



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Medicina de Botucatu

Eric Benedet Lineburger

**Análise da Função Renal Pós-Operatória em Cirurgia
Cardíaca com Circulação Extracorpórea em Pacientes
Submetidos à Anestesia Inalatória com Sevoflurano
Utilizando Baixo Fluxo de Gases Frescos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Anestesiologia da Faculdade de
Medicina de Botucatu, Unesp, para a obtenção
do título de Doutor em Anestesiologia

Orientador: Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior

Botucatu - SP

2019

Eric Benedet Lineburger

Análise da Função Renal Pós-Operatória em Cirurgia Cardíaca com
Circulação Extracorpórea em Pacientes Submetidos à Anestesia
Inalatória com Sevoflurano Utilizando Baixo Fluxo de Gases
Frescos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp, para a obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior

Botucatu – SP
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Lineburger, Eric Benedet.

Análise da função renal pós-operatória em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea em pacientes submetidos à anestesia inalatória com sevoflurano utilizando baixo fluxo de gases frescos / Eric Benedet Lineburger. - Botucatu, 2019

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

Orientador: Paulo do Nascimento Junior

Capes: 40102130

1. Lesão renal aguda. 2. Anestesia. 3. Coração - Cirurgia. 4. Sevoflurano.

Palavras-chave: Anestesia balanceada; Anestesia em procedimentos cardíacos; Lesão renal aguda.

“Para poder vencer, é preciso acreditar que você consegue. É preciso ter paixão. É preciso desejar realmente o resultado, mesmo que isso exija anos de trabalho. A parte mais difícil de qualquer grande projeto é começar. Nós já começamos, estamos com meio caminho andado, temos paixão pelo que fazemos.”

[Sir Peter James Blake]

04/12/2001 (último diário de bordo)

Dedico este trabalho a todos aqueles se
esforçam para contribuir com a
evolução no tratamento da saúde;

e ao Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior,
Meu orientador. Incentivador e apoiador exemplar.

*Por que nadar, pedalar e correr?
Porque voar a minha mente já sabe.*

[Autor desconhecido]

AGRADECIMENTOS

Gratidão é a palavra que define estas linhas. Com isso em mente, não posso deixar de citar pessoas e situações que não apenas proporcionaram a conclusão desse trabalho, mas que, além de tudo, fizeram essa tarefa ter sentido e um propósito maior.

A todos os pacientes e familiares que entenderam e aceitaram participar desse estudo em prol da ajuda ao próximo, numa contribuição desprendida e espontânea.

Aos meus pais Enio Lineburger e Maria Bernadete Benedet Lineburger, que desde cedo impulsionaram o espírito do desafio e do esforço para enfrentá-lo.

À minha irmã Ilka Benedet Lineburger, parceira de profissão, principal incentivadora para a decisão de ingressar na pós-graduação nesse conceituado Departamento de Anestesiologia.

À Diretoria Administrativa do Hospital São José de Criciúma, Santa Catarina, que não mediu esforços para concluir a solicitação de um sistema de eliminação de gases anestésicos nas novas instalações do centro cirúrgico. Em especial, presto o meu agradecimento aos engenheiros Juarez Zanette e Ronaldo Freitas.

Às secretárias do ambulatório de especialidades do Hospital São José de Criciúma-SC, Sabrina L. Duninelli e Dayane da Silva, que, de maneira organizada e prestativa, administraram a agenda de retorno dos pacientes para avaliação da função renal.

Ao Dr. Mário B. Wagner, M.D., Ph.D., por, além de realizar consultorias estatísticas nessa tese, ter estreitado laços de colaboração e amizade com o nosso Hospital Ensino, por meio de sua capacidade ímpar em ministrar brilhantes aulas em cada análise.

Aos meus colegas anestesiólogistas, em especial a Edson M. Durães e Fernando Ghedin, que prestaram apoio na anestesia e randomização.

A Roseleine Borges, perfusionista da equipe de cirurgia cardiovascular, pela cordialidade e presteza absoluta na coleta de dados essenciais para a conclusão dessa tese.

Aos cirurgiões cardiovasculares do Hospital São José de Criciúma-SC, Gustavo Spricigo Peressoní Castro e Ricardo José Choma, que trabalham como um “time cardiovascular” junto a equipe de anestesiologia.

Às Irmãs Escolares de Nossa Senhora, em especial as Irmãs Libera Mezzari, Terezinha Buss e Isolene Lofi, que acreditam no trabalho e importância fundamental da anestesiologia como especialidade na melhora do desfecho do paciente cirúrgico. O meu reconhecimento pelo apoio nesses anos.

Ao Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital São José de Criciúma, em especial à Coordenadora de Pesquisa Clínica, Dra. Danusa de Castro Damasio e à Secretária Marisângela Gonçalves.

À Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo, M.D., Ph.D., pelo trabalho inspirador na linha de pesquisa em proteção renal. Sua dedicação e proficiência na área foram muito importantes na elaboração da presente tese.

A Tatiane de F. Pineiz Biondo, assistente administrativa da Seção de Pós-Graduação em Anestesiologia da UNESP, Botucatu, pelo trabalho organizado, prestativo e cordial nesses anos, desde a minha dissertação de mestrado.

E, por fim, ao Departamento de Anestesiologia da UNESP de Botucatu e a todas as amígdas ali construídas durante esses anos. Além de poder defender esta tese, devo-lhes também a possibilidade de enxergar a especialidade anestesiologia e a prática da medicina da melhor forma possível. A todos, meu muito obrigado.

Lineburger EB. Análise da Função Renal Pós-Operatória em Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea em Pacientes Submetidos à Anestesia Inalatória com Sevoflurano Utilizando Baixo Fluxo de Gases Frescos [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2019.

Introdução: Reduzir o fluxo de gases frescos (FGF) para menos de 1 L.min⁻¹ durante a anestesia resulta no aquecimento e umidificação dos gases inalados, redução de custos e menor exposição ocupacional. O Composto A é formado pelo sevoflurano quando reage com absorvedores de dióxido de carbono contendo bases fortes em FGF mínimo, sendo nefrotóxico em animais. Até o momento, nenhum dado conclusivo mostrou aumento do risco em seres humanos para anestesia com sevoflurano em FGF mínimo. **Objetivos:** avaliar a função renal pós-operatória de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC), quando anestesiados com sevoflurano FGF de 0,5 mL.min⁻¹, em comparação ao FGF de 2 L.min⁻¹. **Método:** duzentos e quatro pacientes adultos de ambos os sexos agendados para cirurgia cardíaca com CEC anestesiados com sevoflurano foram randomizados em dois grupos diferenciados pelo FGF: FGF mínimo (0,5 L.min⁻¹) ou FGF alto (2,0 L.min⁻¹). A medida da creatinina basal pré-operatória foi comparada diariamente aos valores obtidos nos primeiros cinco dias de pós-operatório, e o débito urinário de 24 horas foi monitorado, de acordo com os *guidelines* KDIGO para definir lesão renal aguda (LRA). As medidas da creatinina sérica também foram obtidas 20 e 120 dias após a alta hospitalar. **Resultados:** A análise por protocolo envolveu 88 e 92 pacientes no grupo FGF mínimo e FGF alto, respectivamente. A LRA pós-operatória ocorreu em 55 pacientes, 26 pacientes (29,5%) no grupo FGF mínimo e 29 pacientes (31,5%) no grupo FGF alto ($P = 0,774$). Pacientes com LRA tiveram uma prevalência maior de diabetes mellitus ($P = 0,017$) e maiores valores de creatinina basal pré-operatória ($P = 0,049$). Vinte dias após a alta hospitalar, 11 pacientes (6,1%) ainda permaneciam com LRA e 120 dias após a alta hospitalar, apenas 2 pacientes (1,6%). **Conclusão:** Concluimos que a anestesia com sevoflurano em FGF mínimo (0,5 L.min⁻¹) durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea não está associada com LRA pós-operatória, sendo esta técnica não-inferior ao FGF alto com sevoflurano.

Palavras-chave: lesão renal aguda; anestesia balanceada; anestesia em procedimentos cardíacos.

Lineburger EB. Postoperative Renal Function Analysis in Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass in Patients Undergoing Sevoflurane Inhalation Anesthesia Using Low Fresh Gas Flow [Ph.D. thesis]. Botucatu: Medical School – São Paulo State University (Unesp); 2019.

Introduction: Reducing fresh gas flow (FGF) to less than 1 L.min⁻¹ during anesthesia results in warming and humidification of inhaled gases, cost reduction and less occupational exposure. Compound A is generated by sevoflurane when it reacts with carbon dioxide absorbers with strong bases at minimal FGF and is nephrotoxic in animals. To date, no conclusive data has shown increased risk for minimal FGF sevoflurane anesthesia in humans. **Objectives:** To evaluate the postoperative renal function of patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) when anesthetized with sevoflurane at 0.5 mL.min⁻¹ FGF compared to 2 L.min⁻¹ FGF. **Method:** Two hundred and four adult patients of both sexes scheduled for on-pump cardiac surgery under sevoflurane anesthesia were randomly allocated to two groups differentiated by FGF: minimal FGF anesthesia (0.5 L.min⁻¹) or high FGF anesthesia (2.0 L.min⁻¹). Baseline creatinine measured before surgery was compared daily to values assayed on the first five postoperative days, and 24-hour urinary output was monitored, according to the KDIGO guideline to define acute kidney injury (AKI). Creatinine measurements were also obtained 20 and 120 days after hospital discharge. **Results:** Per protocol analyses involved 88 and 92 patients in the minimal and high FGF groups, respectively. Postoperative AKI occurred in 55 patients, 26 patients (29.5%) in the minimal FGF group and 29 patients (31.5%) in the high FGF group ($P = 0.774$). Patients with AKI had greater prevalence of diabetes mellitus ($P = 0.017$) and higher preoperative creatinine values ($P = 0.049$). Twenty days after hospital discharge, 11 patients (6.1%) still had AKI and 120 days after discharge only 2 patients (1.6%) still had AKI. **Conclusions:** We conclude that minimal FGF (0.5 L.min⁻¹) sevoflurane anesthesia during on-pump cardiac surgery is not associated with postoperative AKI, being this technique non-inferior to high FGF anesthesia with sevoflurane.

Key-words: acute kidney injury; balanced anesthesia; anesthesia, cardiac procedures.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Diagrama de fluxo <i>CONSORT</i>	34
-----------------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados demográficos, clínicos e intraoperatórios.....	35
Tabela 2	Análise uni e multivariada para a ocorrência de LRA.....	36
Tabela 3	Análise univariada para a ocorrência de LRA.....	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Classificação de Baker para fluxo de gases frescos.....	14
Quadro 2	Classificação de KDIGO para o diagnóstico de LRA.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

°C	Grau Celsius
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
BIS	Índice bispectral
BUN	Nitrogênio ureico plasmático
CAAE	Certificado de apresentação para apreciação ética
CaCl ₂	Cloreto de cálcio
CAM	Concentração alveolar mínima
CAM/hora	Concentração alveolar mínima por hora
CAM _{SEVO}	Concentração alveolar mínima de sevoflurano
CEC	Circulação extracorpórea
CO ₂	Dióxido de carbono
Cr	Creatinina
CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DU	Débito urinário
ET _{CO2}	Fracional expirada alveolar de dióxido de carbono
ETI	Ecocardiografia transesofágica intraoperatória
ET _{SEVO}	Fracional expirada alveolar de sevoflurano
FC	Frequência cardíaca
FDA	<i>American Food and Drug Administration</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FGF	Fluxo de gases frescos
G	Gauge
g	Grama
g.dL ⁻¹	Gramas por decilitro
GEE	Equação de estimativas generalizadas
IC	Intervalo de confiança
IV	Intravenoso
KCl	Cloreto de potássio
KDIGO	<i>Kidney disease: improving global outcomes</i>

L.min⁻¹	Litros por minuto
LRA	Lesão renal aguda
mEq	Miliequivalente
mg	Miligrama
mg.dL⁻¹	Miligramas por decilitro
mg.kg⁻¹	Miligramas por quilograma
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mL.kg⁻¹.h⁻¹	Mililitros por quilograma por hora
mmHg	Milímetro de mercúrio
NaHCO₃	Bicarbonato de sódio
OR	<i>Odds ratio</i>
PAM	Pressão arterial média
PPM	Partes por milhão
PVC	Pressão venosa central
S (+)	Isômero dextrógiro
SCA	<i>Society of Cardiovascular Anesthesiologists</i>
SPSS	<i>Statistical package for the social sciences</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRR	Terapia de reposição renal
ug.kg⁻¹	Microgramas por quilograma
ug.kg⁻¹.min⁻¹	Microgramas por quilograma por minuto
Vol%	Volume por cento
α-GST	α-glutaion-S-transferase
μmol	Micromol
μmol.L⁻¹	Micromol por litro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. HIPÓTESE DO ESTUDO.....	19
3. OBJETIVO.....	21
4. MÉTODO.....	23
4.1 DESENHO DO ESTUDO E PARTICIPANTES.....	24
4.2 ANESTESIA	24
4.3 GRUPOS E PROTOCOLO.....	28
4.4 DESFECHOS.....	29
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
4.6 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	30
5. RESULTADOS.....	33
5.1 DESFECHO PRIMÁRIO.....	36
5.2 DESFECHO SECUNDÁRIO.....	38
6. DISCUSSÃO.....	40
6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	44
6.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
7. CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS.....	48

1 INTRODUÇÃO

A prática moderna da anestesia, além dos cuidados inerentes ao período perioperatório, requer um cuidado especial com relação a sustentabilidade. Esse cuidado envolve basicamente o uso de fluxo de gases frescos (FGF) baixo, evitando o desperdício de anestésicos inalatórios, reduzindo a poluição ambiental e tornando o ato anestésico custo-efetivo.⁽¹⁾ O uso de um regime de FGF baixo também promove umidificação e aquecimento dos gases inalados, limitando a perda de calor pelo sistema respiratório. Essa técnica permite uma utilização mais eficiente dos anestésicos inalatórios, embora os riscos potenciais sejam misturas hipóxicas de gases e profundidade inadequada da anestesia.^{(2,}
³⁾ Apesar dos avanços tecnológicos nas estações de anestesia, como a monitorização dos gases inspirados e expirados e diversos tipos de alarme que as tornam totalmente compatíveis com o uso de FGF baixo, a aplicação dessa técnica na prática clínica ainda é variável. A classificação das taxas de FGF, como sugerido por Baker⁽⁴⁾ (Quadro 1), é a mais aceita na literatura.⁽⁵⁾

Fluxo metabólico	< 250 mL.min ⁻¹
Fluxo mínimo	250 – 500 mL.min ⁻¹
Fluxo baixo	500 – 1000 mL.min ⁻¹
Fluxo médio	1 – 2 L.min ⁻¹
Fluxo alto	2 – 4 L.min ⁻¹
Fluxo muito alto	> 4 L.min ⁻¹

Quadro 1 - Classificação de Baker⁽⁴⁾ para fluxo de gases frescos.

(Adaptado de Baxter A.D.,1997).⁽⁵⁾

Para uma correta utilização da técnica de FGF baixo, a farmacologia dos anestésicos inalatórios deve ser considerada, especialmente a farmacocinética. Os anestésicos inalatórios de terceira geração, sevoflurano e desflurano, têm baixa solubilidade sanguínea e tecidual, o que facilita o rápido equilíbrio entre os alvéolos e o sítio efetor (cérebro), em concentrações que os tornam ideais para técnicas de FGF baixo.⁽⁶⁾ Principalmente pelas questões econômicas e ecológicas, o uso desses novos agentes é melhor justificado se a eficiência da administração for otimizada com técnicas anestésicas de FGF baixo.⁽⁷⁾ Todos os agentes anestésicos voláteis atualmente utilizados na prática clínica são degradados a produtos tóxicos pelos absorvedores de dióxido de carbono (CO₂), que contém bases fortes.⁽⁸⁾ Monóxido de carbono é formado pelo enflurano, isoflurano e desflurano, sendo este último potencialmente implicado em intoxicação por monóxido de carbono.⁽⁹⁾ Os aloalcenos bromocloridofluoretileno e fluorometil-2,2-difluoro-1-(trifluorometil) vinil éter (Composto A) são formados pelo halotano e sevoflurano, respectivamente.⁽¹⁰⁾ A produção do composto A e o acúmulo no sistema circular com absorvedor de CO₂ é dependente da concentração de sevoflurano, tipo de material do absorvedor (cal sodada ou baritada), conteúdo de água e temperatura do absorvedor, e, ainda, produção de dióxido de carbono (CO₂) e FGF. A formação do composto A é maior com FGF baixo, concentrações maiores de sevoflurano e uso de cal de hidróxido de bário (cal baritada). Na anestesia com FGF mínimo (0,5 L.min⁻¹), a geração e o acúmulo de altas quantidades de composto A podem ser esperadas pelo aumento na reinalação e aumento da quantidade de CO₂ que alcança o absorvedor.⁽¹¹⁾ O composto A é nefrotóxico em ratos, causando especificamente

necrose tubular proximal corticomedular, evidenciada por proteinúria, glicosúria e enzimúria.^(12, 13) Os valores do composto A, em partes por milhão (ppm) produzidos por hora, relacionados com necrose tubular aguda são 290 a 340 ppm em ratos, 800 ppm em macacos cinomólogos e maiores que 612 ppm em porcos.⁽¹³⁻¹⁶⁾ O composto A reage com o *glutathione* formando um S-conjugado que é hidrolisado ao correspondente S-conjugado cisteína. Nos rins, metabolismo adicional ocorre através de uma via β -liase formando um mercaptano nefrotóxico.⁽¹⁷⁾ A atividade citosólica e mitocondrial da β -liase em seres humanos é muito menor do que em ratos, limitando a bioativação do composto A.⁽¹⁸⁾ Este fato pode explicar as diferenças verificadas no envolvimento renal dos seres humanos e dos ratos.

A formação do composto A durante a anestesia com sevoflurano em pacientes cirúrgicos tem sido extensivamente avaliada. Muitos trabalhos mostraram que não há efeitos clinicamente significativos na função renal pós-operatória. Em anestесias com sevoflurano em FGF baixo e circuito fechado, as concentrações máximas inspiradas de composto A ficaram na faixa de 8 a 24 ppm, e 20 a 32 ppm com a cal sodada e com a cal baritada, respectivamente.⁽¹⁹⁻²⁶⁾ Pacientes e voluntários foram expostos a anestesia com sevoflurano durante oito horas ou mais com concentrações médias de composto A variando entre 20 e 40 ppm. Não houve evidência clínica de injúria renal avaliada pela ureia e creatinina. Outros marcadores urinários, incluindo proteinúria e glicosúria elevadas, foram encontrados por dois investigadores, mas os valores retornaram ao normal após uma semana.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Até agora, um limiar crítico de toxicidade para o composto A em seres humanos não foi determinado. Eger et al.⁽²⁸⁾ relataram que a exposição ao composto A em concentrações maiores que 150 ppm por hora foi potencialmente tóxica em seres humanos. Os autores observaram albuminúria, glicosúria e aumento na α -glutathione-S-transferase (α -GST) em voluntários anestesiados com sevoflurano a 3% com FGF de 2 L.min⁻¹, por 8 horas. Também relataram que, quando voluntários receberam sevoflurano por duas ou quatro horas no mesmo modelo experimental, os marcadores de injúria renal não aumentaram na exposição por duas horas, mas albuminúria discreta e aumento da α -GST ocorreram na exposição de quatro horas.⁽²⁸⁾ Em contraste, Ebert et al.⁽²⁹⁾ relataram, no mesmo modelo, que nem em 4 horas ou 8 horas a administração de sevoflurano causou algum efeito significativo na função renal. Apesar disso, a *American Food and Drug Administration (FDA)* recomenda que o sevoflurano seja usado a 1 L.min⁻¹ por até 2 concentrações alveolares mínimas/hora (CAM/hora), e pelo menos 2 L.min⁻¹ após esse período.⁽³⁰⁾ Até o presente momento, não existe tal recomendação formal pelas autoridades brasileiras.

A lesão renal aguda (LRA) associada a cirurgia cardíaca é uma complicação importante que piora o prognóstico pós-operatório e tem uma incidência que pode chegar a 40%.^(31, 32) Em torno de 1 a 5% desses pacientes vão precisar de terapia de reposição renal (TRR) e a mortalidade nessa população excede 60%, quando comparada à mortalidade global de 2 a 8% após cirurgia cardíaca.^(33, 34) Mesmo pequenos aumentos de creatinina sérica após cirurgia cardíaca têm sido associados com um aumento significativo na mortalidade em 30 dias. Há elevação do risco em três vezes para um incremento

de até $0,5 \text{ mg.dL}^{-1}$ comparado aos valores basais, e de dezoito vezes quando a elevação da creatinina sérica é maior do que $0,5 \text{ mg.dL}^{-1}$.⁽³⁵⁾ A fisiopatologia dessa complicação envolve muito debate e inclui muitos fatores etiológicos, como inflamação, hipotensão durante a circulação extracorpórea (CEC), transfusão sanguínea e nefropatia induzida por contraste antes da cirurgia. Existem vários fatores de risco, como idade, hipertensão arterial sistêmica, valor da creatinina pré-operatória, doença vascular periférica, doença respiratória sistêmica, diabetes mellitus, doença cerebrovascular, tempo de CEC, tempo de clampeamento de aorta, uso de balão intra-aórtico, infecção, reoperação, cirurgia de emergência, baixo débito cardíaco e tipo de procedimento cirúrgico.⁽³⁶⁻³⁹⁾

2 *HIPÓTESE DO ESTUDO*

Tendo em vista a recomendação do *FDA* sobre o emprego de FGF em anestésias com o sevoflurano, e, ao mesmo tempo, a ausência de evidências sólidas quanto à função renal pós-operatória em anestésias com esse agente anestésico em FGF baixo, principalmente em pacientes de maior risco, testa-se a hipótese de não-inferioridade na função renal pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, anestesiados com sevoflurano em FGF de $0,5 \text{ L.min}^{-1}$ ou 2 L.min^{-1} .

3 *OBJETIVO*

O objetivo da presente pesquisa é avaliar a função renal pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, quando anestesiados com sevoflurano em FGF de $0,5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, em comparação com o FGF de $2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$.

4 MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO E PARTICIPANTES

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (Hospital São José, Criciúma, Santa Catarina, Brasil, no dia 11 de maio de 2016, número do protocolo 1.540.412, CAAE 55620516.3.0000.5364; Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos [www.ensaiosclinicos.gov.br] número RBR-28br3m) e termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foram selecionados prospectivamente, entre junho de 2016 e setembro de 2018, pacientes adultos em estado físico II e III proposto pela *American Society of Anesthesiologists* (ASA), de ambos os sexos, agendados para cirurgia cardíaca com CEC. Pacientes com valores de creatinina basal maiores do que $1,3 \text{ mg.dL}^{-1}$, em cirurgia de emergência, uso de balão intra-aórtico, com disfunção diastólica restritiva (tipo III), ou com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 40% foram excluídos.

4.2 ANESTESIA

Uma técnica anestésica padrão foi empregada para todos os pacientes. Após 8 horas de jejum para sólidos e 4 horas para líquidos, os pacientes foram punccionados com um cateter periférico 14 G intravenoso (IV) na veia cefálica e uma infusão de 6 mL.Kg^{-1} de Ringer com lactato foi iniciada. Os pacientes foram inicialmente monitorizados com um cateter arterial invasivo periférico, oximetria de pulso, eletrocardiografia nas derivações DII, V4 e V5 e monitor do índice bispectral (BIS, Modelo A 2000®, *software* versão 2.21, Aspect Medical Systems, Boston, MA, USA). Antes da indução da anestesia, foi realizada uma

ultrassonografia cardíaca focada com um probe setorial 2.7-8 MHz (Vivid I®, GE, Helsinki, Finland, 2011), de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE), para avaliar estado volêmico, função sistólica, diastólica e valvar.⁽⁴⁰⁾ Todos os pacientes receberam aquecimento ativo por meio de um colchão com circulação de água aquecida em temperatura inicialmente fixada em 38°C, por meio de conexão ao aparelho Medi-Therm III, modelo MTA 6900 (Gaymar Industries Inc., Orchard Park, NY, EUA). O colchão foi colocado na região dorsal do paciente, a partir da região torácica média e abaixo, recoberto por lençol de algodão.

Após um período de 3 minutos de pré-oxigenação (100% de O₂), iniciou-se a indução anestésica com sufentanil, 0,3 a 0,5 µg.kg⁻¹ IV, propofol, 1,5 a 2,0 mg.kg⁻¹ IV, e rocurônio, 0,6 mg.kg⁻¹ IV, administrado para facilitar a intubação orotraqueal com tubo com balonete. Todos os pacientes receberam profilaxia para úlcera de estresse com ranitidina 50 mg IV.

A manutenção da anestesia foi obtida com concentração alveolar mínima de sevoflurano (CAM_{SEVO}) ajustada pela idade com valores de 0,3-0,7 e 0,3-1,6 vol% de fracionamento expirado alveolar de sevoflurano (ET_{SEVO}) para obtenção de valores de BIS de 40 a 60. Uma infusão contínua de remifentanil na faixa de 0,2-0,5 µg.kg⁻¹.min⁻¹, utilizando uma bomba de infusão computadorizada (Perfusor® compact Bbraun, Melsungen, Alemanha), titulada durante todo o procedimento para manutenção da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) ± 20% dos valores basais.

Hipertensão (PAM > 20% do valor basal pré-operatório) e/ou aumento na frequência cardíaca (FC > 20% do valor basal pré-operatório) foram tratados com

uma infusão de nitroglicerina ($0,8-1,5 \text{ ug.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Valores de PAM menores que 20% dos valores basais e não responsiva à diminuição da infusão de remifentanil foi avaliada com ecocardiografia transesofágica intra-operatória (ETI) e tratada com infusão de fluidos ou efedrina 5-10 mg IV, conforme necessário, em caso de hipovolemia, ou titulando-se cuidadosamente inotrópicos e vasodilatadores nas situações de disfunção ventricular.

Os pulmões foram ventilados mecanicamente usando o modo de controle de volume da estação de trabalho de anestesia Dräger Primus (Dräger Medical, Lübeck, Alemanha) ou Aisys® Cs2 carestation (GE Datex-Ohmeda, München, Alemanha). A pressão inspiratória foi ajustada manualmente para manutenção de volume corrente de $6-8 \text{ mL.kg}^{-1}$. A frequência respiratória foi ajustada para manter a pressão de CO_2 ao final da expiração (ET_{CO_2}) em aproximadamente 35 mmHg. As concentrações finais expiradas de sevoflurano (ET_{SEVO}), oxigênio e ET_{CO_2} , temperaturas nasofaríngea e retal, BIS e parâmetros ventilatórios foram monitorados pelo monitor integrado à estação de anestesia Primus ou GE. Uma sonda multiplano de ecocardiografia transesofágica intraoperatória de 8 MHz (Vivid I®, GE, Helsinki, Finlândia, 2011) foi inserida no esôfago e o estudo ecocardiográfico abrangente foi iniciado segundo os protocolos da *Society of Cardiovascular Anesthesiologists (ASE/SCA)* e da Sociedade Brasileira de Anestesiologia/Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBA/DIC).^(41,42) Um probe linear de 2,5-10 MHz (Vivid I®, GE, Helsinki, Finlândia, 2011) foi usado para identificação e punção da veia jugular interna, seguido de monitoramento da pressão venosa central (PVC). Esse probe também foi utilizado para escaneamento epiaórtico da aorta

ascendente, com a função de evitar punção e manipulação nos casos de aorta gravemente afetada por placas ateroscleróticas.⁽⁴³⁾ Tanto a punção da veia jugular interna quanto o exame epiaórtico foram realizados segundo *guidelines* da ASE/SCA.^(44, 45)

O controle da glicemia foi obtido por amostras de sangue da linha arterial (artéria radial) e avaliado por um dispositivo de monitorização da glicemia (Precision Xceed, Abbott Diabetes Care Inc. Alameda, CA, EUA). Os valores de glicemia foram obtidos a cada 20 minutos e tratados se maiores ou iguais a 150 mg.dL⁻¹.

O volume de *prime* do circuito da CEC foi constituído de uma solução de Ringer com lactato num volume total de 1200 mL com a adição de heparina (300 U.kg⁻¹) para alcançar um tempo de coagulação ativado (TCA) maior que 450 segundos. A parada cardíaca foi obtida com solução cristalóide fria, usando uma infusão de uma dose de 800 mL e, após, doses consecutivas de 300 mL de solução fria (4°C) cristalóide (1200 mL de Ringer, 24 mEq KCl, 9,5 mEq NaHCO₃, 1,8 mEq CaCl₂) na raiz da aorta. Uma dose adicional de 300 mL da solução com 18 mEq de KCl foi administrada a cada 20 minutos ou quando necessário. A temperatura central durante a CEC foi mantida no mínimo de 34 °C, PAM controlada em 60-80 mmHg e a concentração de hemoglobina mínima permissível em 8 g.dL⁻¹ durante a hemodiluição máxima. Os tempos totais de CEC e clampeamento de aorta foram registrados. Em ambos os grupos, durante a CEC, a anestesia inalatória foi mantida com sevoflurano e o fluxo de gases direcionado ao oxigenador de membrana num volume necessário para manter a ET_{CO2} entre 35-45 mmHg.

A analgesia pós-operatória foi realizada quinze minutos antes do término da cirurgia com metamizol, 2 g IV, e uma analgesia controlada pelo paciente foi instalada através de uma bomba de infusão (Infusomat® Space, BBraun, Melsungen, Alemanha, 2010) com morfina (2 mg bolus IV) e S (+) cetamina (0,2 mg.kg⁻¹ bolus IV), programada com um intervalo de *lockout* de 10 minutos. Dexametasona, 8 mg IV e ondansetrona, 8 mg IV, foram administrados para prevenir náuseas e vômitos. Não houve reversão do bloqueio neuromuscular e os pacientes foram transferidos para a unidade de terapia intensiva em ventilação mecânica e com infusão contínua de propofol, 25 a 50 ug.kg⁻¹.min⁻¹. Recuperação imediata pós-operatória seguiu o protocolo acelerado para extubação (< 6 horas) e os pacientes foram tratados nesse período de acordo com a rotina de atendimento do serviço de dor aguda.

4.3 GRUPOS E PROTOCOLO

Os grupos foram diferenciados pelo tipo de FGF, tendo o grupo de FGF mínimo 0,5 L.min⁻¹ em O₂ 100% e o grupo de FGF alto 2,0 L.min⁻¹ em O₂ 100%, de acordo com a classificação de Baker⁽⁴⁾ para FGF. No grupo de FGF mínimo, nos primeiros 15 minutos de anestesia, FGF de 5 L.min⁻¹ com 100% O₂ foi utilizado para promover denitrogenação dos tecidos do paciente e do circuito respiratório.^(46, 47) Depois desse período, o FGF foi reduzido para 0,5 L.min⁻¹ em O₂ 100%. A cada 20 minutos, um FGF de 2 L.min⁻¹ foi administrado por um minuto, para remover possíveis acúmulos de nitrogênio e metano no sistema respiratório.^(5, 47) No grupo de FGF alto, o FGF foi mantido durante todo o

procedimento em $2,0 \text{ L.min}^{-1}$ em O_2 100%. O absorvedor de CO_2 (Atrasorb®, São Paulo, SP, Brasil) no canister da estação de trabalho de anestesia foi o hidróxido de cálcio e hidróxido de sódio para ambos os grupos.

4.4 DESFECHOS

O desfecho primário foi a incidência de lesão renal aguda de acordo com o *guideline KDIGO*⁽⁴⁸⁾ (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), medida através da creatinina sérica durante os cinco primeiros dias após a cirurgia e comparado aos valores basais e também o débito urinário em vinte e quatro horas (Quadro 2). Desfechos secundários foram a função renal em 20 e 120 dias após a alta hospitalar, de acordo com os valores de creatinina basais e os valores 20 e 120 dias após a alta hospitalar.

KDIGO	Crítérios de Cr sérica	Crítérios de fluxo urinário
1	Aumento $> 26,5 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ($0,3 \text{ mg.dL}^{-1}$) em ≤ 48 horas ou de 1,5 a 1,9 vezes a creatinina de base	DU $< 0,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ por 6 horas
2	de 2 a 2,9 vezes a creatinina de base	DU $< 0,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ por 12 horas
3	Aumento para $> 300\%$ da creatinina de base (>3 vezes) ou creatinina sérica $\geq 353,6 \mu\text{mol}$ ($4,0 \text{ mg.dL}^{-1}$) ou início de TRR	DU $< 0,3 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ por 24 horas ou anúria por 12 horas

Quadro 2 - Classificação KDIGO para o diagnóstico de LRA (Adaptado de Khwaja et al. 2012)⁽⁴⁸⁾

KDIGO = *Kidney Disease Improving Global Outcomes*; LRA = lesão renal aguda; Cr = Creatinina; DU = débito urinário

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A randomização foi realizada eletronicamente usando um programa de dispositivo móvel (Randomizador Para Ensaio Clínico versão 2.3, Medsharing SARL, Copyright 2012, França) com tamanho de bloco de 8 e 2 braços, imediatamente antes da indução da anestesia. Variáveis quantitativas foram descritas usando média e desvio padrão. Variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e porcentagens. As médias foram comparadas usando testes *t* e contagens usando testes de qui-quadrado de razão de verossimilhança. Os dados do volume urinário foram analisados por modelo de equação de estimação generalizada (GEE) usando uma matriz do tipo intercambiável incluindo fatores de grupo (com e sem lesão renal aguda), tempo e interação.

Foi utilizado um modelo de regressão logística para avaliar a associação entre FGF e a ocorrência de lesão renal aguda, ajustando-se aos efeitos do tempo de CEC, diabetes mellitus, creatinina basal, sexo e transfusão sanguínea. Os resultados foram expressos em *odds ratio* e intervalos de confiança (IC) 95%. Valores de *P* abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. Dados foram analisados usando o SPSS versão 22.0.

4.6 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Baseado no desfecho primário – a incidência de lesão renal aguda associada à cirurgia cardíaca utilizando o critério de KDIGO –, a hipótese estatística foi baseada numa estratégia de não-inferioridade,

- $H_0: P - P_0 > \Delta$
- $H_1: P - P_0 \leq \Delta$

onde:

- P_0 é a incidência de lesão renal aguda associada à cirurgia cardíaca (23%), obtido através de uma média de 6 estudos mais relevantes que utilizaram o critério de KDIGO.⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾
- P é a incidência esperada de lesão renal aguda associada à cirurgia cardíaca (40%) utilizando FGF mínimo.
- Δ é a margem de não-inferioridade (- 0,05).

A hipótese de não-inferioridade foi testada sob um alfa (0,025) unilateral e beta 0,20 (poder de 80%). Foi utilizado 40% de incidência de lesão renal aguda no trabalho em questão por essa ser a incidência máxima nos seis trabalhos que utilizaram o critério de KDIGO, em recente revisão feita por Fuhrman et al.⁽³²⁾ O objetivo foi demonstrar que a incidência de lesão renal aguda associada à cirurgia cardíaca demonstrada pelo critério de KDIGO utilizando FGF mínimo é igual ou menor àquela associada ao regime de FGF alto, numa margem de efeito de não-inferioridade igual a 5%.

Após simulações utilizando o programa online www.rxtester.com (Compiler version 4.0.30319.17929 for Microsoft (R). NET Framework 4.5, Redmond, Washington, EUA), uma amostra mínima de 136 pacientes foi necessária para promover 80% de poder de rejeição da hipótese não nula ($H_0: P - P_0 > 5\%$), demonstrando que a lesão renal aguda utilizando FGF mínimo é igual ou menor àquela associada ao regime de FGF alto, numa margem de não-inferioridade igual

a 5% ($H_1: P - P_0 \leq 5\%$). Considerando que em torno de 20% dos pacientes poderiam não preencher os critérios de inclusão, um tamanho de amostra de no mínimo de 163 pacientes foi projetado para a inclusão no estudo.

5 *RESULTADOS*

Inicialmente, um total de 277 pacientes preencheu os critérios de inclusão e foi recrutado para o estudo. Após exclusões, 204 pacientes foram incluídos na randomização final. O recrutamento dos pacientes e o diagrama de fluxo da randomização estão resumidos na figura 1:

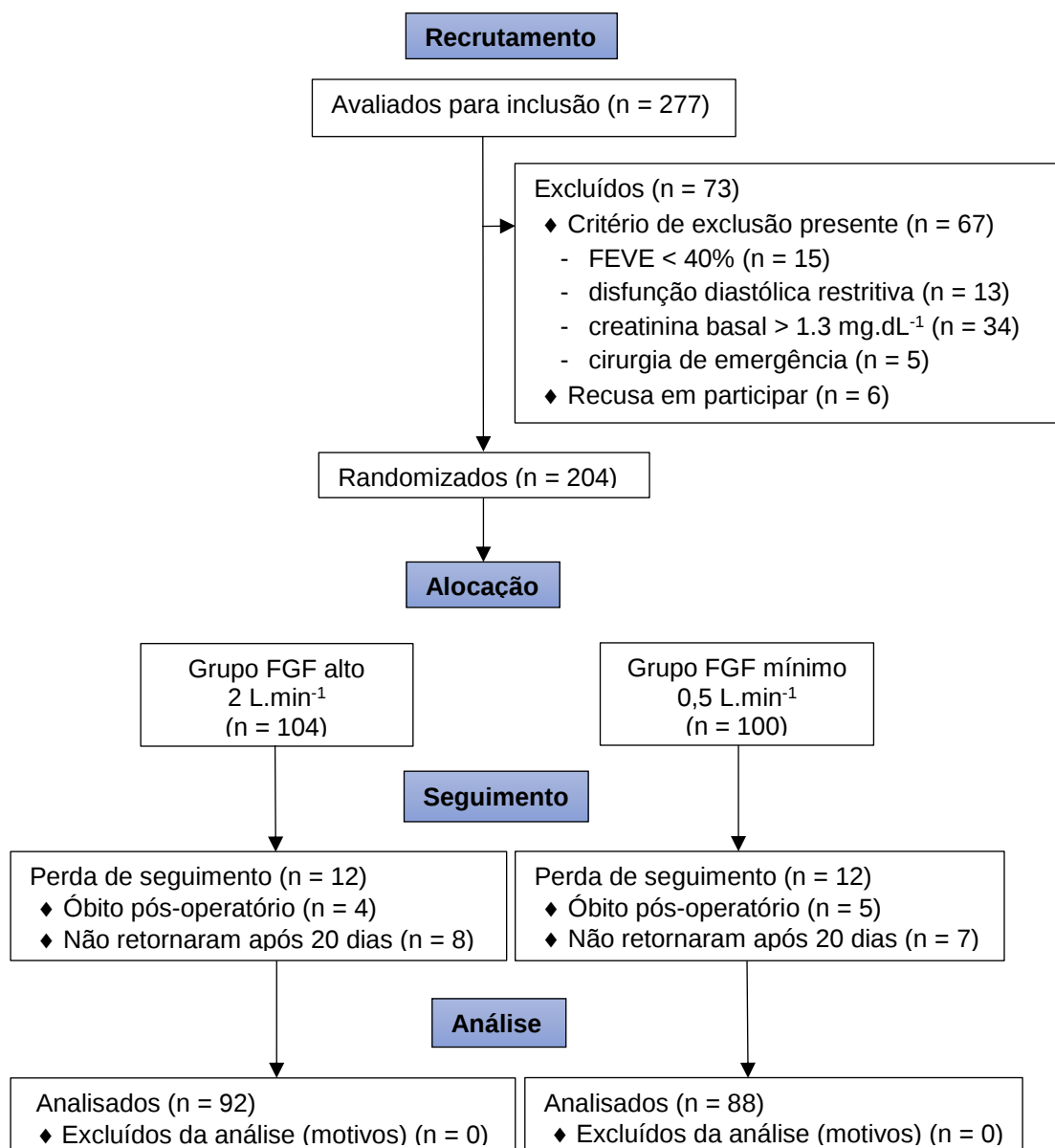


Figura 1 - Diagrama de fluxo CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*).

Após perdas de seguimento dos grupos randomizados, a amostra final para análise foi de 180 pacientes (92 no grupo FGF alto e 88 no grupo FGF mínimo). Como representado na tabela 1, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com relação aos dados demográficos, parâmetros clínicos pré-operatórios e intraoperatórios. A maioria dos procedimentos foram cirurgias de revascularização do miocárdio (CRM) (80,5%).

Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes, dados clínicos pré-operatórios e parâmetros intraoperatórios

Característica	Grupos	
	Grupo FGF mínimo (0.5 L.min ⁻¹) n = 88	Grupo FGF alto (2 L.min ⁻¹) n = 92
Idade (anos)	61,2 ± 9,0	60,0 ± 8,4
Sexo feminino	35 (39,8%)	31 (33,7%)
Índice de Massa Corpórea (kg.m ²⁻¹)	27,6 ± 4,2	27,7 ± 3,8
Hipertensão Arterial Sistêmica	75 (85,2%)	79 (85,9%)
Diabetes Mellitus	27 (30,7%)	26 (28,3%)
Doença Broncopulmonar Obstrutiva Crônica	22 (25,0%)	24 (26,1%)
Hemoglobina Pré-Operatória (g.dL ⁻¹)	12,8 ± 1,6	13,3 ± 1,3
Creatinina Pré-Operatória (mg.dL ⁻¹)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2
TFG Estimada (mL.min ⁻¹ .1.73m ²⁻¹)	83,9 ± 16,9	85,4 ± 17,3
BUN Pré-operatória (mg.dL ⁻¹)	39,5 ± 11,5	37,3 ± 10,3
Antibiótico Profilático		
Cefazolina	66 (76,7%)	67 (72,8%)
Vancomicina	20 (23,3%)	25 (27,2%)
Tipo de Cirurgia		
CRM	70 (79,5%)	75 (81,5%)
Válvula Aórtica (Plastia ou troca)	8 (9,1%)	6 (6,5%)
Válvula Mitral (Plastia ou troca)	3 (3,4%)	7 (7,6%)
Válvula Aórtica (Plastia ou troca) + CRM	3 (3,4%)	2 (2,2%)
Válvula Mitral (Plastia ou troca) + CRM	0 (0,0%)	2 (2,2%)
Cirurgia Congênita em Adultos	3 (3,4%)	0 (0,0%)
Troca de Aorta Ascendente (Bentall)	1 (1,1%)	0 (0,0%)
Tempo de Anestesia (min)	293,4 ± 53,8	285,5 ± 58,3
Tempo de Circulação Extracorpórea (min)	61,9 ± 19,3	59,8 ± 20,6
Tempo de Clampeamento de Aorta (min)	39,2 ± 16,1	39,3 ± 16,0
Transfusão Sanguínea	20 (22,7%)	14 (15,2%)

Os dados são média ± DP ou número de pacientes (%)

TFG = taxa de filtração glomerular; BUN = nitrogênio ureico plasmático; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio.

5.1 DESFECHO PRIMÁRIO: LESÃO RENAL AGUDA NOS PRIMEIROS CINCO DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

O tipo de FGF utilizado não foi relacionado a diferenças estatisticamente significantes na ocorrência de LRA associada à cirurgia cardíaca (odds ratio, 0,91; IC 95%, 0,48 a 1,71; $P = 0,774$) como demonstrado pela análise univariada apresentada na tabela 2.

Tabela 2 - Análise univariada e regressão logística para lesão renal aguda (LRA) associada à cirurgia cardíaca

Desfecho	Grupo FGF mínimo (0.5 L.min ⁻¹) n=88	Grupo FGF alto (2 L.min ⁻¹) n=92	Não-ajustada		Ajustada	
			OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)*	P
LRA Primeiros 5 dias	26 (29,5)	29 (31,5)	0,91 (0,48 – 1,71)	0,774	0,88 (0,45 – 1,72)	0,699
LRA Após 20 dias	2 (2,3)	9 (9,8)	0,21 (0,05 – 1,02)	0,053	0,18 (0,03 – 0,97)	0,046

*odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC) obtidos no modelo de regressão logística, ajustando-se pelo tempo de circulação extracorpórea, diabetes, idade, creatinina basal, sexo e transfusão sanguínea.

A creatinina basal pré-operatória nos pacientes com LRA foi de $0,93 \pm 0,18$ ($P = 0,049$) e a prevalência de diabetes mellitus foi de 41,8% ($P = 0,017$) como demonstrado pela análise estatística univariada para a ocorrência de LRA no período pós-operatório (até cinco dias após a cirurgia) de acordo com os critérios de KDIGO (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise univariada para a ocorrência de lesão renal aguda (LRA) associada à cirurgia cardíaca

Característica	LRA n = 55	sem LRA n = 125	P
Idade (anos)	62,1 $\pm$ 8,2	59,9 $\pm$ 8,9	0,112
Sexo Feminino	18 (32,7%)	48 (38,4%)	0,465
Índice de Massa Corpórea (kg.m^{-2})	27,4 $\pm$ 4,2	27,7 $\pm$ 3,9	0,662
Hipertensão Arterial Sistêmica	48 (87,3%)	106 (84,8%)	0,661
Diabetes Mellitus	23 (41,8%)	30 (24,0%)	0,017
Doença Broncopulmonar Obstrutiva Crônica	16 (29,1%)	30 (24,0%)	0,474
Hemoglobina Pré-Operatória (g.dL^{-1})	13,1 $\pm$ 1,6	13,1 $\pm$ 1,5	0,929
Creatinina Pré-Operatória (mg.dL^{-1})	0,93 $\pm$ 0,18	0,86 $\pm$ 0,20	0,049
TFG estimada ($\text{mL.min}^{-1}.1.73\text{m}^{-2}$)	39,4 $\pm$ 10,6	38,0 $\pm$ 11,1	0,419
Uso de Vancomicina	14 (25,9%)	31 (25,0)	0,896
Cirurgia de Revascularização do Miocárdio	46 (83,6%)	99 (79,2%)	0,483
Tempo de Anestesia (min)	290,2 $\pm$ 55,8	289,0 $\pm$ 56,5	0,896
Tempo de Circulação Extracorpórea (min)	57,5 $\pm$ 21,6	62,3 $\pm$ 19,0	0,132
Tempo de Clampeamento de Aorta (min)	38,2 $\pm$ 18,0	39,8 $\pm$ 15,2	0,539
Transfusão Sanguínea	13 (23,6%)	21 (16,8%)	0,288
Débito Urinário em 6 horas (mL)	869,8 $\pm$ 437,1	1009,2 $\pm$ 412,9	0,042
Débito Urinário em 12 horas (mL)	1224,5 $\pm$ 565,3	1348,9 $\pm$ 501,8	0,142
Débito Urinário em 24 horas (mL)	1683,6 $\pm$ 718,6	1939,5 $\pm$ 694,7	0,025

Os dados são média $\pm$ DP ou número de pacientes (%)

Dos 180 pacientes analisados, 55 (30,5%) foram diagnosticados com LRA associada à cirurgia cardíaca nesse período. Desses, 39 (70,9%) foram diagnosticados com LRA exclusivamente pelo critério da diurese abaixo de 0,5 mL.kg⁻¹.h⁻¹ em menos de 6-12 horas. Dados obtidos por meio de equação de estimativa generalizada (GEE) demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre o débito urinário cumulativo em 6, 12 e 24 horas ($P = 0,044$). Oito pacientes (14,5%) foram diagnosticados com LRA apenas pelo aumento da creatinina basal, com a diurese permanecendo nos limites mínimos da normalidade. Da mesma forma, oito pacientes (14,5%) foram diagnosticados com LRA por meio do critério tanto da baixa diurese como do aumento da creatinina basal de acordo com os *guidelines* KDIGO. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação aos dados demográficos dos pacientes, tipo de cirurgia, tempo de CEC ou uso de vancomicina como antibiótico profilático. A análise do desfecho primário por intenção de tratamento considerando todos os 204 pacientes randomizados foi semelhante a análise por protocolo relatada acima (odds ratio, 1,14; IC 95%, 0,63 a 2,07; $P = 0,672$).

5.2 DESFECHO SECUNDÁRIO: LRA 20 DIAS E 120 DIAS APÓS A ALTA HOSPITALAR

Um total de 180 pacientes retornou após 20 dias da alta hospitalar para medir a creatinina sérica. Desses, onze foram diagnosticados com LRA (6,1%) e todos eles foram pacientes que tiveram LRA associada à cirurgia cardíaca nos primeiros cinco dias de pós-operatório, demonstrando que, nesses casos, não

houve recuperação da LRA associada à cirurgia cardíaca nesse intervalo de tempo. Uma grande proporção desses pacientes pertencia ao grupo de FGF alto, perfazendo um total de 9 pacientes. Mais uma vez, o tipo de FGF não teve influência nesse desfecho na análise univariada (odds ratio, 0,21; IC 95%, 0,05 a 1,02; $P = 0,053$). Após 120 dias da alta hospitalar, a medida da creatinina sérica foi obtida apenas em 121 pacientes (67,2%) por causa de uma alta incidência de perda de seguimento. Desses pacientes, apenas 2 (1,6%) ainda apresentavam LRA associada à cirurgia cardíaca de acordo com os *guidelines* KDIGO.

Dados obtidos a partir de uma regressão logística para os desfechos primário e secundário, 5 e 20 dias após a cirurgia, calculada por uma análise multivariada e ajustada para o tempo de CEC, diabetes mellitus, idade, creatinina basal pré-operatória, sexo e transfusão sanguínea são demonstrados na tabela 2. Dados dos pacientes avaliados após 120 dias da alta hospitalar não foram incluídos no modelo de regressão logística por causa da baixa incidência de LRA nesse período.

6 *DISCUSSÃO*

Reduzir o FGF na prática moderna da anestesia é um objetivo a ser alcançado em grande escala pelos anesthesiologistas. Essa técnica encontra algumas barreiras que necessitam ser superadas, como preocupações relacionadas à segurança dessa prática, especialmente no que diz respeito à utilização do sevoflurano e ao risco de lesão renal aguda pela formação do Composto A.⁽²⁸⁾ Em cirurgias não cardíacas, a prática da anestesia com sevoflurano utilizando FGF baixo e mínimo tem demonstrado segurança com relação à função renal.^(7, 55) O estudo em questão demonstra a segurança da administração de um FGF mínimo numa população de alto risco para LRA pós-operatória utilizando sevoflurano com um absorvedor de CO₂ comum e antigo, o hidróxido de sódio. Esse absorvedor de CO₂ é uma base forte que sabidamente produz Composto A, principalmente em situações de FGF baixo utilizados durante um longo período.^(19, 56, 57) Numa metanálise recente, foi demonstrado que o sevoflurano não aumenta a creatinina e o nitrogênio ureico em pacientes saudáveis em cirurgias eletivas com FGF baixo.⁽⁵⁸⁾ A presente pesquisa reforça a evidência de que a lesão renal aguda em seres humanos associada ao Composto A não é clinicamente evidente na prática clínica, mesmo nos casos de anestesia com FGF mínimo.

Foram utilizadas medidas clássicas e simples para a identificação de LRA associada à cirurgia cardíaca, como por exemplo, creatinina e débito urinário. Na perspectiva do cenário perioperatório, as indicações de terapia de reposição renal e os cuidados com a função renal no pós-operatório são basicamente norteadas por essas medidas.^(59, 60) É importante observar que o débito urinário é uma medida especialmente valorizada no pós-operatório de cirurgias

cardíacas pelo fato, do paciente frequentemente estar hemodiluído, situação essa que faz com que a medida da creatinina sérica gere resultados falso negativos no diagnóstico de LRA.⁽³²⁾ No estudo em questão, um número expressivo de pacientes (39) desenvolveu LRA associada à cirurgia cardíaca, apresentando valores normais de creatinina sérica, e frequentemente com medidas até mesmo menores que os valores basais de creatinina pré-operatória, como resultado da hemodiluição. A incidência de LRA associada à cirurgia cardíaca nos primeiros cinco dias de pós-operatório foi de 30,5%, sendo semelhante a estudos prévios.⁽³²⁾ Esta porcentagem reduziu significativamente após vinte dias, caindo para apenas 6,1%. Apesar da perda de seguimento de vários pacientes, foram obtidas medidas de creatinina sérica de 121 pacientes após três meses da alta hospitalar, quando apenas 1,6% destes tiveram valores excedendo 1,5x o valor pré-operatório. Estes dados refletem uma lesão renal aguda associada à cirurgia cardíaca como descrito.⁽⁶¹⁾

Outra descoberta do estudo foi não ter ocorrido diferença estatisticamente significativa entre pacientes que receberam cefazolina ou vancomicina como profilaxia de infecção, apesar da vancomicina ter sido citada em estudos prévios como sendo fator de risco para LRA pelo seu potencial nefrotóxico.⁽⁶²⁾ Alguns autores demonstraram que a adição da vancomicina para pacientes com alto risco para infecção profunda de mediastino em cirurgias cardíacas, pode ser uma estratégia benéfica.⁽⁶³⁾

Fatores de risco para LRA associada à cirurgia cardíaca demonstrados em estudos prévios, como o tipo de procedimento cirúrgico, tempo de cirurgia, tempo de CEC, tempo de clampeamento de aorta e transfusão sanguínea, não

foram estatisticamente significantes no estudo, o que favoreceu a análise do tipo de fluxo empregado.^(64, 65) Por outro lado, pequenas diferenças em relação aos valores de creatinina basal pré-operatória ($0,93 \pm 0,18$ para LRA vs. $0,86 \pm 0,20$ para pacientes sem LRA, $P = 0,049$) foram relacionados ao desfecho primário, e alguns estudos indicam que esses pequenos aumentos da creatinina no período pós-operatório estão relacionados à ocorrência de fase terminal da doença renal crônica a longo prazo.⁽⁶⁶⁾ Incluindo numa regressão logística fatores de risco conhecidos para LRA associada à cirurgia cardíaca, como tempo de CEC, diabetes mellitus, idade, creatinina basal pré-operatória, sexo e transfusão sanguínea, não foram evidenciadas diferenças no desfecho primário entre os grupos nos primeiros cinco dias de pós-operatório (odds ratio, 0,88, IC 95%, 0,45 a 1,72, $P = 0,699$). Entretanto, no mesmo modelo analítico, vinte dias após a alta hospitalar, houve uma diferença estatisticamente significativa para LRA no grupo do FGF alto (odds ratio, 0,18, IC 95%, 0,03 a 0,97, $P = 0,046$), o que pode ser explicado pelo pequeno número de pacientes (apenas 11 pacientes tiveram LRA após vinte dias da alta hospitalar).

O fato de atualmente existirem absorvedores de CO₂ que não produzem Composto A (ex. Amsorb, Armstrong Medical Ltd, Litholyme™, Allied Healthcare Products, Inc.) não diminui a importância da pesquisa por duas razões:⁽⁶⁷⁾ primeiro, porque os novos absorvedores de CO₂ possuem custo econômico maior e têm uma capacidade de absorção de CO₂ menor do que o hidróxido de sódio, o que resulta em uma anestesia com custo-efetividade questionável;⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾ segundo, porque o FDA recomenda usar FGF alto, mesmo utilizando esses

absorvedores modernos e de alto custo, o que gera impacto econômico e ambiental negativo.

Os resíduos de gases anestésicos são responsáveis por exposição ocupacional dos profissionais da saúde envolvidos no cuidado perioperatório e são também uma fonte de considerável poluição atmosférica.^(71, 72) Exposição crônica ao isoflurano, sevoflurano, desflurano e óxido nitroso pode levar a citotoxicidade e instabilidade genômica, de acordo com avaliação de células da mucosa bucal.⁽⁷³⁾ Outras alterações genéticas também foram demonstradas em anestesiológicas, cirurgiões, enfermeiras e técnicos cronicamente expostos aos anestésicos inalatórios.^(74, 75) Enquanto alguns países estabeleceram limites para os resíduos de gases anestésicos em sala de cirurgia,⁽⁷⁶⁾ vários países subdesenvolvidos ainda carecem de regulamentação para exposição ocupacional aos anestésicos inalatórios.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Alguns autores consideram que um fator de risco para a LRA pós-operatória é a ocorrência de valores de PAM persistentemente baixas durante a cirurgia. Por essa razão, uma possível limitação do estudo foi o fato de não haver ocorrido registro e análise da PAM durante o período intraoperatório para a comparação entre os grupos, apesar da pesquisa ter seguido metodologia rígida para a manutenção da normotensão.⁽³¹⁾ Outra potencial limitação do estudo foi o fato de não terem sido incluídos para análise pacientes com valores de creatinina basal maiores que 1,3 mg.dL⁻¹; porém, outros estudos em cirurgias não cardíacas

mostram que o sevoflurano é seguro quando utilizado em FGF baixo em pacientes com valores de creatinina maiores que 1,5 mg.dL⁻¹.^(77, 78)

6.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anestesia com FGF baixo é claramente consistente com ações favoráveis e seguras ao paciente pela umidificação dos gases inalados e manutenção da homeostase térmica respiratória. Existe grande evidência que aponta a segurança dessa prática na função renal em humanos, e esta deve ser uma questão a ser revisada pelo FDA. Além disso, gera sustentabilidade na prática anestésica por meio da redução da exposição ocupacional e ambiental aos resíduos de gases anestésicos, sendo altamente custo-efetiva. Portanto, esta prática deve ser rotineiramente implantada e encorajada, considerando também a redução da exposição ocupacional.^(79,80) O presente estudo contribuiu para demonstrar a segurança dessa técnica na função renal com o agente inalatório sevoflurano em regime de fluxo de gases frescos mínimo.

7 CONCLUSÃO

O uso do sevoflurano num regime de FGF mínimo é não-inferior ao regime de FGF alto com relação a lesão renal aguda associada a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

REFERÊNCIAS

1. Ryan S, Sherman J. Sustainable anesthesia. *Anesth Analg*. 2012;114(5):921-3.
2. Baum JA, Aitkenhead AR. Low-flow anaesthesia. *Anaesthesia*. 1995;50 Suppl:37-44.
3. Baum JA. Low-flow anesthesia: theory, practice, technical preconditions, advantages, and foreign gas accumulation. *J Anesth*. 1999;13(3):166-74.
4. Baker AB. Low flow and closed circuits. *Anaesth Intensive Care*. 1994;22(4):394-5.
5. Baxter AD. Low and minimal flow inhalational anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1997;44(6):643-52; quiz 652-3.
6. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(1):13-26.
7. Goeters C, Reinhardt C, Gronau E, Wusten R, Prien T, Baum J, et al. Minimal flow sevoflurane and isoflurane anaesthesia and impact on renal function. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18(1):43-50.
8. Fang ZX, Eger EI 2nd, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L, Ionescu P. Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. *Anesth Analg*. 1995;80(6):1187-93.
9. Woehlck HJ. Severe intraoperative CO poisoning: should apathy prevail? *Anesthesiology*. 1999;90(2):353-4.
10. Kharasch ED, Frink EJ, Jr., Artru A, Michalowski P, Rooke GA, Nogami W. Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. *Anesth Analg*. 2001;93(6):1511-20.
11. Bito H, Ikeda K. Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1995;74(1):56-9.

12. Morio M, Fujii K, Satoh N, Imai M, Kawakami U, Mizuno T, et al. Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. Toxicity of the byproducts. *Anesthesiology*. 1992;77(6):1155-64.
13. Keller KA, Callan C, Prokocimer P, Delgado-Herrera L, Friedman MB, Hoffman GM, et al. Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, Compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology*. 1995;83(6):1220-32.
14. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI 2nd, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats. Effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology*. 1994;80(3):566-73.
15. Kharasch ED, Hoffman GM, Thorning D, Hankins DC, Kilty CG. Role of the renal cysteine conjugate beta-lyase pathway in inhaled compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology*. 1998;88(6):1624-33.
16. Steffey EP, Laster MJ, Ionescu P, Eger EI, 2nd, Gong D, Weiskopf RB. Dehydration of Baralyme increases compound A resulting from sevoflurane degradation in a standard anesthetic circuit used to anesthetize swine. *Anesth Analg*. 1997;85(6):1382-6.
17. Iyer RA, Frink EJ, Jr., Ebert TJ, Anders MW. Cysteine conjugate beta-lyase-dependent metabolism of compound A (2- [fluoromethoxy]-1,1,3,3,3-pentafluoro-1-propene) in human subjects anesthetized with sevoflurane and in rats given compound A. *Anesthesiology*. 1998;88(3):611-8.
18. Iyer RA, Anders MW. Cysteine conjugate beta-lyase-dependent biotransformation of the cysteine S-conjugates of the sevoflurane degradation product compound A in human, nonhuman primate, and rat kidney cytosol and mitochondria. *Anesthesiology*. 1996;85(6):1454-61.

-
19. Frink EJ, Jr., Malan TP, Morgan SE, Brown EA, Malcomson M, Brown BR, Jr. Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO₂ absorbants during low-flow anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology*. 1992;77(6):1064-9.
 20. Bito H, Ikeda K. Closed-circuit anesthesia with sevoflurane in humans. Effects on renal and hepatic function and concentrations of breakdown products with soda lime in the circuit. *Anesthesiology*. 1994;80(1):71-6.
 21. Bito H, Ikeda K. Plasma inorganic fluoride and intracircuit degradation product concentrations in long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1994;79(5):946-51.
 22. Osawa M, Shinomura T, Murakawa M, Mori K. Compound A concentration and the temperature of CO₂ absorbents during low-flow sevoflurane anesthesia in surgical patients. *J Anesth*. 1995;9(1):1-5.
 23. Bito H, Ikeda K. Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1996;82(1):173-6.
 24. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: comparison with high-flow sevoflurane anesthesia and low-flow isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1997;86(6):1231-7.
 25. Kharasch ED, Frink EJ, Jr., Zager R, Bowdle TA, Artru A, Nogami WM. Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology*. 1997;86(6):1238-53.
 26. Higuchi H, Sumita S, Wada H, Ura T, Ikemoto T, Nakai T, et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. *Anesthesiology*. 1998;89(2):307-22.

-
27. Eger EI 2nd, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, et al. Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1997;85(5):1154-63.
 28. Eger EI, 2nd, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1997;84(1):160-8.
 29. Ebert TJ, Frink EJ, Jr., Kharasch ED. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88(3):601-10.
 30. Feldman JM. Managing fresh gas flow to reduce environmental contamination. *Anesth Analg*. 2012;114(5):1093-101.
 31. Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(1):50-9. C.
 32. Fuhrman DY, Kellum JA. Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(1):60-5.
 33. Shaw A, Swaminathan M, Stafford-Smith M. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: putting together the pieces of the puzzle. *Nephron Physiol*. 2008;109(4):p55-60.
 34. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):19-32.
 35. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1597-605.

-
36. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology: J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):162-8.
 37. Birnie K, Verheyden V, Pagano D, Bhabra M, Tilling K, Sterne JA, et al. Predictive models for kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Crit Care*. 2014;18(6):606.
 38. Yi Q, Li K, Jian Z, Xiao YB, Chen L, Zhang Y, et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Cardiovascular Surgery: Evidence from 2,157 Cases and 49,777 Controls - A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6(3):237-50.
 39. Zarbock A, Koyner JL, Hoste EAJ, Kellum JA. Update on Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1236-1245.
 40. Spencer KT, Kimura BJ, Korcarz CE, Pellikka PA, Rahko PS, Siegel RJ. Focused cardiac ultrasound: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(6):567-81.
 41. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):921-64.
 42. Salgado-Filho MF, Morhy SS, Vasconcelos HD, Lineburger EB, Papa FV, Botelho ESL, et al. [Consensus on Perioperative Transesophageal Echocardiography of the Brazilian Society of Anesthesiology and the Department of Cardiovascular Image of the Brazilian Society of Cardiology]. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2018;68(1):1-32.

-
43. Edelman JJ, Yan TD, Bannon PG, Wilson MK, Vallely MP. Coronary artery bypass grafting with and without manipulation of the ascending aorta--a meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2011;20(5):318-24.
 44. Troianos CA, Hartman GS, Glas KE, Skubas NJ, Eberhardt RT, Walker JD, et al. Guidelines for performing ultrasound guided vascular cannulation: recommendations of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(12):1291-318.
 45. Glas KE, Swaminathan M, Reeves ST, Shanewise JS, Rubenson D, Smith PK, et al. Guidelines for the performance of a comprehensive intraoperative epiaortic ultrasonographic examination: recommendations of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(11):1227-35.
 46. Bengtson JP, Sonander H, Stenqvist O. Gaseous homeostasis during low-flow anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988;32(7):516-21.
 47. Cavalcanti IL, Vane LA. Anestesia Inalatória. 1ª ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia; 2007. 156 p.
 48. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84.
 49. Kim JY, Joung KW, Kim KM, Kim MJ, Kim JB, Jung SH, et al. Relationship between a perioperative intravenous fluid administration strategy and acute kidney injury following off-pump coronary artery bypass surgery: an observational study. *Crit Care.* 2015;19:350.
 50. Kim WH, Park JY, Ok SH, Shin IW, Sohn JT. Association Between the Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Acute Kidney Injury After

- Cardiovascular Surgery: A Retrospective Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1867.
51. Bernardi MH, Schmidlin D, Ristl R, Heitzinger C, Schiferer A, Neugebauer T, et al. Serum Creatinine Back-Estimation in Cardiac Surgery Patients: Misclassification of AKI Using Existing Formulae and a Data-Driven Model. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(3):395-404.
 52. Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(1):82-9.
 53. Seelhammer TG, Maile MD, Heung M, Haft JW, Jewell ES, Engoren M. Kinetic estimated glomerular filtration rate and acute kidney injury in cardiac surgery patients. *J Crit Care*. 2016;31(1):249-54.
 54. Xu JR, Zhu JM, Jiang J, Ding XQ, Fang Y, Shen B, et al. Risk Factors for Long-Term Mortality and Progressive Chronic Kidney Disease Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e2025.
 55. Isik Y, Goksu S, Kocoglu H, Oner U. Low flow desflurane and sevoflurane anaesthesia in children. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(1):60-4.
 56. Fang ZX, Kandel L, Laster MJ, Ionescu P, Eger EI. Factors affecting production of compound A from the interaction of sevoflurane with Baralyme and soda lime. *Anesth Analg*. 1996;82(4):775-81.
 57. Versichelen LF, Bouche MP, Rolly G, Van Bocxlaer JF, Struys MM, De Leenheer AP, et al. Only carbon dioxide absorbents free of both NaOH and KOH do not generate compound A during in vitro closed-system sevoflurane: evaluation of five absorbents. *Anesthesiology*. 2001;95(3):750-5.

-
58. Ong Sio LCL, Dela Cruz RGC, Bautista AF. Sevoflurane and renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Med Gas Res.* 2017;7(3):186-193.
 59. Kullmar M, Zarbock A. [Renal replacement therapy in acute kidney injury: From the indications to cessation]. *Anaesthesist.* 2019;68(7):485-96.
 60. Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, Delgado-Herrera L, Mayer DB. The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth Analg.* 2000;90(3):683-8.
 61. Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adybelli Z, Giuliani A, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal Med.* 2013;3(3):178-99.
 62. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):459-69.
 63. Reineke S, Carrel TP, Eigenmann V, Gahl B, Fuehrer U, Seidl C, et al. Adding vancomycin to perioperative prophylaxis decreases deep sternal wound infections in high-risk cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(2):428-34.
 64. Lannemyr L, Bragadottir G, Krumbholz V, Redfors B, Sellgren J, Ricksten SE. Effects of Cardiopulmonary Bypass on Renal Perfusion, Filtration, and Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2017;126(2):205-13.
 65. Meersch M, Zarbock A. Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(1):76-83.

-
66. Ryden L, Sartipy U, Evans M, Holzmann MJ. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of end-stage renal disease. *Circulation*. 2014;130(23):2005-11.
 67. Murray JM, Renfrew CW, Bedi A, McCrystal CB, Jones DS, Fee JP. Amsorb: a new carbon dioxide absorbent for use in anesthetic breathing systems. *Anesthesiology*. 1999;91(5):1342-8.
 68. Epstein RH, Dexter F, Maguire DP, Agarwalla NK, Gratch DM. Economic and Environmental Considerations During Low Fresh Gas Flow Volatile Agent Administration After Change to a Nonreactive Carbon Dioxide Absorbent. *Anesth Analg*. 2016;122(4):996-1006.
 69. Higuchi H, Adachi Y, Arimura S, Kanno M, Satoh T. The carbon dioxide absorption capacity of Amsorb is half that of soda lime. *Anesth Analg*. 2001;93(1):221-5.
 70. Baum J, van Aken H. Calcium hydroxide lime--a new carbon dioxide absorbent: a rationale for judicious use of different absorbents. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17(10):597-600.
 71. Ryan SM, Nielsen CJ. Global warming potential of inhaled anesthetics: application to clinical use. *Anesth Analg*. 2010;111(1):92-8.
 72. Sherman J, McGain F. Environmental Sustainability in Anesthesia. *Advances in Anesthesia*. 2016;34(1):47-61.
 73. Souza KM, Braz LG, Nogueira FR, Souza MB, Bincoletto LF, Aun AG, et al. Occupational exposure to anesthetics leads to genomic instability, cytotoxicity and proliferative changes. *Mutat Res*. 2016;791-792:42-8.
 74. El-Ebiary AA, Abuelfadl AA, Sarhan NI, Othman MM. Assessment of genotoxicity risk in operation room personnel by the alkaline comet assay. *Hum Exp Toxicol*. 2013;32(6):563-70.

-
75. Izdes S, Sardas S, Kadioglu E, Karakaya AE. DNA damage, glutathione, and total antioxidant capacity in anesthesia nurses. *Arch Environ Occup Health*. 2010;65(4):211-7.
 76. Aun AG, Golim MA, Nogueira FR, Souza KM, Arruda NM, Braz JRC, et al. Monitoring early cell damage in physicians who are occupationally exposed to inhalational anesthetics. *Mutat Res*. 2018;812:5-9.
 77. Conzen PF, Kharasch ED, Czerner SF, Artru AA, Reichle FM, Michalowski P, et al. Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency. *Anesthesiology*. 2002;97(3):578-84.
 78. Higuchi H, Adachi Y, Wada H, Kanno M, Satoh T. The effects of low-flow sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal function in patients with stable moderate renal insufficiency. *Anesth Analg*. 2001;92(3):650-5.
 79. Baum JA. Low-flow anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 1996;13(5):432-5.
 80. Ishizawa Y. Special article: general anesthetic gases and the global environment. *Anesth Analg*. 2011;112(1):213-7.