfusão renal mediante reposição volêmica.^{20,28} Ao se administrar fluidos intravenosos, é importante que se estabeleça o tipo de solução, a dose e o tempo de infusão, avaliar indicações, contraindicações e os resultados esperados.^{3,7,33,56} Cristaloides e coloides são os tipos de soluções mais empregadas na reposição volêmica alvo-guiada.^{3,20,30}

Cristaloides são soluções-padrão para reposição volêmica em cirurgias e unidades de emergência constituídos por água e solutos de baixo peso molecular, em concentrações, aproximadamente, isotônicas e isomóticas ao plasma.^{3,28,30} Dentre as soluções cristaloides, Cloreto de sódio 0,9% e Ringer lactato são as mais utilizadas para repor hipovolemia aguda.¹³ O excesso de íons cloreto presente na solução salina 0,9% acarreta pior desfecho renal associado à acidose metabólica hiperclorêmica, possível necessidade de terapia de substituição renal, maior tempo de internação hospitalar e aumento de mortalidade.^{7,20,56,57} Ainda, a reduzida pressão oncótica associada aos cristaloides confere livre trânsito de água entre o meio intravascular e o interstício, principalmente em condições clínicas que alteram o glicocálix, como na hipervolemia e sepse, resultando em edema tecidual.^{5,13}

Coloides, por sua vez, são soluções constituídas por moléculas de maior peso molecular, apresentam maior pressão osmótica intravascular e, portanto, menor passagem pela barreira endotelial intacta.^{3,13} Em razão da maior pressão oncótica exercida no meio intravascular, os coloides atraem fluidos de tecidos adjacentes para o interior de vasos sanguíneos e, por isso, são considerados expansores plasmáticos.⁶ Albumina, gelatina e amidos sintéticos são exemplos de coloides utilizados na prática clínica atual.^{5,6,13,20}

O Hidroxietilamido 6% é um tipo de coloide sintético não-proteico constituído de polímero de amilopectina, com diversas apresentações disponíveis diferentes entre si em relação à concentração, peso molecular e à substituição molar de glicose na estrutura principal da molécula.^{5,6} Este, sofre rápida metabolização enzimática por hidrólise e eliminação renal em 24 horas. Devido ao peso molecular elevado (> 200 kDa) e alta substituição molar (> 0,6), as primeiras soluções coloidais foram associadas a distúrbios de coagulação e, com isso, apresentam uso clínico limitado.^{5,6} Posteriormente, novos coloides foram desenvolvidos a fim

de minimizar os riscos dessas complicações, apresentando menor peso molecular (130 kDa) e substituição molar reduzida (0,4), como a solução Hidroxietilamido 6%.^{6,58,59}

Entretanto, estudos em pacientes sob cuidados intensivos questionaram a segurança do uso de Hidroxietilamido 6% quanto à função renal, alterações de coagulação, demonstrando aumento dos riscos para essas complicações e aumento na mortalidade em pacientes internados sob cuidados intensivos.^{5,6,20} Estudos posteriores não confirmaram associação com o uso de coloides sintéticos e aumento na incidência de IRA ou de mortalidade em pacientes cirúrgicos.⁵⁸ Ainda, outros estudos investigaram a ocorrência de prurido de início tardio, muitas vezes intenso, com prejuízos à qualidade de vida, em pacientes expostas a soluções Hidroxietilamido 6% para reposição volêmica.^{60,61}

Assim, persiste a polêmica quanto à segurança e eficácia dos coloides sintéticos na reposição volêmica.^{58,62,63} Da mesma forma, ainda não há recomendações com forte nível de evidência a favor do uso de coloides frente aos cristaloides na reposição volêmica perioperatória.^{27,30,58} Por esse motivo, restrições ao uso de Hidroxietilamido 6% foram impostas aos serviços de saúde em vários países, como na comunidade europeia. Todavia, dispomos, atualmente, de evidências científicas pouco robustas que suportem essa medida.^{64,65}

2. JUSTIFICATIVA

A reposição volêmica mantém-se como tema amplo e em contínua atualização na literatura científica. Atualmente, a administração de fluidos com evidências mais robustas para o cuidado perioperatório segue a terapia de reposição volêmica guiada por metas hemodinâmicas com resultados clínicos satisfatórios para pacientes e serviços de saúde.^{66,67} Contudo, a posologia (indicação, dose, tempo de administração) e toxicidade dos fluidos precisam ser considerados em todos os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, a fim de reduzir possíveis efeitos colaterais.^{7,56,68}

Há que se considerar os efeitos deletérios da hipervolemia para o paciente cirúrgico.^{18,59,66} Para análise dessa variável, conceitos como balanço hídrico (diferença entre o volume de líquidos administrados e perdidos no período) e sobrecarga de volume (relação balanço hídrico/peso corporal prévio) são parâmetros importantes que representam o status volêmico dos pacientes após administração de fluidos.⁸ Sobrecarga de volume superior a 10%, por exemplo, corresponde a aumento de peso decorrente do excesso de líquidos e aumento das taxas de mortalidade.^{8,69}

Por outro lado, a hipovolemia pode levar à hipoperfusão tecidual. A estabilidade hemodinâmica intraoperatória é responsável pela manutenção do débito cardíaco em condições normais para adequada perfusão de órgãos e oxigenação de tecidos.^{21,33} Assim, para manter adequado metabolismo celular, é importante garantir o volume circulante efetivo em condições fisiológicas.²⁹

De modo particular, a função renal está intimamente ligada ao estado volêmico de pacientes cirúrgicos.^{15,20,59} Sobretudo, a IRA perioperatória aumenta a morbidade e a mortalidade de pacientes cirúrgicos.⁴² Logo, o diagnóstico e intervenção terapêutica precoces são fundamentais para melhorar o desfecho clínico pós-operatório de pacientes com função renal previamente normal.^{46,51} Em contrapartida, os critérios diagnósticos de IRA sofrem constantes alterações.^{43,45,48}

Nesse sentido, NGAL e KIM-1 urinários, são pesquisados como novos biomarcadores renais e podem contribuir para identificação de pacientes com preditores de IRA.^{42,53} A maior especificidade desses biomarcadores urinários, em razão do aumento precoce após episódios de

nefropatia isquêmica, confere vantagens frente à creatinina plasmática e ao débito urinário utilizados nos critérios KDIGO.^{52,53} No entanto, esses biomarcadores de injúria renal podem apresentar um desempenho desfavorável caso sejam analisados isoladamente.⁴⁹ Assim, a análise combinada de morbidades clínicas, condições perioperatórias, marcadores tradicionais e novos biomarcadores confere maior acurácia para o diagnóstico e o tratamento de pacientes com IRA.^{42,54}

Nesse contexto, a nefrotoxicidade relacionada aos fluidos, em especial aos coloides, é preocupação constante associada à reposição volêmica. Logo, permanecem dúvidas quanto ao real benefício do uso de soluções de Hidroxietilamido 6% frente às possíveis complicações renais e hemorrágicas, o que levou a restrições do uso clínico impostas pela European Medicines Agency (EMA).⁶⁵ Em contrapartida, outros estudos reforçam a segurança dessas soluções no contexto perioperatório da reposição volêmica atual.⁶⁴

O potencial de injúria renal associado a soluções contendo Hidroxietilamido 6% foi relatado em estudos com análise microscópica do parênquima renal após administração dessa solução, indicando possível injúria semelhante à nefrose osmótica.^{70,71} Mesmo as gerações mais recentes de coloides sintéticos constituem risco para os rins em pacientes graves e sépticos, apesar de novas soluções serem desenvolvidas com menor concentração (6%), menor peso molecular (130 kDa) e reduzido grau de substituição molar (0,4), a fim de facilitar a excreção renal e reduzir o acúmulo tecidual desta molécula.^{61,72}

Embora a quantidade de estudos sobre o assunto seja abundante na literatura, há ainda algumas questões a serem respondidas em relação à administração de fluidos e suas consequências. Por exemplo, há poucas evidências científicas relacionadas aos efeitos dos coloides na função renal de pacientes cirúrgicos hígidos, não graves ou com problemas de saúde controlados e sem sinais de sepse.^{28,73} Especialmente, há poucos dados de evolução a longo prazo, ou seja, semanas após a cirurgia, em relação à função renal de pacientes que receberam Hidroxietilamido 6% durante o procedimento cirúrgico.

Sendo assim, propôs-se um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com pacientes que apresentam morbidades controladas e função renal normal, submetidas a histerectomia abdominal. Trata-se de um procedimento cirúrgico comum, de médio porte, realizado em vários hospitais no mundo, com risco baixo, mas presente, de causar lesões renais devido a

sangramentos e alterações hemodinâmicas intraoperatórias.⁷⁴ Assim, é possível avaliar a função renal de forma direta, por meio da sondagem vesical de demora, rotineiramente necessária para essa cirurgia, o que torna possível a coleta de urina e o acompanhamento do débito urinário em tempo real durante o procedimento anestésico-cirúrgico.

3. HIPÓTESE

A hipótese desse estudo é a de que a reposição volêmica guiada por metas utilizando Hidroxietilamido 6% é tão segura para a função renal das pacientes quanto aquela realizada, exclusivamente, com Ringer lactato, de acordo com os critérios KDIGO e a análise de biomarcadores NGAL e KIM-1 urinários. E, ainda, promove melhor estabilidade hemodinâmica intraoperatória, reduz a incidência de complicações pós-operatórias associadas à hipervolemia e não aumenta o sangramento intraoperatório em pacientes submetidas a histerectomia abdominal eletiva, sob anestesia geral.

4. OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo primário avaliar comparativamente os efeitos das soluções Hidroxiethylamido 6% e Ringer lactato na função renal de pacientes submetidas a histerectomia abdominal sob anestesia geral, por meio da análise dos valores de NGAL e de KIM-1 urinários, bem como por meio dos critérios KDIGO em dois momentos distintos: 24 horas e 40 dias após anestesia.

Os objetivos secundários são:

- avaliar o comportamento hemodinâmico por meio de monitorização não-invasiva padrão: pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio (SatO₂) nos períodos intraoperatório na sala cirúrgica e pós-operatório imediato na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA);
- comparar o volume total infundido de soluções coloides e cristaloides no período intraoperatório e na SRPA;
- estudar comparativamente o balanço hídrico e suas variantes no perioperatório;
- comparar a quantidade de perda sanguínea e a necessidade de transfusões sanguíneas nos períodos intra e pós-operatório;
- comparar a incidência de outras complicações pós-operatórias imediatas e tardias, como pneumonia, deiscência e infecção da ferida cirúrgica, alterações da coagulação sanguínea, entre outras;
- comparar o tempo de permanência hospitalar.

5. MÉTODOS

Trata-se de ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, no período de novembro de 2015 a março de 2018.

5.1 Aspectos éticos e legais

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - sob número 1.246.806 (Anexo A) e incluso no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC): RBR-7J75Q5. Obteve-se, na véspera da cirurgia, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1) de pacientes adultas informadas sobre a pesquisa, entre 18 e 65 anos de idade, que seriam submetidas a histerectomia abdominal não-oncológica, em caráter eletivo, sob anestesia geral.

5.2 Randomização e cegamento

As pacientes do estudo foram randomizadas em dois grupos: Ringer lactato (RL) ou Hidroxietilamido 6% (HES) (Voluven® Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany). Os protocolos de pesquisa com códigos gerados por programa de computador (random.org) foram guardados em envelopes opacos contendo a escala de randomização, distribuindo-se aleatoriamente as pacientes em cada grupo.

Os envelopes somente foram abertos pela equipe médica envolvida nos cuidados intraoperatórios no momento de se iniciar a anestesia. O médico responsável pela avaliação dos resultados de exames laboratoriais e possíveis complicações apresentadas pelas pacientes do estudo não foi informado a qual grupo a paciente pertencia.

5.3 Critérios do estudo

Foram incluídas no estudo pacientes classificadas, segundo os critérios da *American Society of Anesthesiologists* (ASA), como estado físico ASA I e II, que seriam submetidas a histerectomia abdominal não-oncológica. O consentimento para participar do estudo foi livre, totalmente voluntário, e as pacientes poderiam abandonar o estudo a qualquer momento, sem que isso resultasse em prejuízos para seu tratamento na instituição.

Não foram incluídas pacientes com qualquer alteração prévia da função renal, definida como taxa de filtração glomerular (TFG) $< 60 \text{ml}.1,73\text{m}^{-2}.\text{min}^{-1}$ por meio de cálculo pela fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology*)⁷⁵ ou relação proteinúria/creatinina urinária $> 0,3$.⁷⁶. A fórmula CKD-EPI, atualmente mais utilizada para estimar a taxa de filtração glomerular,⁷⁵ está expressa no Quadro 3.

Quadro 3 - Fórmulas para cálculo da taxa de filtração glomerular

Sexo	Grupo	Creatinina (mg.dl ⁻¹)	Fórmula
Feminino	Negras	$\leq 0,7$	$\text{TFG} = 166 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{idade}}$
		$> 0,7$	$\text{TFG} = 166 \times (\text{Cr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}}$
	Brancas	$\leq 0,7$	$\text{TFG} = 144 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{idade}}$
		$> 0,7$	$\text{TFG} = 144 \times (\text{Cr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}}$
Masculino	Negros	$\leq 0,9$	$\text{TFG} = 163 \times (\text{Cr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{idade}}$
		$> 0,9$	$\text{TFG} = 163 \times (\text{Cr}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}}$
	Brancos	$\leq 0,9$	$\text{TFG} = 141 \times (\text{Cr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{idade}}$
		$> 0,9$	$\text{TFG} = 141 \times (\text{Cr}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}}$

Cr = Creatinina plasmática; TFG = Taxa de Filtração Glomerular;

Também não foram incluídas pacientes com hipertensão arterial sistêmica não-controlada (PAS > 180 mmHg ou PAD > 120 mmHg), diabetes mellitus descontrolado (glicemia de jejum > 200 mg.dl⁻¹), em uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais ou diuréticos, ou com obesidade grau II ou superior (IMC > 35 kg.m²).

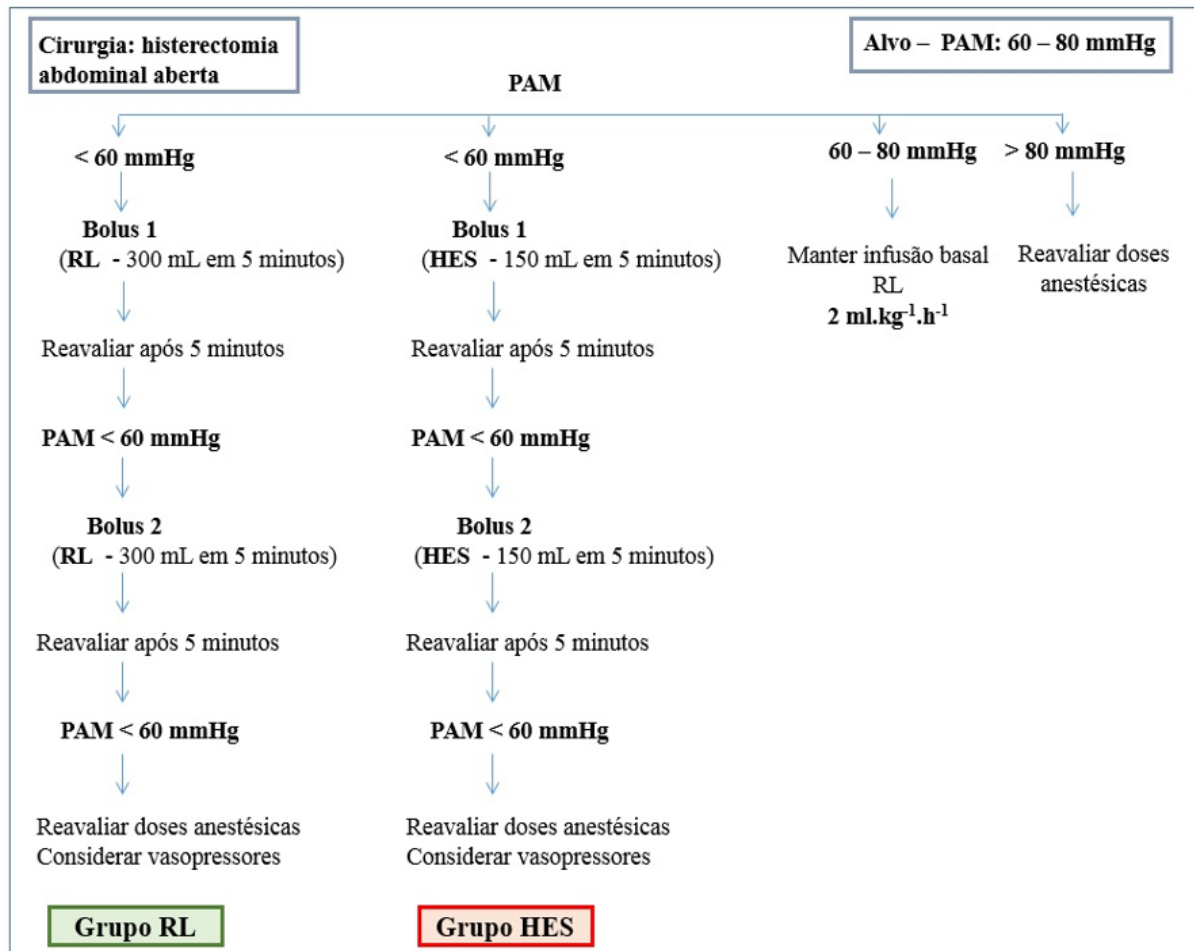
Os critérios de exclusão compreenderam sangramento intraoperatório grave na sala de cirurgia ou nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico, com necessidade de transfusão sanguínea. Foram excluídas as pacientes que receberam medicações diferentes do protocolo estabelecido, com potencial de alterar a análise dos dados.

O seguimento das pacientes por profissional médico diferente daquele que participou do procedimento anestésico-cirúrgico ocorreu em três momentos: véspera da cirurgia, 24 horas de pós-operatório e 40 dias após a cirurgia. As pacientes que após randomização e inclusão no estudo não retornaram à consulta após 40 dias ou que solicitaram não mais participar da pesquisa foram consideradas como perda de seguimento e, conseqüentemente, excluídas da análise estatística dos dados.

5.4 Protocolo do estudo

De acordo com as estratégias de reposição volêmica guiada por metas utilizadas no presente estudo, as pacientes foram monitorizadas com cardioscopia contínua de cinco vias, oximetria de pulso, capnografia com analisador de gases, pressão arterial não-invasiva de modo oscilométrico e débito urinário por sondagem vesical de demora. Com base na pressão arterial média (PAM), a administração das soluções foi guiada pelo protocolo expresso na Figura 1.

Figura 1 - Protocolo de reposição volêmica do estudo



Legenda: PAM = Pressão Arterial Média; RL = Ringer Lactato; HES = Hidroxietilamido 6%;

Em ambos os grupos, administrou-se 300 ml de RL durante a indução anestésica, após a obtenção do acesso venoso. Todas as pacientes receberam infusão basal padrão de RL de $2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ em bomba de infusão contínua Santronic® ST550 T2 (São Paulo - SP, Brasil) para reposição volêmica de perdas insensíveis e diurese intraoperatórias. O protocolo desse estudo estabeleceu como meta hemodinâmica manter PAM entre 60 - 80 mmHg, com base em estudos que demonstraram segurança para perfusão renal com esse intervalo pressórico.^{25,35,42} Em casos de hipotensão, definida como PAM < 60 mmHg, realizou-se expansão volêmica, em paralelo à reposição padrão (RL $2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$), dependendo do grupo, de acordo com o fluxograma do estudo (Figura 1). O mesmo protocolo aplicado no intraoperatório foi mantido durante a permanência da paciente na SRPA.

Para o grupo HES nesse estudo, ficou estabelecida a dose máxima de 20 ml.kg^{-1} de Hidroxietilamido 6% no intraoperatório, com base no volume médio utilizado desse fluido, de acordo com protocolo institucional. Segundo a literatura, o limite seguro para essa solução é de, no máximo, $50 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$.⁷⁷

Os dados hemodinâmicos foram gravados a cada cinco minutos durante a cirurgia e a cada 15 minutos na SRPA, sendo armazenados para análise posterior. A estimativa de sangramento intraoperatório deu-se pela diferença de peso de compressas utilizadas na cirurgia (peso seco de cada compressa pequena = 10g, e cada compressa grande = 20g) e pelo volume de sangue presente no aspirador cirúrgico, anteriormente à irrigação peritoneal, ao final da cirurgia.

Por meio de sondagem vesical de demora instalada logo após indução anestésica, obteve-se débito urinário no intraoperatório e durante a recuperação anestésica. O balanço hídrico perioperatório foi calculado pela diferença entre o volume de soluções infundidas e o volume de perdas (sangramento e diurese). A sobrecarga de líquidos foi calculada pela razão entre o balanço hídrico total e o peso pré-operatório de cada paciente multiplicado por 100, sendo considerado sobrecarga de volume quando maior que 10%.⁸

Os dados do estudo foram anotados em formulários específicos (Apêndice 2), com diversos itens para análise. As anotações incluíram dados do intraoperatório, recuperação pós-anestésica e pós-operatório. No intraoperatório, foram aferidos volume de soluções administradas, sangramento estimado, diurese, necessidades de fármacos vasoativos ou vasodilatadores, complicações intraoperatórias, tempo de cirurgia e tempo de despertar. Durante a recuperação pós-anestésica, foram anotados, também, o volume de soluções administradas, complicações imediatas, diurese, necessidade de fármacos vasoativos, tempo de permanência na SRPA, ocorrência de dor e sua intensidade por meio da Escala Verbal Numérica (EVN) de 0 - 10, sendo que a nota 0 corresponde à ausência de dor e a nota 10 representa a máxima dor relatada pela paciente. No pós-operatório imediato (24 horas após anestesia), foi aferido peso das pacientes para comparação com peso corporal antes da cirurgia, e foram investigadas complicações pós-operatórias precoces; as complicações pós-operatórias tardias foram acessadas no retorno da paciente ao serviço 40 dias após a cirurgia, para consulta de pós-operatório com a equipe cirúrgica.

5.5 Coleta de amostras e análise laboratorial

Na véspera e 24 horas após a cirurgia, coletou-se amostras de sangue (4 ml) para análise de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), creatinina plasmática (CrP) e ureia (Ur). Nesses momentos, também foram coletadas amostras de urina (2 ml) para análise de creatinina urinária, proteinúria, NGAL e KIM-1. Após 40 dias de cirurgia, foram repetidas apenas amostras de urina para comparar com as amostras de períodos anteriores.

Duas amostras de urina para cada um dos três momentos foram armazenadas em frascos padronizados Eppendorf Safe-Lock Tubes 2ml (Hamburg, Alemanha), devidamente pipetados por profissional não participante do procedimento cirúrgico, congelados a -80°C , identificados por letras e números correspondentes a cada paciente e momento do estudo, respectivamente. O armazenamento das amostras de urina mantidas congeladas a -80°C mantém os biomarcadores urinários estáveis para dosagem posterior.⁷⁸

As dosagens dos biomarcadores NGAL e KIM-1 foram realizadas em um único momento, em laboratório específico da Unidade de Pesquisa Experimental - UNESP, campus - Botucatu, por profissional capacitado, isento de contato com as pacientes ou protocolos do estudo, utilizando kits de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), marca Elabscience (Wuhan, Hubei, China), adquiridos do laboratório Genbiotech Diagnostica (São Paulo - SP, Brasil), seguindo corretamente as orientações do manual de instruções do fabricante.

Por meio das amostras de urina, realizou-se também aferição da creatinina urinária (CrU) e proteinúria que foram utilizadas no cálculo da relação proteinúria/creatinina urinária (P/CrU). A relação (P/CrU) demonstra a perda de proteína na urina em amostra isolada (equivalente à proteinúria de 24h), com intervalo de normalidade entre 0,03 - 0,3.^{79,80} Assim, valores superiores a 0,3 indicam injúria renal.⁸⁰

Os critérios diagnósticos de IRA no pós-operatório imediato e tardio foram avaliados segundo os critérios KDIGO, comparando com os valores pré-operatórios de cada paciente, de modo que, as dosagens laboratoriais de cada marcador renal antes da cirurgia corresponderiam, portanto, aos valores basais individualmente. Logo, um aumento de creatinina plasmática superior a $0,3\text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ por 48h comparado aos valores basais pré-operatórios ou débito urinário inferior a $0,5\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ por tempo superior a 6h constituiria diagnóstico de IRA.⁴⁸

A evolução dos biomarcadores urinários NGAL e KIM-1, comparado aos valores pré-operatórios, foram utilizados como possíveis preditores de IRA. Para os novos biomarcadores, dosagem de NGAL superior a 100 ng.ml^{-1} corresponderia a provável IRA, da mesma forma que um aumento superior a 3 vezes o valor basal de KIM-1.^{52,54}

5.6 Anestesia e recuperação

Após admissão na sala operatória e monitorização conforme relatado anteriormente (item 5.4), realizou-se pré-oxigenação das pacientes sob máscara facial com oxigênio a 100% durante cinco minutos e indução anestésica venosa com sufentanil ($0,5-0,7 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) e propofol (2 mg.kg^{-1}). Rocurônio ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$) foi administrado por via endovenosa, de acordo com o monitor TOF-Watch® SX (MIPM - Mammendorfer Institut Für Physik Und Medizin - Mammendorf, Alemanha) para monitorização da junção neuromuscular. Após a instalação do bloqueio neuromuscular ($\text{TOF} \leq 4$), a intubação orotraqueal foi realizada e confirmada por ausculta pulmonar bilateral e capnografia. A anestesia foi mantida com a inalação contínua de isoflurano em concentração variável de acordo com a demanda de cada procedimento e paciente associada à infusão contínua de remifentanil ($0,1-0,3 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) por via endovenosa. A manutenção do bloqueio neuromuscular foi realizada com doses subsequentes (correspondentes a 20% da dose inicial) do bloqueador neuromuscular utilizado na indução anestésica, ao aparecimento da segunda resposta no TOF ($\text{TOF} = 2$). Ao final da cirurgia, todas as pacientes foram submetidas à reversão farmacológica do bloqueio neuromuscular, antes do despertar da anestesia.

Ao longo da cirurgia, os sinais vitais das pacientes foram continuamente monitorizados e os valores das variáveis hemodinâmicas foram gravados a cada cinco minutos de forma eletrônica automática. Posteriormente, avaliou-se o número absoluto de episódios de hipotensão, expressos por valores de pressão arterial média ($\text{PAM} < 60 \text{ mm Hg}$) e sistólica ($\text{PAS} < 90 \text{ mm Hg}$) Os valores dos sinais vitais foram avaliados nos momentos 0, 30, 60, 90, 120 minutos da cirurgia e ao despertar para controle do estudo. O momento 0 correspondeu à indução anestésica e o momento “ao despertar”, quando ocorreu a retirada do tubo orotraqueal.

A profilaxia para náuseas e vômitos se deu por via endovenosa, com a administração de dexametasona 8 mg após indução anestésica, e ondansedrona 8mg ao final da cirurgia.⁸¹ Para

profilaxia de dor no pós-operatório e possível redução do consumo de opioides,⁸² todas as pacientes receberam, por via endovenosa, 5 mg de metadona após indução anestésica, 2g de dipirona e 100 mg de tramadol ao término da cirurgia. Em caso de dor referida na SRPA, administrou-se morfina como medicação de resgate, com dose titulada de acordo com a escala verbal numérica (EVN) entre 0 e 10, considerando, como limite mínimo para tratamento, o relato de dor com intensidade 4 nessa escala.⁸²

Anti-inflamatórios não-esteroidais não foram incluídos no protocolo de analgesia durante a cirurgia ou recuperação pós-anestésica. No entanto, no período pós-operatório imediato, devido ao protocolo de analgesia da enfermagem da instituição, todas as pacientes receberam anti-inflamatórios não-esteroidais durante a internação hospitalar. Porém, as mesmas foram orientadas a não utilizar esse tipo de medicação por conta própria em casa por até 40 dias após a cirurgia, além de anotar todas as medicações que utilizaram nesse período (antibióticos, analgésicos, entre outros).

As possíveis complicações pós-operatórias imediatas e tardias foram avaliadas pela equipe médica responsável durante a internação hospitalar e no retorno 40 dias após a cirurgia, respectivamente. As pacientes foram orientadas a retornar à instituição a qualquer momento em caso de quaisquer complicações observadas nesse período.

5.7 Validação do estudo

Por se tratar de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado, os critérios estabelecidos no diagrama CONSORT⁸³ foram utilizados a fim de garantir o seguimento das normas para essa pesquisa, conforme Anexo B.

Para a análise da qualidade metodológica do ensaio clínico desenvolvido, utilizou-se a escala Jadad,⁸⁴ expressa no Anexo C. De acordo com essa escala, o ensaio clínico atende às normas de qualidade quando a pontuação é superior a três (3), reduzindo, assim, a possibilidade de vieses.⁸⁴

5.8 Análise estatística

5.8.1 Tamanho amostral

De acordo com estudos prévios conduzidos por Kancir et al.^{85,86} com confiabilidade de 95%, grau de significância de 5% e poder de teste de 90%, seriam necessários 22 pacientes por grupo para detectar diferença de 100 ng.ml⁻¹ de NGAL urinário, com desvio-padrão de 100 ng.ml⁻¹. Assim, estimamos tamanho amostral de 66 pacientes devido à possibilidade de perda de 50% da amostra no seguimento de 40 dias após a cirurgia, como já observado na instituição.

5.8.2 Testes estatísticos

Os dados referentes ao estudo foram colhidos por avaliadores múltiplos e transcritos para ficha de avaliação individual especificamente desenvolvida para esse fim.

Inicialmente, foram feitas análises descritivas a partir dos dados do período intraoperatório, da SRPA e do primeiro dia de pós-operatório e dos exames laboratoriais, com o cálculo de média e desvio padrão para as variáveis quantitativas e frequência, e percentuais para as variáveis categorizadas, levando em conta os grupos (RL e HES).

Utilizou-se o teste Shapiro-Wilk para determinar a normalidade dos dados. Variáveis contínuas de distribuição normal foram expressas como média e desvio-padrão, sendo analisadas as comparações de médias para dois grupos utilizando teste t-Student em caso de dados simétricos. Para variáveis contínuas de distribuição assimétrica, as comparações foram feitas utilizando o ajuste em distribuição gama. Variáveis categóricas foram expressas como contagens absolutas (%) e analisadas com o teste Qui-quadrado de Pearson (X^2).

Para a comparação das variáveis dos exames laboratoriais em três momentos utilizou-se delineamento em medidas repetidas avaliando a interação grupo *versus* momento. Para o caso de dados com distribuição simétrica, foi utilizado o teste de ANOVA em medidas repetidas seguido do teste de comparação múltipla de Tukey ajustado. No caso de dados com distribuição assimétrica, o ajuste em distribuição gama foi utilizado, seguido do teste de comparação múltipla de Wald. Todas as análises foram feitas fixando o nível de significância em 5% ou o p-valor correspondente e utilizando o programa SAS for Windows, v.9.4.

6. RESULTADOS

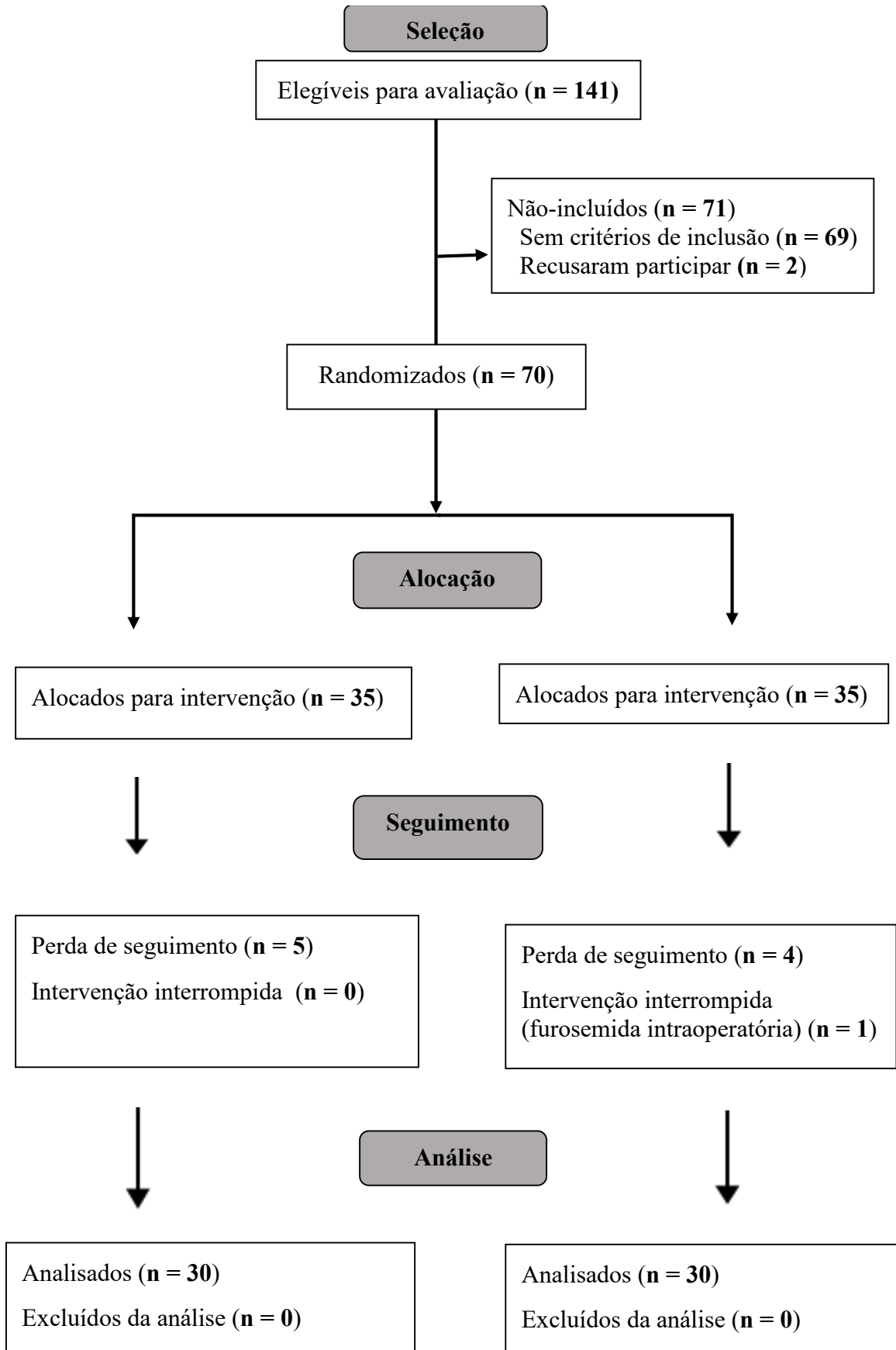
Entre primeiro de novembro de 2015 e 28 de março de 2018, 141 pacientes do sexo feminino realizaram histerectomia abdominal eletiva no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Destas, 71 pacientes não foram incluídas no estudo, sendo que, 69 pacientes apresentavam critérios de não-inclusão, com predomínio de: uso de diuréticos, diabetes mellitus descontrolado e obesidade grau II ou superior. Duas pacientes não concordaram em participar da pesquisa.

Setenta pacientes com critérios de inclusão aceitaram espontaneamente participar do estudo. Destas, 35 pacientes foram incluídas no grupo Ringer lactato (RL) e 35 no grupo Hidroxietilamido 6% (HES), aleatoriamente segundo programa eletrônico de randomização. No decorrer do estudo, houve perda de seguimento de cinco pacientes do grupo RL e de quatro do grupo HES que não retornaram à consulta médica após 40 dias de cirurgia, além de uma paciente do grupo HES que recebeu diurético (furosemida) no intraoperatório.

Ao final da análise, 60 pacientes concluíram o estudo, sendo 30 pacientes no grupo RL e 30 pacientes no grupo HES. A Figura 2 expressa os referidos dados, segundo diretrizes do diagrama CONSORT⁸³ (Anexo B).

De acordo com a metodologia do estudo, os critérios de randomização das pacientes e mascaramento dos pesquisadores foi satisfatória. As perdas de indivíduos do estudo foram relatadas de acordo com as diretrizes Consort (Figura 2). Com isso, a pontuação desse estudo conforme o escore Jadad⁸⁴ é cinco (5) (Anexo C).

Figura 2 - Fluxograma de análise das participantes



6.1 Características das pacientes

Os grupos foram homogêneos em relação aos parâmetros antropométricos, demográficos e função renal prévia (Tabela 1) ao estado físico das pacientes segundo à classificação da ASA (Tabela 2) e quanto à presença de morbididades prévias (Tabela 3). As principais morbididades encontradas nos grupos RL e HES foram: hipertensão arterial sistêmica (HAS), disfunção tireoidiana e obesidade grau I (IMC = 30 - 35 kg.m²).

Tabela 1 - Comparação entre grupos para variáveis antropométricas e taxa de filtração glomerular pré-operatória

Variável	RL (n = 30)	HES (n = 30)	p-valor
	Média ± DP	Média ± DP	
Idade (anos)	43,7 ± 5,4	46,0 ± 5,5	0,11
Peso (kg)	75,0 ± 11,8	72,6 ± 12,3	0,43
Altura (cm)	160,2 ± 6,2	160,5 ± 6,1	0,85
IMC (kg.m²)	29,2 ± 3,8	28,2 ± 4,7	0,38
TFG (ml.1,73m².h⁻¹)	103 ± 11,9	104,8 ± 11,9	0,56

Teste t-Student para amostras independentes, p < 0,05, IC 95%. DP = desvio padrão; IMC = Índice de Massa Corpórea; HES = grupo Hidroxietilamido; RL = grupo Ringer Lactato; TFG = Taxa de filtração glomerular.

Tabela 2 - Estado físico das pacientes segundo classificação ASA

Variável	Categorias	RL (n = 30) (%)	HES (n = 30) (%)	p-valor
ASA	I	12 (40)	9 (30)	0,42
	II	18 (60)	21 (70)	

Teste X² a 5% para associação entre variáveis categorizadas. ASA = *American Society of Anesthesiologists*; HES = grupo Hidroxietilamido; RL = grupo Ringer Lactato.

Tabela 3 - Comorbidades apresentadas pelas pacientes por grupo

Morbidades	RL (n = 30) (%)	HES (n = 30) (%)
HAS	6 (20)	7 (23,3)
Doenças da tireoide	7 (23,3)	2 (6,6)
Tabagismo	1 (3,3)	9 (30)
Obesidade I	8 (26,6)	4 (13,3)
Asma	2 (6,6)	2 (6,6)
Diabetes	1 (3,3)	0

Teste X² a 5% para associação entre variáveis categorizadas. HES = grupo Hidroxietilamido; RL = grupo Ringer Lactato;

6.2 Dados intraoperatórios

Os grupos foram homogêneos em relação ao total de sangramento e diurese intraoperatórios, tempo de cirurgia e de retirada do tubo orotraqueal, que corresponde ao final da anestesia (Tabela 4).

Tabela 4 - Dados intraoperatórios de acordo com os grupos

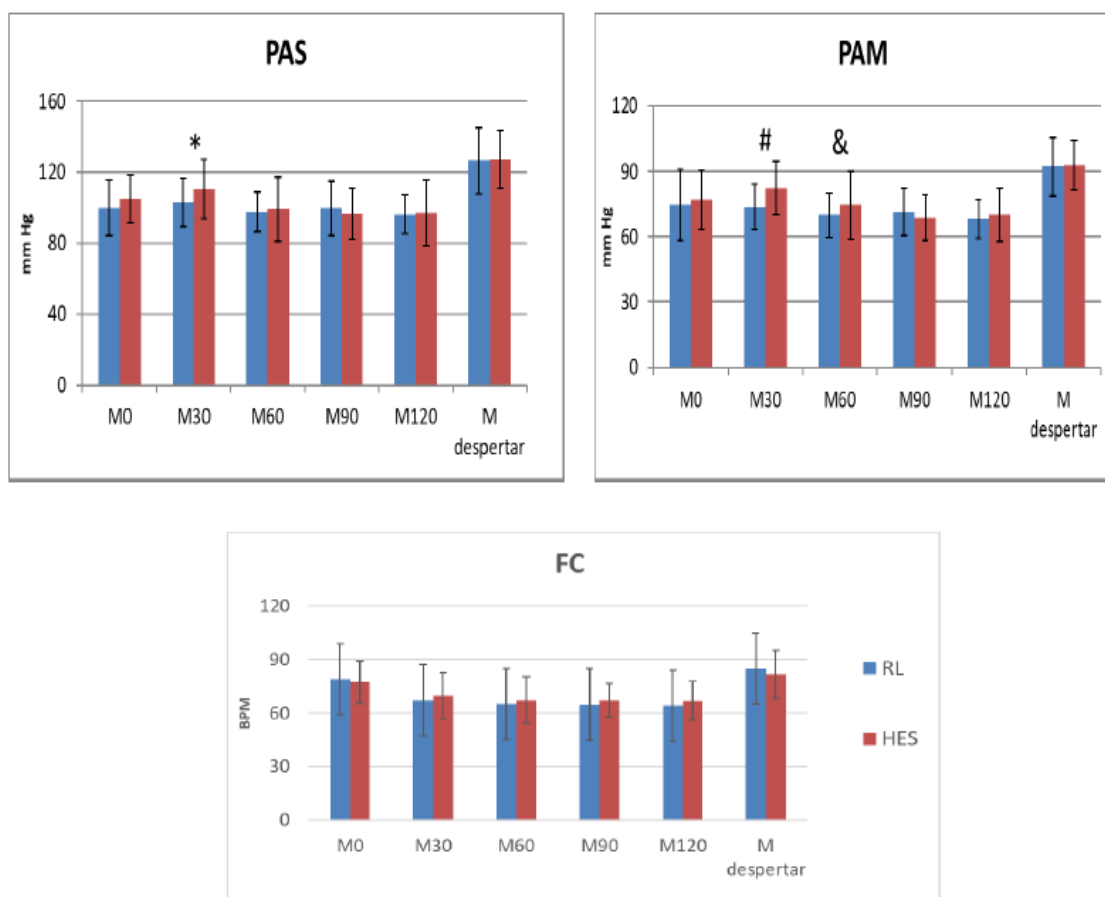
Variável	RL (n = 30) Média ± DP	HES (n = 30) Média ± DP	p-valor
Sangramento intraoperatório (ml)	495,5 ± 338,2	439,8 ± 286,9	0,50
Diurese intraoperatória (ml)	158 ± 95,2	161,7 ± 73,7	0,87
Duração da cirurgia (min)	150,0 ± 40,6	149,7 ± 41,6	0,97
Tempo para retirada do TT (min)	12,4 ± 5,4	14,6 ± 8,7	0,23

Teste t-Student para amostras independentes, $p < 0,05$, IC: 95%; DP = desvio-padrão; HES = grupo Hidroxietilamido; RL = grupo Ringer Lactato; TT = tubo traqueal;

6.3 Parâmetros hemodinâmicos

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para pressão arterial sistólica no momento 30 minutos e para pressão arterial média nos momentos 30 e 60 minutos, após indução anestésica, conforme a Figura 3. Nesses momentos, observou-se que as pacientes do grupo HES apresentaram maiores valores de PAS e PAM que as pacientes do grupo RL. Em relação aos valores de frequência cardíaca, não houve diferença entre os grupos nos momentos estudados, de acordo com os gráficos da Figura 3.

Figura 3 - Comportamento dos parâmetros hemodinâmicos em diferentes momentos



Teste t-Student para amostras independentes; FC = frequência cardíaca; M = Momentos estudados após indução anestésica, em minutos; PAM = pressão arterial média; PAS = pressão arterial sistêmica;

Legenda:

* $p < 0,05$, IC 95%.

$p < 0,05$, IC 95%.

& $p < 0,05$, IC 95%.

Durante o período intraoperatório, não foram observados longos períodos de hipotensão arterial em nenhum dos grupos. Da mesma forma, o número de episódios de hipotensão arterial em cada grupo não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, conforme a Tabela 5. Ainda, não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao número de pacientes com valores de PAS < 90 mmHg e/ou PAM < 60 mmHg em algum momento no intraoperatório, segundo a Tabela 5.

Tabela 5 - Hipotensão arterial durante a cirurgia

Variáveis	RL (n = 30)	HES (n = 30)	p-valor
PAS < 90 mmHg [¥]	8,3 ± 8,5	7,87 ± 6,2	0,55
PAM < 60 mmHg [¥]	3,87 ± 4,9	3,5 ± 4,1	0,46
Pacientes com PAS < 90 mmHg [▼]	22 (73,3 %)	26 (86,6%)	0,33
Pacientes com PAM < 60 mmHg [▼]	19 (63,3 %)	21 (70 %)	0,78

[¥] Teste t-Student, para amostras independentes, p < 0,05, IC 95%.

[▼] Teste X² a 5% para associação entre variáveis categorizadas.

HES = Hidroxietilamido; PAM = Pressão Arterial Média; PA = Pressão Arterial Sistólica; RL = Ringer lactato;

Seguindo o protocolo do estudo, eventualmente, utilizou-se vasopressor para restabelecer estabilidade hemodinâmica. A medicação utilizada em todas as pacientes, quando necessário, foi efedrina, cujas doses variaram entre 5 mg e 30 mg em ambos os grupos, com p = 0,21 (teste t-Student, p < 0,05, IC 95%), portanto, sem diferença estatística. A administração de outras medicações vasopressoras ou vasodilatadoras não foi necessária nesse estudo.

6.4 Complicações Intraoperatórias

A complicação clínica observada no intraoperatório foi oligúria (débito urinário < 0,5 ml.kg⁻¹.h⁻¹) em 5 pacientes do grupo RL (16%) e 2 pacientes do grupo HES (6%).

Posteriormente, durante a recuperação pós-anestésica, as pacientes com baixo débito urinário durante a cirurgia normalizaram os valores de diurese, sem a necessidade do emprego de diuréticos, em intervalo de tempo inferior a 6 horas. O débito urinário total foi semelhante entre os grupos, conforme a Tabela 6.

Quanto ao volume de soluções, seguindo o protocolo do estudo, houve maior administração de cristalóide no grupo RL comparado ao grupo HES, com diferença estatisticamente significativa. Da mesma forma, as pacientes do grupo RL receberam maior volume total de soluções que aquelas do grupo HES, com diferença estatística. A Tabela 6 demonstra a média dos volumes parcial e total de soluções empregadas em cada grupo.

Ainda, após administração de fluidos para reposição volêmica, houve predomínio de acúmulo de líquidos nas pacientes do grupo RL, uma vez que o balanço hídrico e a sobrecarga de fluidos foram maiores nesse grupo em relação ao grupo HES, com diferença estatisticamente significativa, de acordo com a Tabela 6.

Tabela 6 - Avaliação do volume de fluidos administrados e perdidos

Variáveis	RL (n = 30) Média ± DP	HES (n = 30) Média ± DP	p-valor
Volume RL (ml)	1277,4 ± 812,7	630,4 ± 310,2	0,0002
Volume HES 6% (ml)	0	439,6 ± 243,0	-
Volume total (ml)	1571,6 ± 875,2	1240,3 ± 433,8	0,03
Débito urinário (ml.kg⁻¹.h⁻¹)	1,05 ± 0,60	1,4 ± 0,97	0,09
Balanço hídrico (ml)	780 ± 720	430 ± 440	0,03
Sobrecarga de fluidos (%)	11,7 ± 10,4	7,0 ± 6,3	0,04

Teste t-Student, para amostras independentes, p < 0,05, IC 95%. RL = Ringer lactato; HES = Hidroxietilamido; DP = desvio-padrão;

6.5 Complicações 40 dias após cirurgia

Entre as complicações tardias 40 dias após a cirurgia, apenas 1 paciente do grupo HES (3%) apresentou infecção de ferida operatória, com melhora após tratamento clínico. A mesma complicação foi observada em 2 pacientes do grupo RL (6%), as quais também apresentaram deiscência de sutura, com necessidade de nova cirurgia, conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 7 - Complicações pós-operatórias

Complicações	RL (n = 30) (%)	HES (n = 30) (%)
Infecção de ferida operatória	2 (6,6)	1 (3,3)
Deiscência de sutura	2 (6,6)	0
Reoperação	2 (6,6)	0

Teste X² a 5% para associação entre variáveis categorizadas. HES = grupo Hidroxietilamido; RL = grupo Ringer Lactato;

6.6 Recuperação pós-anestésica

Assim como no intraoperatório, o volume de cristaloides administrado às pacientes do grupo RL foi maior que no grupo HES, com diferença estatística. Nenhuma paciente necessitou de medicações vasoativas nesse período. Quanto aos sintomas pós-operatórios, três (3) pacientes do grupo Ringer lactato e cinco (5) do grupo HES referiram náuseas no pós-operatório, e apenas 1 paciente do grupo HES apresentou vômito. A dor referida pelas pacientes foi semelhante nos grupos, assim como a média de doses de morfina utilizada. O tempo de permanência na SRPA foi análogo entre os grupos, conforme apresentado na Tabela 8.

Tabela 8 - Dados da recuperação pós-anestésica entre os grupos

Variáveis	RL (n = 30) Média ± DP	HES (n = 30) Média ± DP	p-valor
Volume RL (ml)	294,2 ± 176,7	214,6 ± 125,4	0,049
EVN	5,03 ± 3,3	4,47 ± 4,0	0,55
Dose de Mofina (mg)	4,13 ± 4,2	3,93 ± 4,3	0,85
Tempo de permanência na SRPA (min)	101,7 ± 65,7	84,77 ± 41	0,23

Teste t-Student para amostras independentes $p < 0,05$, IC 95%. DP = desvio-padrão; EVN = Escala Verbal Numérica; HES = Hidroxietilamido; RL = Ringer lactato; SRPA = Sala de Recuperação pós-anestésica;

6.7 Análise laboratorial perioperatória

Os valores de hemoglobina e hematócrito foram analisados na véspera da cirurgia e no 1º dia pós-operatório, ora fixando-se os momentos (pré ou pós-operatório) - letras maiúsculas - ora fixando-se os grupos (RL ou HES) - letras minúsculas - como apresentados na Tabela 9. Assim, temos que não há diferença estatisticamente significativa de variações de hemoglobina ou hematócrito entre os grupos, fixando-se os momentos. Contudo, ao se fixar os grupos, as pacientes do grupo RL apresentaram menores valores de hemoglobina e hematócrito no pós-operatório comparado ao período pré-operatório, o que não ocorre no grupo HES, provavelmente por hemodiluição, uma vez que o sangramento intraoperatório foi semelhante entre os grupos (vide Tabela 4).

Tabela 9 - Valores de hemoglobina e hematócrito no perioperatório

Variáveis	Grupos	Pré	Pós	p-valor
		Média ± DP	Média ± DP	
Hb	RL	13,21 ± 2,1 aA	11,82 ± 2,0 bA	0,48
	HES	12,13 ± 1,9 aA	11,26 ± 1,9 aA	
Ht	RL	40,60 ± 5,6 aA	36,18 ± 5,5 bA	0,43
	HES	37,64 ± 5,2 aA	34,83 ± 5,7 aA	

ANOVA em medidas repetidas - Médias seguidas de mesma letra maiúscula (fixando momentos) não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5%; médias seguidas de mesma letra minúscula (fixando grupos) não diferem significativamente pelo teste de Tukey a 5%. DP = desvio-padrão; HES = Hidroxietilamido; RL = Ringer Lactato; Hb = Hemoglobina (mg.dl⁻¹); Ht = Hematócrito (%);

6.8 Função renal

A análise de marcadores plasmáticos tradicionais de função renal, ureia (Ur) e creatinina (CrP), foi semelhante estatisticamente entre os grupos nos momentos pré e pós-operatório. Todavia, dentro de cada grupo, houve aumento de ureia e redução de creatinina plasmática. O aumento dos valores de ureia foi estatisticamente significativo apenas no grupo RL. Estes dados estão representados na Tabela 10.

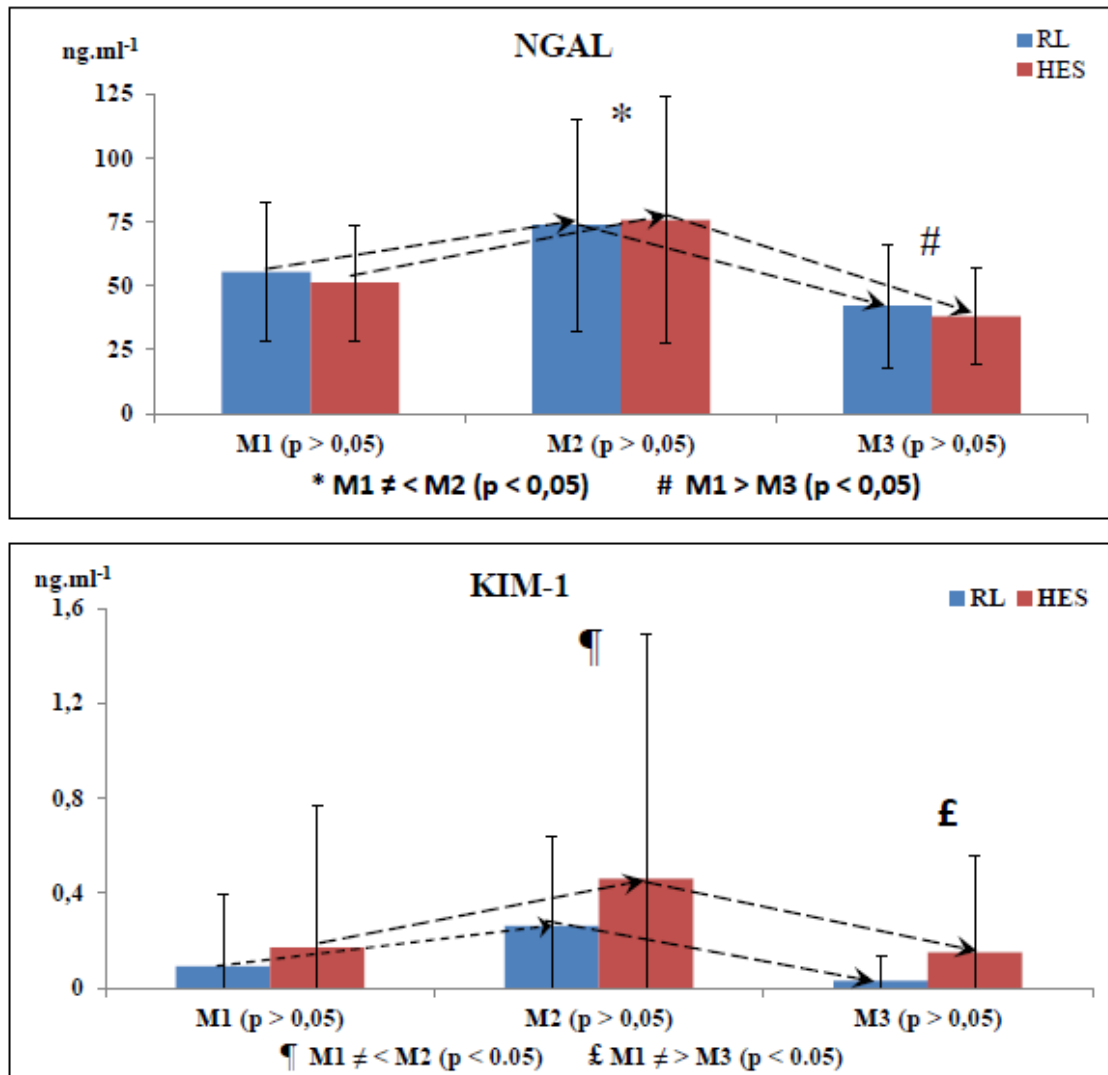
Tabela 10 - Análise de marcadores plasmáticos de função renal

Variáveis	Grupos	Pré	Pós	p-valor
		Média ± DP	Média ± DP	
Ur	RL	25,73 ± 7,3 aA	32,86 ± 10,1 bA	0,49
	HES	27,72 ± 6,8 aA	32,73 ± 8,8 aA	
CrP	RL	0,69 ± 0,12 aA	0,58 ± 0,15 bA	0,73
	HES	0,67 ± 0,10 aA	0,54 ± 0,16 bA	

ANOVA em medidas repetidas - Médias seguidas de mesma letra maiúscula (fixando momentos) não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5%; médias seguidas de mesma letra minúscula (fixando grupos) não diferem significativamente pelo teste de Tukey a 5%. DP = desvio-padrão; HES = Hidroxietilamido; RL = Ringer Lactato; CrP= Creatinina plasmática (mg.dl⁻¹); Ur = ureia (mg.dl⁻¹);

Em relação aos valores urinários de NGAL e KIM-1, ambos aumentaram no momento 24h após a cirurgia nos dois grupos, mas sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Da mesma forma, os valores desses biomarcadores apresentaram redução para valores próximos ou inferiores aos valores basais pré-operatórios quando avaliados 40 dias após a cirurgia, também sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A Figura 4 expressa o comportamento desses biomarcadores renais nos momentos analisados.

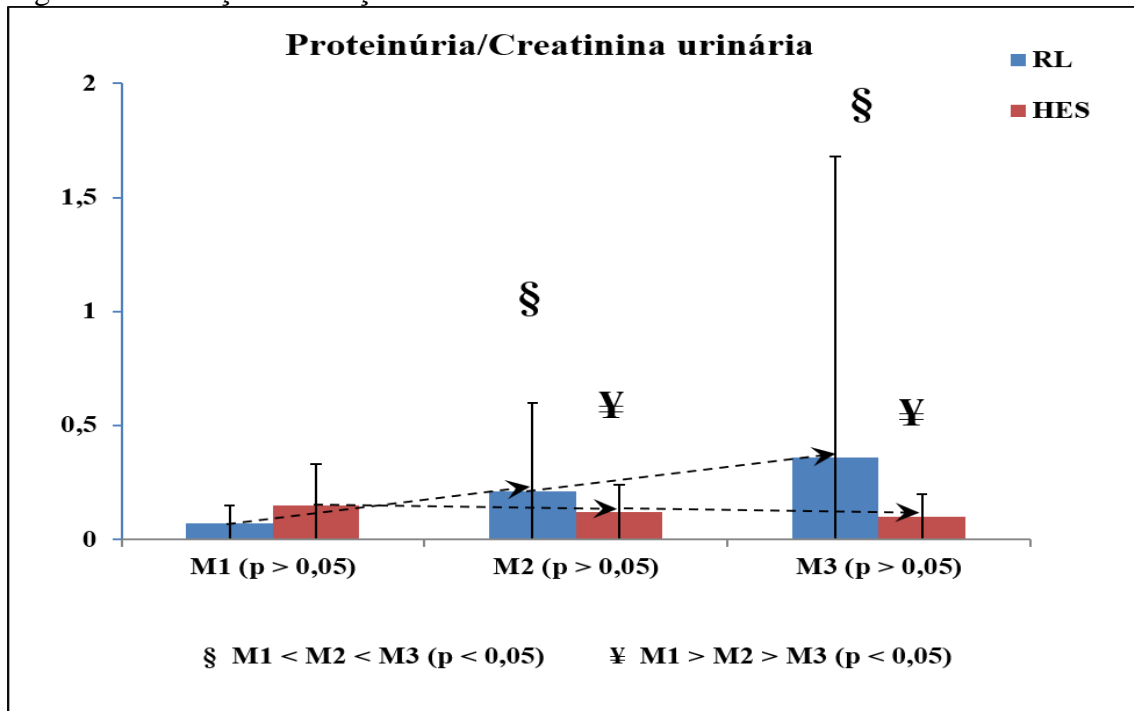
Figura 4 - Gráficos de evolução dos biomarcadores NGAL e KIM-1 nos momentos



ANOVA para medidas repetidas; M = momentos de análise laboratorial; HES = Hidroxi-etilamido; RL = Ringer lactato; KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1 (ng.ml⁻¹); NGAL = Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (ng.ml⁻¹);

A relação proteinúria/creatinina urinária (P/CrU) revelou um comportamento diferente. A proteinúria foi maior no grupo RL nos momentos 24 horas e 40 dias após a cirurgia comparados ao pré-operatório, com diferença estatisticamente significativa. Essa evolução da proteinúria, provavelmente, indica maior excreção de proteínas nas pacientes do grupo RL, o que não foi observado no grupo HES, de acordo com a Figura 5.

Figura 5 - Evolução da relação Proteinúria/Creatinina urinária nos momentos



ANOVA para medidas repetidas; M = momentos de análise laboratorial; HES = Hidroxietilamido; RL = Ringer Lactato;

A análise das médias dos valores dos biomarcadores urinários NGAL e KIM-1 e da relação Proteinúria/Creatinina Urinária estão expressos detalhadamente na Tabela 11, no Apêndice 3.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que a administração endovenosa de Hidroxietilamido 6%, comparada à administração de Ringer lactato não foi responsável por alterações significativas nos valores de NGAL e KIM-1 em pacientes com função renal pré-operatória preservada submetidas a histerectomia abdominal eletiva sob anestesia geral. Da mesma forma, os marcadores tradicionais de função renal, ou seja, ureia, creatinina plasmática e débito urinário, de acordo com os critérios KDIGO, não sugeriram sinais de IRA que pudessem ser potencialmente atribuídos à utilização de coloide, comparado ao uso exclusivo de cristalóide.

Neste estudo, em ambos os grupos, observamos o aumento nos valores de NGAL e KIM-1 urinários dosados no primeiro dia pós-operatório, com retorno aos níveis basais pré-operatórios, ou até inferiores, no seguimento 40 dias após a cirurgia. Em ensaios clínicos conduzidos por Kancir et al.,^{85,86} a evolução de NGAL foi semelhante às análises do presente estudo. Assim, o comportamento dos marcadores renais pode estar associado aos diferentes efeitos endócrino-metabólicos e às alterações hemodinâmicas presentes no intraoperatório.^{3,10,20,42,50,85} Em contrapartida, os valores de creatinina plasmática foram semelhantes entre os grupos, embora a redução desse marcador no período pós-operatório seja consequência, provavelmente, do aumento da volemia e diluição dos componentes sanguíneos no intraoperatório.¹⁰ Os biomarcadores urinários NGAL e KIM-1, por sua vez, podem auxiliar no diagnóstico precoce e no tratamento imediato da IRA relacionada a processos de isquemia-reperfusão, já que o aumento desses biomarcadores pode anteceder as alterações de creatinina plasmática.^{27,42} Por outro lado, em cenários clínicos que naturalmente elevam as dosagens de NGAL, como sepse ou nefropatia diabética, por exemplo, o papel diagnóstico de IRA pode diferir do cenário cirúrgico eletivo.⁵²

No entanto, apesar dos valores de NGAL e KIM-1 não diferirem entre os grupos nos momentos estudados, a relação proteinúria/creatinina urinária mostrou comportamento diferente. Houve aumento da relação proteinúria/creatinina urinária no grupo RL tanto 24 horas quanto 40 dias após a cirurgia. Da mesma forma, os grupos diferiram entre si em relação à variável proteinúria/creatinina urinária, com o grupo RL demonstrando valores maiores que aqueles encontrados no grupo HES 40 dias após a cirurgia. A maior excreção de proteínas pela urina por período prolongado nas pacientes do grupo RL foi achado inesperado deste estudo, visto que Joosten et al.⁸⁷ não evidenciaram alterações a longo prazo na função renal em

pacientes submetidos a cirurgias abdominais ao avaliar marcadores padronizados para função renal.⁸⁷

Como importante fator de risco para IRA, a proteinúria constitui um marcador para seguimento de doenças renais.^{49,88} Há várias formas possíveis de proteinúria, porém ainda não há consenso se todas são prejudiciais à função renal.⁸⁹ A relação proteinúria/creatinina urinária em momento isolado, como conduzido neste estudo, representa a eliminação total de proteínas na urina em 24 horas, com precisão laboratorial e menor custo.^{79,80} Majoritariamente, a proteinúria pode indicar distúrbios glomerulares, mas também, em menor expressividade, alterações na reabsorção tubular proximal.⁸⁹ Logo, alterações no parênquima renal podem estar associadas à maior infusão de solução cristalóide, à hipervolemia, maior reabsorção de água e sódio nos túbulos proximais e, conseqüentemente, maior eliminação de proteínas na urina.^{4,8,20,27,30,42}

Atualmente, os critérios KDIGO são fundamentais para o diagnóstico de IRA.⁴⁸ No entanto, a definição exata de IRA ainda é um desafio para médicos assistentes, seja no perioperatório, seja em outras situações clínicas.^{42,45} A dependência de alterações da creatinina plasmática e do débito urinário para diagnosticar IRA, baseado nos critérios KDIGO, pode contribuir para relativo atraso na identificação de pacientes com IRA em curso.^{12,24,40,42,47} Os biomarcadores NGAL e KIM-1 urinários, por sua vez, demonstraram benefícios quanto à precocidade nas alterações laboratoriais.^{42,49} Neste ensaio clínico, por exemplo, observou-se aumento considerável de NGAL e KIM-1 no primeiro dia de pós-operatório, com retorno aos níveis basais a longo prazo, porém, não houve diagnóstico de IRA nas pacientes do estudo segundo os critérios KDIGO.^{41,42,49}

No entanto, a aplicabilidade desses biomarcadores torna-se limitada em razão de fatores como, por exemplo, dificuldade de generalizar seu uso a todos os pacientes e diferentes contextos clínicos.^{42,49,52} Dessa forma, recomenda-se não se basear apenas em um único biomarcador para definir IRA, mas sim associar biomarcadores preditores de IRA, de modo a analisar a evolução laboratorial em cada paciente, em detrimento de intervalos fixos de referência.^{41,42,49,52,53} Por essa razão, no atual momento, os novos biomarcadores não substituem a creatinina plasmática e o débito urinário preconizados pelos critérios KDIGO.^{40,42,51,78} Nesse estudo, a associação de marcadores tradicionais e novos biomarcadores urinários foi útil para descartar IRA nos grupos analisados em cada momento.

No espaço amostral deste ensaio clínico, foram incluídas somente pacientes com função renal normal, motivo esse que explica a exclusão de um número tão elevado de pacientes que, possivelmente, apresentariam alteração prévia da função renal. Ademais, histerectomia abdominal eletiva é um procedimento cirúrgico de baixo risco para desenvolvimento de IRA isquêmica.⁷⁴ Uma vez que a nefrotoxicidade osmótica associada a Hidroxietilamido 6%⁷⁰ constituiu importante objetivo de avaliação nesta pesquisa, tornou-se obrigatório selecionar pacientes com função renal previamente normal. Assim, há redução de possíveis vieses para as análises laboratoriais de IRA relacionadas à solução colóide. De acordo com o delineamento desse estudo, o grupo RL recebeu maior volume de cristaloides que o grupo HES, visto que os momentos de hipotensão foram tratados com o dobro de volume de Ringer lactato comparado ao volume de Hidroxietilamido 6%. A permeabilidade vascular aos fluidos intraoperatórios é sabidamente maior às soluções cristaloides e, torna-se mais intensa em situações como hipervolemia, estímulo cirúrgico e presença de mediadores inflamatórios.⁵ Assim, o excesso de cristaloides e as consequentes alterações no glicocálix estão relacionadas a maior edema intersticial nos pacientes cirúrgicos.^{4,9,14,18,90} Algumas soluções coloidais constituídas por grandes moléculas em suspensões cristaloides, como o Hidroxietilamido 6%, conferem maior pressão osmótica intravascular e atuam, portanto, como expansores plasmáticos.^{3,6,90}

Conseqüentemente, os valores de pressão arterial sistólica e média foram maiores no grupo HES comparado ao grupo RL na primeira hora de cirurgia. Esses resultados demonstram maior permanência das soluções coloidais no meio intravascular comparado aos cristaloides.^{6,61,90} Sendo assim, a administração do mesmo volume de Ringer lactato e Hidroxietilamido 6% nos respectivos grupos, provavelmente, atrasaria o tratamento imediato da hipotensão intraoperatória no grupo RL. Essa hipótese está em conformidade com Joosten et al.,³⁹ cujo estudo apresentou maiores valores de parâmetros hemodinâmicos no grupo HES, a despeito do menor volume de fluidos administrado no intraoperatório.³⁹ Da mesma forma, Kancir et al.⁸⁶ confirmaram o maior efeito de expansão intravascular da solução Hidroxietilamido 6% por meio da análise de hormônios plasmáticos vasoativos do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com menores níveis de aldosterona e maior pressão arterial média nos pacientes do grupo HES comparados aos cristaloides no perioperatório.⁸⁶

A estabilidade cardiovascular durante os procedimentos cirúrgicos deve ser preocupação contínua, apesar de a hipotensão arterial ser um evento comum no

perioperatório.^{26,36} Contudo, os limites exatos para definir hipotensão intraoperatória continuam incertos.^{36,38,91} Além disso, condutas para abreviar os períodos de hipotensão arterial perioperatória previnem o desenvolvimento de hipoperfusão renal,^{4,24,25,45} já que pressão arterial média inferior a 60 mmHg, por período superior a 15 minutos, aumenta o risco de IRA.²⁶ Uma vez estabelecida IRA, a terapia de substituição renal torna-se necessidade iminente, com aumento considerável da mortalidade e dos custos hospitalares.^{36,45,92}

De acordo com alguns estudos que abordam mecanismos de autorregulação renal, a taxa de filtração glomerular é mantida constante por meio de valores de pressão arterial média entre 80 e 180 mmHg.^{42,93} Fora desse intervalo, a ativação de reflexos miogênicos e neuro-humorais garantem adequada pressão de perfusão renal a partir de PAM superior a 65 mmHg, como em situações de choque hemorrágico.⁹⁴ Para esse ensaio clínico, a meta de PAM superior a 60 mmHg está em conformidade com outros estudos da literatura,^{23,24,26,38,95} e confere adequada perfusão renal, observada por meio do débito urinário, mantido em níveis normais e sem diferença entre os grupos.^{40,48} Seguindo-se o protocolo de reposição volêmica deste estudo, tanto Ringer lactato quanto Hidroxietilamido 6% foram eficientes em restabelecer os alvos normais de pressão arterial média.

A monitorização hemodinâmica por meio de pressão arterial não invasiva, por método oscilométrico, foi o parâmetro que guiou a reposição de fluidos, embora, atualmente, há monitores dinâmicos que são mais eficazes em avaliar sinais de hipovolemia e fluido responsividade.^{21,33,34,37} No entanto, optou-se pela monitorização hemodinâmica habitualmente utilizada em pacientes com baixo risco cardiovascular e submetidas a cirurgias de histerectomia abdominal, de modo a não infringir risco adicional por meio de uma monitorização invasiva às participantes do estudo. Mesmo em estudos de terapia de reposição volêmica guiada por metas com monitores de maior acurácia, como variação de volume sistólico^{39,67,95,96} e doppler transesofágico,⁹⁷ maiores volumes de fluidos foram observados nos grupos que receberam cristaloides balanceados comparados aos grupos que receberam coloides sintéticos.

Dessa forma, a sobrecarga de volume após infusão de solução cristalóide predispõe muitas complicações clínicas perioperatórias, uma vez que o excesso de fluidos restringe a oferta tecidual de oxigênio, reduz a motilidade intestinal e prejudica a cicatrização cirúrgica, além de contribuir para o desenvolvimento de IRA.^{18,20,31,39,43,59,98,99} Quando superior a 10%, a sobrecarga de fluidos intensifica eventos adversos relacionados à hipervolemia, principalmente

em pacientes graves.^{8,33,34} Isso, possivelmente, explicaria as complicações pós-operatórias mais frequentes no grupo RL, embora o presente estudo não seja capaz de estabelecer tal associação com a significância estatística necessária, frente ao número limitado de pacientes e por ter sido realizado em um único centro de pesquisa.

Entretanto, balanço hídrico e o volume total de fluidos foram maiores no grupo RL comparado ao grupo HES nesse estudo. Dessa forma, Strunden et al.⁵ argumentam que é segura a administração combinada de Hidroxietilamido 6% e Ringer lactato em pacientes submetidos a cirurgias de baixo risco, desde que as doses fossem tituladas conforme a monitorização hemodinâmica.⁵ Neste estudo, limitou-se a dose máxima de Hidroxietilamido 6% a 20 ml.kg⁻¹, para uso exclusivo na vigência de hipotensão arterial, de acordo com protocolo institucional que recomenda doses inferiores a 15 ml.kg⁻¹, embora outros estudos tenham demonstrado segurança quanto à estabilidade dos marcadores renais, mesmo com doses de até 50 ml.kg⁻¹ de Hidroxietilamido 6% no intraoperatório em cirurgias de grande porte.^{6,67,77}

Ainda, no contexto da terapia de reposição volêmica guiada por metas, o uso de coloide contribui para reduzir o volume de solução cristalóide no intraoperatório, embora alguns estudos não tenham observado redução do volume total de fluidos quando comparado à reposição volêmica liberal.²⁹ Em contrapartida, o presente estudo demonstrou que o volume total de fluidos foi menor no grupo HES, no qual foi utilizado a solução Hidroxietilamido 6%, comparado ao grupo RL que recebeu apenas solução cristalóide. Por essa razão, sobrecarga de volume e balanço hídrico também foram menores no grupo coloide. Mesmo respeitando as doses preconizadas, há restrições para o uso clínico da solução Hidroxietilamido 6% em pacientes sob cuidados intensivos ou necessidade de terapia de substituição renal.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Em pacientes sépticos, por exemplo, a resposta inflamatória sistêmica lesa a barreira de glicocálix e altera intensamente a dinâmica de fluidos entre o meio intravascular e o interstício.^{9,11,14} Em pacientes graves, a perda de integridade do glicocálix e o aumento da transferência de fluidos intravasculares para os tecidos adjacentes, promove edema generalizado, o que pode ser prejudicial na presença de soluções osmoticamente ativas, como o Hidroxietilamido 6%.⁹ Por outro lado, em pacientes cirúrgicos eletivos, como as participantes deste estudo, não há alterações inflamatórias marcantes no glicocálix endotelial,¹¹ nem tampouco há disfunção renal previamente à cirurgia, os quais constituem fatores de risco para IRA perioperatória.^{42,45,88} Logo, em procedimentos cirúrgicos eletivos de pequeno a médio porte, a solução

Hidroxiethylamido 6% não foi associada a complicações clínicas maiores ou aumento na mortalidade.^{73,85,86,97,104}

Da mesma forma, não foram observados relatos de prurido pós-operatório, mesmo que tardio, nas pacientes do grupo HES. Com mecanismo fisiopatológico ainda incerto, acredita-se que o prurido, possivelmente associado ao Hidroxiethylamido 6%, está relacionado à atividade de macrófagos, deposição de moléculas coloidais em nervos periféricos cutâneos e liberação de mediadores que sensibilizam terminações nervosas.⁶⁰ Contudo, esse efeito colateral indesejável não foi significativo em estudos clínicos que, também, utilizaram baixas doses de Hidroxiethylamido 6%.^{105,106} Ademais, não há relação quanto à ocorrência de prurido e concentração, peso molecular ou substituição molar das diferentes soluções coloidais.^{105,106}

Em razão da profilaxia de dor pós-operatória, não houve diferença entre os grupos quanto às escalas de dor e às doses de morfina empregadas na SRPA. O protocolo de analgesia deste estudo buscou estratégias medicamentosas vigentes na instituição de pesquisa, comprovadas pela literatura,¹⁰⁷ a fim de reduzir a dor pós-operatória, o consumo de opioides fortes e com menos efeitos na função renal. Tramadol é indicado como alternativa para controle de dor pós-operatória de moderada intensidade e apresenta menos efeitos colaterais, como a depressão respiratória associada à morfina.¹⁰⁸ Da mesma forma, metadona foi administrada com objetivo de prevenir dor intensa e, assim, reduzir o consumo de morfina no pós-operatório.^{82,109} Todavia, atualmente, há um declínio do uso de opioides e seus derivados no perioperatório, frente aos avanços das técnicas de analgesia multimodal e poupadora de opioides.^{107,110,111} De acordo com a literatura, estudos com pacientes submetidos a cirurgias de médio e grande porte, como artroplastia de quadril ou prostatectomia radical, a solução Hidroxiethylamido 6% não demonstrou nefrotoxicidade comparada à solução cristalóide (Salina 0,9% ou Ringer lactato), por meio da análise laboratorial de NGAL urinário.^{85,86,112} Um exemplo é o estudo FLASH,⁷³ no qual o uso de Hidroxiethylamido 6% comparado à solução Salina 0,9%, em pacientes cirúrgicos de alto risco para IRA, não foi associado a um aumento de mortalidade ou de complicações pós-operatórias importantes.⁷³ Contudo, Futier et al.⁷³ argumentam que, no perioperatório de grandes cirurgias, qualquer alteração na função renal afeta os desfechos clínicos dos pacientes a curto e longo prazos.⁷³

A fim de reduzir a incidência de efeitos adversos na coagulação, as novas soluções de colóides sintéticos de terceira geração, como a Hidroxiethylamido 6%, foram desenvolvidas com

menor peso molecular e substituição molar reduzida,^{5,6,61,90} embora sejam descritas alterações no fator de von Willebrand, na atividade plaquetária e na formação de trombina.^{56,90,113-116} Alguns estudos endossam as restrições quanto à utilização de Hidroxietilamido 6% em portadores de coagulopatias, bem como a maior necessidade de transfusões sanguíneas em pacientes graves que receberam essa solução coloidal.^{3,5,90,103} De acordo com Kancir et al.,⁸⁵ a administração de 2500 ml de Hidroxietilamido 6% em pacientes submetidos a prostatectomia radical foi associada a um aumento no sangramento intraoperatório no grupo coloide comparado ao cristalóide.⁸⁵ Da mesma forma, Rasmussen et al.¹¹³ identificaram prejuízos na coagulação e maior perda sanguínea no grupo coloide comparado ao cristalóide após infusão de 3500 ml de Hidroxietilamido 6% em pacientes submetidos a cistectomia e avaliados por meio de tromboelastografia.¹¹³

Em razão dos possíveis distúrbios de coagulação e aumento de sangramento, entre outras complicações associados ao Hidroxietilamido 6%, recentemente a *European Medicines Agency* (EMA) suspendeu o uso dessa solução na União Europeia.^{64,65} No entanto, argumentos discordantes questionam essa medida.^{13,64} Kabon et al.⁹⁷ utilizaram, no máximo, 1500 ml de Hidroxietilamido 6% em cirurgias abdominais e, assim como o que foi visto no presente estudo, não houve diferenças entre os grupos quanto à ocorrência de distúrbios de coagulação, aumento de sangramento e necessidade de transfusões sanguíneas.⁹⁷ Desta forma, os efeitos adversos na coagulação e o uso desse coloide pode associar-se, provavelmente, a uma relação dose-dependente.^{6,90} Neste ensaio clínico, a perda sanguínea estimada foi semelhante entre os grupos e corresponde ao sangramento esperado em cirurgias eletivas de histerectomia abdominal, cujo volume é de, aproximadamente, 200-600 ml, em média.⁷⁴

Por fim, os estudos disponíveis na literatura atualmente são unânimes em afirmar que a solução Hidroxietilamido 6% necessita de estudos mais robustos em diferentes situações clínicas.^{39,73,85-87,90,97} Muitos pesquisadores reconhecem os benefícios desse coloide para determinados grupos de pacientes e em cenários clínicos específicos.^{5,30,39,73,85,86,90} Contudo, no momento, não dispomos de altos níveis de evidência científica que recomendem fortemente o uso de Hidroxietilamido 6% em detrimento dos cristalóides, frente ao maior custo das soluções coloidais.^{6,90,97}

8. LIMITAÇÕES

As principais limitações deste estudo devem-se ao tamanho amostral reduzido, mas significativo, para os desfechos clínicos investigados e o desenvolvimento em um único centro de pesquisa. Além disso, a histerectomia abdominal eletiva é um procedimento cirúrgico com baixo risco para o desenvolvimento de IRA.⁷⁴ Por essa razão, novas pesquisas em diferentes centros e grupos de pacientes em cenários clínicos diversos são necessárias para melhor compreensão do uso de Hidroxietilamido 6% e os benefícios da dosagem dos biomarcadores NGAL e KIM-1 no perioperatório.

Por fim, este ensaio clínico não foi capaz de identificar diferenças significativas da intervenção em relação a alguns desfechos clínicos como, por exemplo, tempo de internação hospitalar, sangramento estimado ou complicações perioperatórias, comparado ao grupo controle. Desta forma, os desfechos deste estudo podem ser limitados em outros cenários clínicos. Também, no momento, a dosagem de biomarcadores de injúria renal não se encontra disponível rotineiramente pelo custo elevado e pela necessidade de mais estudos clínicos, o que limitam seu uso na prática clínica habitual.

9. CONCLUSÕES

A análise final deste ensaio clínico randomizado concluiu que o uso da solução Hidroxietilamido 6%, comparado ao uso exclusivo de Ringer lactato não resultou em disfunção renal a longo prazo compatível com IRA, de acordo com os critérios KDIGO. Ainda, o comportamento dos biomarcadores NGAL e KIM-1, neste estudo, auxiliou o conhecimento do papel dessas substâncias como possíveis preditores de IRA no perioperatório.

Além disso, a solução Hidroxietilamido 6% demonstrou benefícios ao garantir estabilidade hemodinâmica, com menor volume de fluidos necessários, seguindo o protocolo de reposição volêmica guiado por metas. Da mesma forma, sobrecarga de volume e balanço hídrico foram menores quando se utilizou coloide em associação à solução cristalóide. Ainda, outras possíveis complicações, como aumento de sangramento perioperatório e prurido não foram observados quando a solução Hidroxietilamido 6% foi utilizada.

Em meio a carência de fortes evidências científicas que reforcem o uso rotineiro de Hidroxietilamido 6% no perioperatório, este estudo não é capaz de indicar o uso irrestrito dessa solução. Porém, em determinados grupos de pacientes, a solução Hidroxietilamido 6% mostrou-se tão eficaz quanto a solução Ringer lactato em restabelecer as perdas volêmicas intraoperatórias em pacientes submetidas a histerectomia abdominal eletiva. Por essa razão, faz-se necessário mais estudos relacionados à administração de coloides, a fim de elucidar melhor os possíveis efeitos dessas substâncias em diferentes populações e cenários clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Gamble JL. Early history of fluid replacement therapy. *Pediatrics*. 1953;11(5):554-67.
2. Mengoli LR. Excerpts from the history of postoperative fluid therapy. *Am J Surg*. 1971;121(3):311-21.
3. Plumb B, Brown J. Fluid therapy for anaesthetists and intensivists. *Anaesth Intensive Care Med*. 2015;16(9):439-42.
4. Schol PBB, Terink IM, Lancé MD, Scheepers HCJ. Liberal or restrictive fluid management during elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016;35:26-39.
5. Strunden MS, Tank S, Kerner T. Perioperative fluid therapy: defining a clinical algorithm between insufficient and excessive. *J Clin Anesth*. 2016;35:384-91.
6. McCahon R, Hardman J. Pharmacology of plasma expanders. *Anaesth Intensive Care Med*. 2017;18(8):418-20.
7. McLean DJ, Shaw AD. Intravenous fluids: effects on renal outcomes. *Br J Anaesth*. 2018;120(2):397-402.
8. Claire-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrology*. 2016;17(1):1-9.
9. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth*. 2012;109(1):69-79.
10. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care*. 2014;18(5):538.
11. Pillinger NL, Kam PCA. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45(3):295-307.
12. Ostermann M, Liu K. Pathophysiology of AKI. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):305-14.
13. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(9):541-57.
14. Kim TK, Nam K, Cho YJ, Min JJ, Hong YJ, Park KU, et al. Microvascular reactivity and endothelial glycocalyx degradation when administering hydroxyethyl starch or crystalloid during off-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomised trial. *Anaesthesia*. 2017;72(2):204-13.
15. Guerci P, Ergin B, Ince C. The macro- and microcirculation of the kidney. *Best Pract*

- Res Clin Anaesthesiol. 2017;31(3):315-29.
16. Abassi Z, Armaly Z, Heyman SN. Glycocalyx degradation in ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol.* 2020;190(4):752-67.
 17. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology.* 2005;103(1):25-32.
 18. Lobo SM, Ronchi LS, Oliveira NE, Brandão PG, Froes A, Cunrath GS, et al. Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Crit Care.* 2011;15(5):R226.
 19. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2263-74.
 20. Roberts DA, Shaw AD. Impact of volume status and volume therapy on the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(3):345-52.
 21. Gurgel ST, Nascimento P. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg.* 2011;112(6):1384-91.
 22. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Rocca GD, Vallet B, et al. Clinical review: update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16. *Crit Care.* 2011;15(4):1-8.
 23. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2017;126(1):47-65.
 24. Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(3):515-23.
 25. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: Toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology.* 2013;119(3):507-15.
 26. Ahuja S, Mascha EJ, Yang D, Maheshwari K, Cohen B, Khanna AK, et al. Associations of intraoperative radial arterial systolic, diastolic, mean, and pulse pressures with myocardial and acute kidney injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Anesthesiology.* 2020;132(2):291-306.
 27. Flood L, Nichol A. Acute kidney injury and the critically ill. *Anaesth Intensive Care Med.* 2018;19(3):113-8.
 28. Drury N, Lewington A. Prevention and management of acute kidney injury in the perioperative patient. *Surgery.* 2018;36(2):705-9.

29. Corcoran T, Rhodes JEJ, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;114(3):640-51.
30. Heming N, Moine P, Coscas R, Annane D. Perioperative fluid management for major elective surgery. *BJS Open*. 2020;107(2):e56-62.
31. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2009;103(5):637-46.
32. Michard F, Giglio MT, Brienza N. Perioperative goal-directed therapy with uncalibrated pulse contour methods: impact on fluid management and postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 2017;119(1):22-30.
33. Navarro LHC, Bloomstone JA, Auler JOC, Cannesson M, Rocca G Della, Gan TJ, et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper Med (Lond)*. 2015;4(1):3.
34. Vincent JL, Pelosi P, Pearse R, Payen D, Perel A, Hoeft A, et al. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit Care*. 2015;19(1):224.
35. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):563-74.
36. Liem VGB, Hoeks SE, Mol KHJM, Potters JW, Grüne F, Stolker RJ, et al. Postoperative hypotension after noncardiac surgery and the association with myocardial injury. *Anesthesiology*. 2020;133(3):510-22.
37. Meidert AS, Saugel B. Techniques for non-invasive monitoring of arterial blood pressure. *Front Med*. 2018;4:231.
38. Vernooij LM, van Klei WA, Machina M, Pasma W, Beattie WS, Peelen LM. Different methods of modelling intraoperative hypotension and their association with postoperative complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2018;120(5):1080-9.
39. Joosten A, Delaporte A, Ickx B, Touihri K, Stany I, Barvais L, et al. Crystalloid versus colloid for intraoperative goal-directed fluid therapy using a closed-loop system: a randomized, double-blinded, controlled trial in major abdominal surgery. *Anesthesiology*. 2018;128(1):55-66.
40. Meersch M, Volmering S, Zarbock A. Prevention of acute kidney injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):361-70.
41. Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth*. 2015;115 Suppl 2:ii3-14.

42. Gumbert SD, Kork F, Jackson ML, Vanga N, Ghebremichael SJ, Wang CY, et al. Perioperative acute kidney injury. *Anesthesiology*. 2020;132:180-204.
43. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(1):136-48.
44. Thakar CV. Perioperative acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(1):67-75.
45. Meersch M, Schmidt C, Zarbock A. Perioperative acute kidney injury: an under-recognized problem. *Anesth Analg*. 2017;125(4):1223-32.
46. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care*. 2016;20(1):299.
47. McKinlay J, Tyson E, Forni LG. Renal complications of anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018;73 Suppl 1:85-94.
48. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.
49. Parikh CR, Moledina DG, Coca SG, Thiessen-Philbrook HR, Garg AX. Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials. *Kidney Int*. 2016;89(6):1372-9.
50. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):331-44.
51. Gonsalez SR, Cortês AL, Silva RC, Lowe J, Prieto MC, Silva Lara L. Acute kidney injury overview: from basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharmacol Ther*. 2019;200:1-12.
52. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: An in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):254-73.
53. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth*. 2012;109(6):843-50.
54. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e84131.
55. Datzmann T, Hoenicka M, Reinelt H, Liebold A, Gorki H. Influence of 6% Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus crystalloid solution on structural renal damage markers after coronary artery bypass grafting: a post hoc subgroup analysis of a prospective trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(1):205-11.
56. Boer C, Bossers SM, Koning NJ. Choice of fluid type: physiological concepts and perioperative indications. *Br J Anaesth*. 2018;120(2):384-96.

57. Weinberg L, Li M, Churilov L, Armellini A, Gibney M, Hewitt T, et al. Associations of fluid amount, type, and balance and acute kidney injury in patients undergoing major surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2018;46(1):79-87.
58. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(1):25-34.
59. Prowle JR, Bellomo R. Fluid administration and the kidney. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(4):308-14.
60. Bork K. Pruritus precipitated by hydroxyethyl starch: a review. *Br J Dermatol*. 2005;152(1):3-12.
61. Bellmann R, Feistritz C, Wiedermann CJ. Effect of molecular weight and substitution on tissue uptake of hydroxyethyl starch: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(4):225-36.
62. Qureshi SH, Rizvi SI, Patel NN, Murphy GJ. Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients. *Br J Surg*. 2016;103(1):14-26.
63. Greenberg S, Tung A. But is it safe? Hydroxyethyl starch in perioperative care. *Anesth Analg*. 2015;120(3):519-21.
64. Annane D, Fuchs-Buder T, Zoellner C, Kaukonen M, Scheeren TWL. EMA recommendation to suspend HES is hazardous. *Lancet*. 2018;391(10122):736-8.
65. Roberts I, Shakur H, Bellomo R, Bion J, Finfer S, Hunt B, et al. Hydroxyethyl starch solutions and patient harm. *Lancet*. 2018;391(10122):736.
66. Shin CH, Long DR, McLean D, Grabitz SD, Ladha K, Timm FP, et al. Effects of intraoperative fluid management on postoperative outcomes. *Ann Surg*. 2017;267(6):1084-92.
67. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehouli J, et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth*. 2013;110(2):231-40.
68. Raghunathan K, Shaw AD, Bagshaw SM. Fluids are drugs: type, dose and toxicity. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(4):290-8.
69. Lobo DN, Macafee DAL, Allison SP. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(3):439-55.
70. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet*. 1996;348(9042):1620-2.
71. Schick MA, Baar W, Bruno RR, Wollborn J, Held C, Schneider R, et al. Balanced hydroxyethylstarch (HES 130/0.4) impairs kidney function in-vivo without

- inflammation. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137247.
72. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H, et al. Hydroxyethyl starches: different products-different effects. *Anesthesiology*. 2009;111(1):187-202.
 73. Futier E, Garot M, Godet T, Biais M, Verzilli D, Ouattara A, et al. Effect of hydroxyethyl starch vs saline for volume replacement therapy on death or postoperative complications among high-risk patients undergoing major abdominal surgery: the FLASH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(3):225-36.
 74. Clarke-Pearson DL, Geller EJ. Complications of hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2013;121(3):654-73.
 75. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003-9.
 76. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein: creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005;51(9):1577-86.
 77. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJW, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD000567.
 78. Van De Vrie M, Deegens JK, Van Der Vlag J, Hilbrands LB. Effect of long-term storage of urine samples on measurement of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *Am J Kidney Dis*. 2014;63(4):573-6.
 79. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol*. 2001;55(6):436-47.
 80. Sanchez-Ramos L, Gillen G, Zamora J, Stenyakina A, Kaunitz AM. The protein-to-creatinine ratio for the prediction of significant proteinuria in patients at risk for preeclampsia: a meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2013;43(2):211-20.
 81. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2020;131(2):411-48.
 82. Pontes JPY, Braz FR, Módolo NSP, Mattar LA, Sousa JAG, Navarro e Lima LH. Intraoperative methadone effect on quality of recovery compared with morphine following laparoscopic gastropasty: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2021;76(2):199-208.
 83. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.

84. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
85. Kancir ASP, Johansen JK, Ekeloef NP, Pedersen EB. The effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function, arterial blood pressure, and vasoactive hormones during radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2015;120(3):608-18.
86. Kancir ASP, Pleckaitiene L, Hansen TB, Ekeløf NP, Pedersen EB. Lack of nephrotoxicity by 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 during hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2014;121(5):948-58.
87. Joosten A, Delaporte A, Mortier J, Ickx B, Van Obbergh L, Vincent JL, et al. Long-term impact of crystalloid versus colloid solutions on renal function and disability-free survival after major abdominal surgery. *Anesthesiology*. 2019;130(2):227-36.
88. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756-66.
89. Bedin M, Boyer O, Servais A, Li Y, Villoing-Gaudé L, Tête MJ, et al. Human C-terminal CUBN variants associate with chronic proteinuria and normal renal function. *J Clin Invest*. 2020;130(1):335-44.
90. Teixeira JP, Van Sant LM, Nielsen ND. Pharmacology and clinical use of plasma expanders. *Anaesth Intensive Care Med*. 2020;21(8):427-33.
91. Bijker JB, Van Klei WA, Kappen TH, Van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology*. 2007;107(2):213-20.
92. Keuffel EL, Rizzo J, Stevens M, Gunnarsson C, Maheshwari K. Hospital costs associated with intraoperative hypotension among non-cardiac surgical patients in the US: a simulation model. *J Med Econ*. 2019;22(7):645-51.
93. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(2):405-511.
94. Post EH, Vincent JL. Renal autoregulation and blood pressure management in circulatory shock. *Crit Care*. 2018;22(1):81.
95. Joosten A, Rinehart J, Bardaji A, Van der Linden P, Jame V, Van Obbergh L, et al. Anesthetic management using multiple closed-loop systems and delayed neurocognitive recovery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2020;132(2):253-66.
96. Tyagi A, Verma G, Luthra A, Lahan S, Das S, Rai G, et al. Risk of early postoperative acute kidney injury with stroke volume variation-guided tetrastarch versus Ringer's lactate. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(1):9-15.
97. Kabon B, Sessler DI, Kurz A, Maheshwari K, Babazade R, Fiffick A, et al. Effect of

- intraoperative goal-directed balanced crystalloid versus colloid administration on major postoperative morbidity. *Anesthesiology*. 2019;130(5):728-44.
98. Han IW, Kim H, Heo J, Oh MG, Choi YS, Lee SE, et al. Excess intraoperative fluid volume administration is associated with pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a retrospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):1-6.
 99. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, OØrding H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens - a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003;238(5):641-8.
 100. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-11.
 101. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124-34.
 102. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-39.
 103. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(7):678-88.
 104. Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg*. 2013;116(1):35-48.
 105. Wittbrodt P, Haase N, Butowska D, Winding R, Poulsen JB, Perner A, et al. Quality of life and pruritus in patients with severe sepsis resuscitated with hydroxyethyl starch long-term follow-up of a randomised trial. *Crit Care*. 2013;17(2):R58.
 106. Ständer S, Richter L, Osada N, Metze D. Hydroxyethyl starch-induced pruritus: clinical characteristics and influence of dose, molecular weight and substitution. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(3):282-87.
 107. Steinberg AC, Schimpf MO, White AB, Mathews C, Ellington DR, Jeppson P, et al. Preemptive analgesia for postoperative hysterectomy pain control: systematic review and clinical practice guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(3):303-13.
 108. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:443-51.
 109. Murphy GS, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Deshur MA, Dickerson D, et al. Postoperative pain and analgesic requirements in the first year after intraoperative methadone for complex spine and cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2020;132(2):330-42.

110. Sørensen AMS, Rasmussen L, Ernst MT, Mogensen SH, Laursen MV, Jimenez-Solem E, et al. Use of tramadol and other analgesics following media attention and risk minimization actions from regulators: a Danish nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(4):617-24.
111. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review. *JAMA Surg*. 2017;152(7):691-97.
112. Zhang Y, Yu Y, Jia J, Yu W, Xu R, Geng L, et al. Administration of HES in elderly patients undergoing hip arthroplasty under spinal anesthesia is not associated with an increase in renal injury. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):29.
113. Rasmussen KC, Johansson PI, Højskov M, Kridina I, Kistorp T, Thind P, et al. Hydroxyethyl starch reduces coagulation competence and increases blood loss during major surgery: results from a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2014;259(2):249-54.
114. Jin SL, Yu BW. Effects of acute hypervolemic fluid infusion of hydroxyethyl starch and gelatin on hemostasis and possible mechanisms. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16(1):91-8.
115. Chen G, Yan M, Lu QH, Gong M. Effects of two different hydroxyethyl starch solutions (HES200/0.5 vs. HES130/0.4) on the expression of platelet membrane glycoprotein. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(9):1089-94.
116. Naisbitt C, Mos KFA, Kishen R. Crystalloids, colloids, blood products and blood substitutes. *Anaesth Intensive Care Med*. 2019;20(6):353-60.

AGÊNCIAS DE FOMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 1764506 e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP - Código de Financiamento 16713-3/2015.

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A Senhora _____ está sendo convidada a participar de uma pesquisa intitulada “**Avaliação dos efeitos da reposição volêmica intraoperatória com Hidroxietilamido 6% na função renal de pacientes submetidas a histerectomia abdominal.**” a ser realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Caso concorde em participar, por favor, assine ao final do documento. Sua participação não é obrigatória e, mesmo após o aceite na participação, pode optar por desistir do estudo a qualquer momento, retirando o seu consentimento. Sua recusa ou desistência não acarretará qualquer prejuízo pessoal em relação a sua saúde e ao seu tratamento médico durante a internação neste hospital.

A Senhora receberá uma cópia deste termo de consentimento, no qual constam o telefone e o endereço dos pesquisadores, que podem, a qualquer momento, sanar dúvidas em relação a sua participação e ao presente projeto.

O estudo tem como objetivo principal avaliar os efeitos de duas soluções utilizadas para repor as perdas volêmicas perioperatórias na função renal. A administração destes fluidos será guiada pela pressão arterial das pacientes durante a cirurgia e a recuperação anestésica. Serão avaliadas ainda a capacidades destes fluidos em manter a estabilidade hemodinâmica das pacientes, bem como as complicações perioperatórias que, porventura, aconteçam como dor, vômitos e sangramento. Para a avaliação detalhada destes critérios acima citados, coletas de sangue e de urina serão necessárias tanto no período pré, quanto nos períodos intra e pós-operatório. Serão coletadas três amostras de sangue para avaliação da função renal e da hemoglobina, cada uma no total de 6 ml de sangue. Também haverá coleta de urina em três momentos diferentes (pré cirúrgico, 24 horas e 40 dias após a cirurgia). Não haverá divulgação de dados que permitam identificar os pacientes envolvidos no estudo. Haverá sorteio para a determinação de qual das duas estratégias de administração de fluidos será utilizada durante a cirurgia e a recuperação da anestesia. Em caso de qualquer dúvida adicional, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) poderá ser contatado, por meio do telefone (014) 3811-6143.

Declaro que li as informações contidas neste documento e tenho ciência dos procedimentos que serão utilizados para realização do estudo, concordando em participar. Afirmo, também, que recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Botucatu, ____ de _____ de 20__

Assinatura do(a) paciente

Assinatura de pesquisadores

Discente: Murillo Gonçalves Santos

Docente: Prof.^a. Dra. Lais Helena Navarro e Lima

Endereço: Distrito de Rubião Jr, s/n – Departamento de Anestesiologia – Botucatu, SP

E-mail: murillogsantos@gmail.com ; laishnavarro@uol.com.br

Telefone: (14) 3880-1406

APÊNDICE 2

INTRAOPERATÓRIO

Data: ____/____/____ Número do protocolo: _____

RG: _____ Idade: ____ anos Peso: ____ kg Altura: ____ cm

ASA: _____ Comorbidades: _____

Cirurgia: _____

Início da cirurgia: ____:____h

Fluidos – volume total: RL ____ml HES 6% ____ml

* Hemocomponentes: GV ____ml PFF ____ml Crio ____ml

outros: _____ ml (qual: _____)

Total de sangramento: Aspirador: ____ ml Compressas: ____ ml Débito urinário: ____ ml

Fármacos vasoativos: Efedrina ____mg Metaraminol ____mg

Norepinefrina ____mg Dobutamina ____mg Nitroprussiato ____mg

Complicações intraoperatórias: Bradicardia Arritmia (_____)

Hipoglicemia Hiperglicemia Distúrbio hidroeletrólítico (_____)

Acidose Oligúria (diurese < 0,5 ml.kg⁻¹.h⁻¹) Poliúria (diurese > 1 ml.kg⁻¹.h⁻¹)

Broncoespasmo Edema pulmonar Outros: _____

Fim da cirurgia: ____:____h Retirada do tubo traqueal: ____:____h

*** Anestesia:**

Indução - Sufentanil (0,5-0,7 µg.kg⁻¹) + Propofol (2-3 mg.kg⁻¹) ou Etomidato (0,3 mg.kg⁻¹) + Cisatracúrio (0,2 mg.kg⁻¹) ou Rocurônio (0,6 mg.kg⁻¹).

Manutenção - Isoflurano + Remifentanil (0,1-0,3 µg.kg⁻¹.min⁻¹)

***Analgesia:** Dipirona (2g) + Tramadol (100 mg); **Antiemese:** Ondansedrona (8 mg) + Dexametasona (8 mg) - Obs.: Se a paciente apresentar dor ao despertar: Morfina (3 mg)

SPRA

Data: ____/____/____

RG: _____ Idade: _____ anos

Cirurgia: _____

Admissão na SRPA: ____:____ h

Fluidos total de volume: RL _____ ml HES 6% _____ ml* Hemocomponentes: GV _____ ml PFF _____ ml Crio _____ ml

Outros: _____ ml (qual: _____)

Fármacos vasoativos: Efedrina _____ mg Metaraminol _____ mg Norepinefrina _____ mg Dobutamina _____ mg Nitroprussiato _____ mgComplicações na SRPA: Bradicardia Arritmia (_____) Hipoglicemia Hiperglicemia Distúrbio hidroeletrólítico (_____) Acidose Oligúria (diurese $< 0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) Poliúria (diurese $> 1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) Broncoespasmo Edema pulmonar Outros: _____ Dor (EVN) (0-10): _____) Morfina – dose total: _____ mg Náusea Vômitos

Débito urinário: _____ ml

Alta SRPA: ____:____ h

Comentários:

PÓS-OPERATÓRIO (24 h)

Data: ____/____/____

RG: _____ Idade: _____ anos

Cirurgia: _____

Peso – 24h após cirurgia: _____ kg

Complicações pós-operatórias: Hipotensão Arritmias (_____) Hipoglicemia Hiperglicemia Distúrbio hidroeletrólítico (_____) Acidose Oligúria (diurese < 0,5 ml.kg⁻¹.h⁻¹) Poliúria (diurese > 1 ml.kg⁻¹.h⁻¹) Vômitos Deiscência de sutura Infecção da ferida cirúrgica Pneumonia Sepsis Reoperação Diálise Sangramento Outro: _____

Alta hospitalar: _____ dias após cirurgia

Comentários:

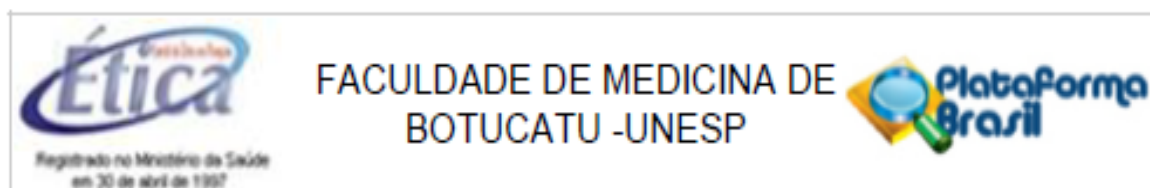
APÊNDICE 3

Tabela 11 - Análise de biomarcadores urinários de função renal

Variáveis	Grupos	Pré	Pós	40 dias	p-valor
		Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
P/CrU	RL	0,07 ± 0,1 aA	0,21 ± 0,4 bA	0,36 ± 1,3 bA	0,047
	HES	0,15 ± 0,2 aB	0,12 ± 0,1 aA	0,10 ± 0,1 aB	
NGAL	RL	55,27 ± 27,3 aA	73,85 ± 41,4 bA	42,08 ± 24,1 cA	0,64
	HES	51,13 ± 22,7 aA	75,74 ± 48,2 bA	38,10 ± 19,1 cA	
KIM-1	RL	0,09 ± 0,3 aA	0,26 ± 0,4 aA	0,03 ± 0,1 aA	0,12
	HES	0,17 ± 0,6 aA	0,46 ± 1,03 aA	0,15 ± 0,4 aA	

ANOVA em medidas repetidas - Médias seguidas de mesma letra maiúscula (fixando tempos) não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5%; médias seguidas de mesma letra minúscula (fixando grupos) não diferem significativamente pelo teste de Tukey a 5%. DP = desvio-padrão; HES = grupo Hidroxietilamido; KIM-1 = Kidney injury molecule-1 (ng.ml⁻¹); NGAL = Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (ng.ml⁻¹); RL = grupo Ringer Lactato;

ANEXO A



FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU -UNESP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA REPOSIÇÃO VOLÊMICA INTRAOPERATÓRIA COM HIDROXIETILESTARCHE E RINGER LACTATO NA FUNÇÃO RENAL DE PACIENTES SUBMETIDAS À HISTERECTOMIA ABERTA: ÉNSAIO CLÍNICO

Pesquisador: Lais Helena Camacho Navarro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 48805115.7.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Anestesiologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.246.806

Apresentação do Projeto:

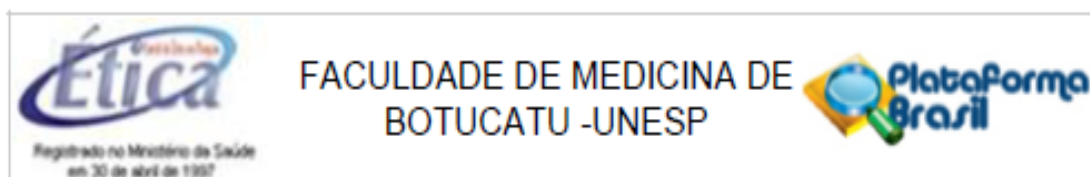
Estudo clínico, prospectivo e randomizado que avaliará os efeitos da infusão de 8% HES (HIDROXIETILESTARCHE) 130/0,4 na quantidade de 20 ml/kg, comparado a reposição com Ringer Lactato (2 ml/kg/h) na função renal de pacientes submetidas à histerectomia abdominal aberta com função renal prévia normal.

Os critérios de inclusão são: pacientes com necessidade de histerectomia eletiva, classificadas como estado físico classificado pela American Society of Anesthesiologists (1962) como ASA I e II .

Critérios de não inclusão: pacientes com disfunção renal prévia, sob uso de anti-inflamatórios não hormonais no período do estudo, bem como as pacientes que apresentarem IMC > 35 kg/m² e hipertensão ou diabetes mellitus descompensadas e aquelas que se recusarem a participar do estudo, sepse.

Critérios de exclusão: sangramento grave na sala cirúrgica ou nas primeiras 24h após a cirurgia, com necessidade de transfusão sanguínea.

Os dados avaliados serão: creatinina urinária, proteinúria, NGAL e KIM-1 pré e pós-operatórios; o débito urinário intra e pós-operatório; a incidência de disfunções renais tardias (1 mês após cirurgia); as variáveis hemodinâmicas (pressão arterial sistólica (PAS), diastólica e média (PAD) e média (PAM), frequência cardíaca (FC), pressão expirada de CO₂ (PetCO₂), índice de choque (IC) e



Continuação do Parecer: 1.246.806

pressão de pulso (PP)) nos períodos intra e pós-operatório imediato (Sala de Recuperação Anestésica (SRA); volume total infundido de soluções coloides e cristaloides no período intraoperatório; a quantidade de perda sanguínea e a necessidade de transfusões sanguíneas no período intra e pósoperatório; incidência de outras complicações pós-operatórias, como pneumonia, deiscência e infecção da ferida cirúrgica, alterações da coagulação sanguínea, entre outras; taxa de mortalidade aos 7 e aos 40 dias após a cirurgia.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar comparativamente os efeitos do 6% HES 130/0,4 e do Ringer lactato (RL) na função renal de pacientes submetidas à histerectomia abdominal aberta sob anestesia geral.

A hipótese testada será que a reposição volêmica com 6% HES 130/0,4 é tão segura para a função renal das pacientes quanto a realizada com RL e promove maior estabilidade hemodinâmica com redução da incidência de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à histerectomia abdominal aberta em caráter eletivo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos inerente da cirurgia. O uso da substância HES para reposição volêmica é declarada seguro, conforme declarado pelos autores . As reações de hipersensibilidade, de modo geral, está entre 0,03% a 0,22% dependente do tipo de substância usada na reposição. As soluções coloides correspondem a 0,34% das reações de anafilaxia, sendo a HES responsável por 0,03% e gelatinas 0,3%.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

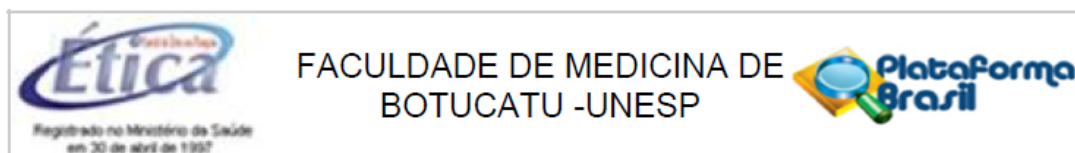
Os autores declaram no documento "resposta_parecer" que cuidarão dos pacientes com atenção e vigilância constante. A resposta denota preocupação pré, inter e pós-cirúrgica com os pacientes. Assim, considero o uso da HES e estudo em conformidade às recomendações éticas deste Comitê.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados apresentam coerência e coesão no trabalho. Os termos refletem comunicação entre as equipes, cirúrgicas e equipe da anestesia reforçando maior segurança aos sujeitos da pesquisa.

Recomendações:

Apresentar Relatório Final de Atividades após a execução do presente estudo.



FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU -UNESP

Continuação do Parecer: 1.246.806

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação sem necessidade de envio à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP em reunião EXTRAORDINÁRIA de 28 de Setembro de 2.015 APROVOU o presente estudo, sem necessidade de envio à CONEP.

No entanto solicita-se o envio de Relatório Final de Atividades ao final da execução deste estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.doc	24/08/2015 15:50:26	Lais Helena Camacho Navarro	Aceito
Outros	Protocolo_de_estudo.doc	24/08/2015 15:52:07	Lais Helena Camacho Navarro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	documento_anuencia_institucional.pdf	24/08/2015 15:54:48	Lais Helena Camacho Navarro	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	24/08/2015 15:48:14	Lais Helena Camacho Navarro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	26/08/2015 09:47:55	Lais Helena Camacho Navarro	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	resposta_parecer.pdf	21/09/2015 14:17:58	Lais Helena Camacho Navarro	Aceito
Outros	declaracao_gineco.pdf	21/09/2015 14:26:36	Lais Helena Camacho Navarro	Aceito
Outros	Inclusao_colaborador.pdf	21/09/2015 14:27:44	Lais Helena Camacho Navarro	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_557170.pdf	21/09/2015 14:28:36		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 28 de Setembro de 2015

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

ANEXO B



Lista de informações CONSORT 2010 para incluir no relatório de um estudo randomizado

Seção/Tópico	Item No	Itens da Lista	Relatado na pg No
Título e Resumo			
	1a	Identificar no título como um estudo clínico randomizado	
	1b	Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões para orientação específica, consulte CONSORT para resumos	
Introdução			
Fundamentação e objetivos	2a	Fundamentação científica e explicação do raciocínio	20 - 31
	2b	Objetivos específicos ou hipóteses	32, 33
Métodos			
Desenho do estudo	3a	Descrição do estudo clínico (como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação	34 - 36
	3b	Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões	
Participantes	4a	Crterios de elegibilidade para participantes	35, 36
	4b	Informações e locais de onde foram coletados os dados	34
Intervenções	5	As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados	36 - 38
Desfechos	6a	Medidas completamente pré-especificadas definidas de desfechos primários e secundários, incluindo como e quando elas foram avaliadas	39 - 41
	6b	Quaisquer alterações nos desfechos após o estudo clínico ter sido iniciado, com as razões	
Tamanho da amostra	7a	Como foi determinado o tamanho da amostra	42
	7b	Quando aplicável, deve haver uma explicação de qualquer análise de interim e diretrizes de encerramento	
Randomização:			
Seqüência geração	8a	Método utilizado para geração de seqüência randomizada de alocação	34
	8b	Tipos de randomização, detalhes de qualquer restrição (tais como randomização por blocos e tamanho do bloco)	34
Alocação mecanismo de ocultação	9	Mecanismo utilizado para implementar a seqüência de alocação randomizada (como recipients numerados seqüencialmente), descrevendo os passos seguidos para a ocultação da seqüência até as intervenções serem atribuídas	34
Implementação	10	Quem gerou a seqüência de alocação randomizada, quem inscreveu os participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes	34
Cegamento	11a	Se realizado, quem foi cegado após as intervenções serem atribuídas (ex. Participantes, cuidadores, assessores de resultado) e como	34
	11b	Se relevante, descrever a semelhança das intervenções	37
Métodos estatísticos	12a	Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos para desfechos primários e secundários	42
	12b	Métodos para análises adicionais, como análises de subgrupo e análises ajustadas	42
Resultados			
Fluxo de participantes (é fortemente recomendada a utilização de um diagrama)	13a	Para cada grupo, o número de participantes que foram randomicamente atribuídos, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o desfecho primário	43, 44
	13b	Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, junto com as razões	43, 44
Recrutamento	14a	Definição das datas de recrutamento e períodos de acompanhamento	39
	14b	Dizer os motivos de o estudo ter sido finalizado ou interrompido	
Dados de Base	15	Tabela apresentando os dados de base demográficos e características clínicas de cada grupo	45
Números analisados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi realizada pela atribuição original dos grupos	44
Desfechos e estimativa	17a	Para cada desfecho primário e secundário, resultados de cada grupo e o tamanho efetivo estimado e sua precisão (como intervalo de confiança de 95%)	45 - 54
	17b	Para desfechos binários, é recomendada a apresentação de ambos os tamanhos de efeito, absolutos e relativos	
Análises auxiliares	18	Resultados de quaisquer análises realizadas, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, distinguindo-se as pré-especificadas das exploratórias	
Danos	19	Todos os importantes danos ou efeitos indesejados em cada grupo (observar a orientação específica CONSORT para danos)	
Discussão			
Limitações	20	Limitações do estudo clínico, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises	62
Generalização	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do estudo clínico	55 - 61
Interpretação	22	Interpretação consistente dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes	55 - 61
Outras informações			
Registro	23	Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado	34
Protocolo	24	Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado, se disponível	72
Fomento	25	Fontes de financiamento e outros apoios (como abastecimento de drogas), papel dos financiadores	

ANEXO C

Escala Jadad para ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego

Perguntas	Resposta	Página	Pontuação
Há descrição de randomização?	Sim	34	1
Há descrição de estudo duplo-cego?	Sim	34	1
Há descrição de seguimento ou perdas?	Sim	36	1
Randomização foi apropriada?	Sim	34	1
Mascaramento foi apropriado?	Sim	34	1

ANEXO

**13AP04-7**

Kidney function evaluation using NGAL and KIM-1 in surgical patients receiving intraoperative fluid replacement with hydroxyethylstarch: a randomized clinical trial

Santos M.¹, Ventura A.¹, Ponce D.¹, Gonçalves Filho S.¹, Lima R.¹, Navarro Lima L. H.¹

¹Botucatu Medical School, São Paulo State University - UNESP, Botucatu, Brazil - Botucatu (Brazil)

Background and Goal of Study: Intraoperative fluid replacement may determine postoperative renal function. The safety of colloids (6% Hydroxyethylestarch 130/0.4 - HES) has been questioned in renal impaired and septic patients. However, effects on surgical patients with normal renal function need further studies. We proposed a prospective, randomized, clinical trial to evaluate the effects of HES infusion on renal function, through the specific biomarkers of renal function (NGAL and KIM-1), in patients submitted to hysterectomy. We aimed estimate the acute kidney injury (AKI) incidence based KDIGO criteria.

Materials and Methods: Sixty ASA I and II patients undergoing to elective open abdominal hysterectomy under general anesthesia were considered. Previous renal dysfunction, obesity, and subjects presenting with decompensate hypertension or diabetes were excluded. Patients were randomized into 2 groups: LR (lactated Ringer's) or HES. A baseline LR infusion (2 ml/kg/h) was used in both groups. Intraoperative fluid losses were restored with bolus of RL 300ml or HES 150ml according to the group when mean arterial pressure (MBP) was < 61 mmHg. Hemoglobin, proteinuria, urinary and plasma creatinine, urinary NGAL and KIM-1 levels were evaluated at 3 time points: before the surgery, 24 hours postoperatively and 40 days after surgery. Patients' urinary output was measured during surgery and during the recovery of anesthesia. The hemodynamic data were evaluated at the same time frame.

Results and Discussion: There were no differences in patient's comorbidities, intraoperative bleeding, postoperative pain or complications. Differences regarding the time of awakening and recovery from anesthesia, or length of hospital stay were not observed. Laboratory analysis of the biomarkers of renal function did not show significant difference within the groups. NGAL(A: 55,266 vs 51,126 p: 0,526; B: 73,848 vs 75,736 p:0,871; C: 42,083 vs 38,105 p: 0,482). KIM-1(A 0 p:0,76; B 0,0715 vs 0,143 p:0,67; C 0 p:0,591). AKI incidence based KDIGO criteria (urinary output) was 16,6% vs 10% p:0,706.

Conclusions: The present study shows that HES is as effective as LR to restore perioperative volume loss and the specific renal function biomarkers analysis at three different time points did not demonstrate significant renal dysfunction.