



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS**

**CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA E INJÚRIA AGUDA EM CIRURGIA DE  
REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO**

**ANTÔNIO FELIPE LEITE SIMÃO**

**FORTALEZA – CE**

**2022**

ANTÔNIO FELIPE LEITE SIMÃO

CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA E INJÚRIA RENAL AGUDA EM CIRURGIA  
DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas.

Área de concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. José Glauco Lobo Filho

FORTALEZA – CE

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- S596c Simao, Antonio Felipe Leite.  
Circulacao extracorporea e injuria renal aguda em cirurgia de revascularizacao do miocardio / Antonio Felipe Leite Simao. – 2022.  
125 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2022.  
Orientação: Prof. Dr. Jose Glauco Lobo Filho.  
Coorientação: Prof. Dr. Elizabeth De Francesco Daher.
1. Circulacao Extracorporea. 2. Injuria renal aguda. 3. Biomarcadores. I. Título.

CDD 617

---

ANTÔNIO FELIPE LEITE SIMÃO

CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA E INJÚRIA RENAL AGUDA EM CIRURGIA  
DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-cirúrgicas.

Área de concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. José Glauco Lobo Filho

Aprovado em: 29/07/2022

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. José Glauco Lobo Filho (Orientador)

Universidade Federal do Ceará- UFC

---

Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher (Co-orientadora)

Universidade Federal do Ceará- UFC

---

Prof. Dr. Heraldo Guedis Lobo Filho

Universidade Federal do Ceará- UFC

---

Prof. Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses

Universidade Federal do Ceará- UFC

---

Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Junior

Universidade de Fortaleza- Unifor

## DEDICATÓRIA

A D'us. Barukh ata Adonai Eloheinu melek haolam... "Bendito és tu, ó Eterno nosso D'us, Rei do Universo..." Começo e fim. O Senhor, nosso Deus, é o único Senhor. Amarás o Senhor, teu Deus, com todo o teu coração, com toda a tua alma e com todas as tuas forças" (Dt 6, 4-5).

A Lia Cavalcante Cezar, espinha dorsal do cerne da minha família, meu amor e mãe dos meus filhos, David e Daniel. Alumiu o caminho das minhas idéias e me inspirou da feitura desse humilde estudo, além de sustentar com braço forte nossa família com objetividade e amor singulares a ela.

Aos meus filhos David Cezar Simão e Daniel Cezar Simão. Filhos abençoados por D'us que vieram ao mundo para me ensinar todos os dias como ser uma pessoa melhor. Espero encaminhá-los no caminho do bem, da honestidade e do amor ao próximo sem perder esperança na humanidade.

A Francisco José Ferreira Simão e a Maria de Fátima Leite Simão, meus pais e responsáveis pelo que sou hoje. Fica aqui o meu muito obrigado pela vida e pelos ensinamentos. Devo a eles a formação do meu caráter, meus valores e o grande exemplo de seres humanos e de família que são até hoje e sempre serão para mim.

Aos meus pacientes e suas famílias, razão de ser do nosso trabalho, esforço e esmero em tentar sempre dá um passo adiante para melhorar.

Ao Prof. Dr. Ronaldo de Albuquerque Ribeiro (in memorian), meu saudoso professor e orientador que segurou na minha mão nos primeiros passos como estudante de iniciação científica e mestrando, demonstrando-me o poder transformador de pesquisa, a arte de produzir conhecimento.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. José Alberto Dias Leite, professor titular do departamento de cirurgia da faculdade de medicina da Universidade Federal do Ceará, coordenador do programa de pós-graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará,

Pela dedicação das suas atividades nesse programa e pelo apoio e incentivo para elaboração dessa tese.

Ao Prof. Dr. José Glauco Lobo Filho, magnífico vice-reitor da Universidade Federal do Ceará, professor associado de cirurgia cardiovascular da faculdade de medicina da Universidade federal do Ceará,

Exemplo, orientação e confiança depositada na minha pessoa diante desse desafio aceito de realizar essa pesquisa como tese de doutorado.

A Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher,

Pela coorientação, sugestões e exemplar humildade com que nos leva a conclusões acertadas depois de uma discussão científica cuidadosa e bem fundamentada.

A toda a equipe do laboratório na pessoa da Profa. Dra. Alice Maria Costa Martins,

Pelo espero, dedicação e agilidade com que trabalhou com as amostras, dados e estatísticas colhidas, percebendo a sensibilidade de estar trabalhando no intuito de gerar conhecimento em benefício ao outro e esclarecer questões apenas visíveis aos olhos imparciais do método científico.

Ao Prof. Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses,

Pelas frutíferas discussões, disponibilidade nos mais diversos horários e apoio nos momentos mais difíceis da feitura do manuscrito da tese. Um pesquisador com paixão pela ciência que nos contagiava a vibrar com os achados e dados do estudo.

Ao Prof. Dr. Heraldo Guedis Lobo Filho,

Pelo exemplo como cirurgião metódico e disciplinado durante o longo período de residência médica que convivemos, professor paciente e sagaz, e obrigado pelas sugestões e observações à tese durante todo o período do doutorado.

À Dra. Fatima Rosane de Almeida Oliveira, coordenadora do Centro de Terapia Intensiva Pós-operatória do HUWC,

Por permitir parte do estudo fosse realizado no intervalo pós-operatório sob seus cuidados, obrigado pela dedicação incontestável e interesse com a melhora dos pacientes e exemplo durante plantões difíceis na UTI pós-operatória.

Aos anestesistas, cirurgiões cardiovasculares, perfusionistas e enfermeiros que participaram das cirurgias do Hospital Universitário Walter Cantídio,

Por executar as cirurgias e os cuidados perioperatórios com máxima dedicação, competência e zelo pelo melhor resultado possível do procedimento diante de enfermos graves participantes da pesquisa.

Aos profissionais de demais áreas auxiliares do HUWC,

Agradeço o tratamento com doentes graves e frágeis que passaram por esse estudo e foram cuidados de forma digna e responsável por todos vocês

Ao Núcleo de Apoio ao Pesquisador da EBSEH/HUWC nas pessoas do pesquisador e estatístico Brazil Jr. e à enfermeira e pesquisadora Tanila AguiarAndrade, por me auxiliarem no início da confecção do projeto de pesquisa a submissão ao comitê de ética e elaboração dos instrumentos de avaliação na Rede RedCAP/UFC

Agradeço a equipe de cirurgiões, anestesista, perfusionista e enfermeiros a qual trabalha conosco, e sem a qual não seria possível concluir essa árdua tarefa. Dr. Roberto Augusto Carneiro de Mesquita Lobo, Dr. Antônio Daniel Leite Simão, Dr. Francisco Tarcísio Madeiro de Macedo Carneiro, enfermeiro-perfusionista Gladson Fernandes Vieira, enfermeira Maria Liduina Braga de Oliveira,

Pela dedicação e envolvimento de todos vocês com o cuidar dos nossos pacientes

Às secretárias do programa de pós-graduação em Ciências Médico-cirúrgicas da faculdade de medicina da Universidade Federal do Ceará, MARIA LUCIENE VIEIRA DE OLIVEIRA e MAGDA MARIA GOMES FONTENELE,

Por apoio contínuo e incondicional para a realização dessa obra.



*“Conhecimento é transformação. Se o conhecimento não transformar, de nada vale.”*

Damião Maxir

## RESUMO

**Introdução:** O uso de circulação extracorpórea (CEC) em cirurgia cardíaca frequentemente causa injúria renal aguda (IRA), o que aumenta a morbimortalidade. **Objetivos:** Avaliar o impacto da CEC na função renal de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), utilizando novos biomarcadores. **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo com pacientes que realizaram CRM no período de agosto de 2019 a outubro de 2020 no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Foram coletadas variáveis relacionadas aos aspectos clínicos, cirúrgicos e laboratoriais. A taxa de filtração glomerular foi estimada pela equação CKD-EPI. Os novos biomarcadores foram Nefrina, NGAL, MCP-1 e KIM-1 urinários. No soro, foi avaliado NGAL. **Resultados:** No total de 30, 22 pacientes foram avaliados. A média de idade foi de  $65 \pm 8$  anos, e 68% eram do sexo masculino. Não houve diferença estatística dos aspectos clínicos entre os grupos (CRM com e sem CEC), excetuando STS-score e fração de ejeção (FE). Nefrina e NGAL urinários e NGAL sérico mostraram níveis maiores no grupo CRM com CEC. No período transoperatório, o grupo CRM com CEC apresentou níveis aumentados de Nefrina urinária em comparação ao grupo CRM sem CEC 2051,42 [1018,82 - 4166,25] vs 400 [27,59 - 1186,9] pg/mg-Cr,  $p=0,007$ ), assim como para NGAL na urina (24 [13,28 - 31,58] vs 7,24 [4,55 - 14,18] ng/mg-Cr,  $p=0,036$ ), e no soro 282,12 [232,5 - 312,25] vs 165,15 [126,16 - 186,42] ng/mL,  $p=0,030$ ). Além disso, os níveis urinários de NGAL em pacientes submetidos a CRM com CEC foram correlacionados com a diminuição da taxa de filtração glomerular nas primeiras 48 horas após a revascularização ( $Rho = -0,838$ ,  $p=0,009$ ). Além disso, a CEC mostrou associação entre inflamação renal antes ( $Rho = -0,766$ ,  $p=0,027$ ) e após a cirurgia ( $Rho = -0,793$ ,  $p=0,033$ ), de acordo com os níveis de MCP-1 urinário, com diminuição da TFG nas primeiras 48 horas. Não foi observada correlação significativa no grupo sem CEC. **Conclusão:** A CEC utilizada durante a CRM foi associada a impactos relevantes na função renal, quanto a lesão podocitária e tubular, e comprometimento daquela no curto prazo.

**Palavras-chave:** Circulação Extracorpórea, Injúria renal aguda, Biomarcadores

### ABSTRACT

**Introduction:** The use of cardiopulmonary bypass (CPB) in cardiac surgery often causes acute kidney injury (AKI), which increases morbidity and mortality. **Objectives:** To evaluate the impact of CPB on renal function in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery, using new biomarkers. **Methods:** This is a prospective study with patients who underwent CABG from August 2019 to October 2020 at the Walter Cantídio University Hospital (HUWC). Variables related to clinical, surgical and laboratory aspects were collected. The glomerular filtration rate was estimated using the CKD-EPI equation. The new biomarkers were urinary Nephritin, NGAL, MCP-1 and KIM-1. In serum, NGAL was evaluated. **Results:** A total of 30, 22 patients were evaluated. The mean age was  $65 \pm 8$  years, and 68% were male. There was no statistical difference in clinical aspects between the groups (CABG with and without CPB), except for STS-score and ejection fraction (EF). Urinary Nephritin and NGAL and serum NGAL showed higher levels in the on-pump CABG group. In the intraoperative period, the on-pump CABG group had increased levels of urinary nephritin compared to the off-pump CABG group  $2051.42 [1018.82 - 4166.25]$  vs  $400 [27.59 - 1186.9]$  pg/mg-Cr,  $p=0.007$ ), as well as for NGAL in urine ( $24 [13.28 - 31.58]$  vs  $7.24 [4.55 - 14.18]$  ng/mg-Cr,  $p=0.036$ ), and in serum  $282.12 [232.5 - 312.25]$  vs  $165.15 [126.16 - 186.42]$  ng/ml,  $p=0.030$ ). In addition, urinary NGAL levels in patients undergoing on-pump CABG were correlated with a decrease in glomerular filtration rate in the first 48 hours after revascularization ( $Rho = -0.838$ ,  $p=0.009$ ). In addition, CPB showed an association between renal inflammation before ( $Rho = -0.766$ ,  $p=0.027$ ) and after surgery ( $Rho = -0.793$ ,  $p=0.033$ ), according to urinary MCP-1 levels, with a decrease in GFR in the first 48 hours. No significant correlation was observed in the off-pump group. **Conclusion:** The CPB used during CABG was associated with relevant impacts on renal function, such as podocyte and tubular injury, and its impairment in the short term.

**Keywords:** Cardiopulmonary bypass, Acute kidney injury, Biomarkers

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Foto de Beck, cirurgião de Cleveland.	26
<b>Figura 2.</b> Vineberg e técnica do túnel intracardíaco.	27
<b>Figura 3.</b> Goetz, primeira revascularização do miocárdio.	27
<b>Figura 4.</b> René, médico que padronizou a cirurgia de revascularização do miocárdio.	28
<b>Figura 5.</b> Esquema da CEC, bypass cardiopulmonar.	32
<b>Figura 6.</b> Oxigenador e trocador de calor acoplados.	33
<b>Figura 7.</b> Máquina de CEC.	34
<b>Figura 8.</b> Cânulas venosas e arteriais.	35
<b>Figura 9.</b> Circuito de CEC.	35
<b>Figura 10.</b> Reservatório venoso, componente do circuito de CEC.	36
<b>Figura 11.</b> Filtro sanguíneo e cata-bolhas, componente do circuito de CEC.	36
<b>Figura 12.</b> Hemoconcentradores.	37
<b>Figura 23.</b> Fisiopatologia da IRA associada a cirurgia cardíaca.	43
<b>Figura 14.</b> Equações para estimar função renal.	45
<b>Figura 15.</b> Percurso e expressão da NGAL ao longo do néfron no rim saudável e durante a injúria renal aguda.	48
<b>Figura 16.</b> Estrutura da molécula do Kidney injury molecule-1 (KIM-1).	51
<b>Figura 17.</b> Estrutura do podócito e localização da Nefrina	52
<b>Figura 18.</b> Estrutura quaternária da quimiocina MCP-1.	54
<b>Figura 19.</b> Fluxograma de seleção dos pacientes.	59
<b>Figura 20.</b> Procedimentos realizados, grupos estudados e períodos das coletas das amostras.	65
<b>Figura 21.</b> Curva de calibração para cálculo da concentração de biomarcadores pelo ELISA sanduíche.	69
<b>Figura 22.</b> Princípio do método ELISA sanduíche.	70
<b>Figura 23.</b> Frequência da quantidade de enxertos usados na cirurgia de revascularização do miocárdio.	76
<b>Figura 24.</b> Distribuição do score STS e FEVEs antes da cirurgia de revascularização do miocárdio em pacientes que usaram ou não a circulação extracorpórea.	78

- Figura 25.** Comparações entre os níveis de biomarcadores renais entre os grupos de pacientes divididos de acordo com uso da circulação extracorpórea, no período durante a cirurgia de revascularização do miocárdio. 80
- Figura 26.** Níveis de nefrina urinária no grupo de pacientes que tiveram circulação extracorpórea em diferentes períodos quanto a cirurgia de revascularização do miocárdio. 83
- Figura 27.** Níveis de NGAL urinária no grupo de pacientes que tiveram circulação extracorpórea em diferentes períodos quanto a cirurgia de revascularização do miocárdio. 84
- Figura 28.** Níveis de NGAL sérico no grupo de pacientes que tiveram circulação extracorpórea em diferentes períodos quanto a cirurgia de revascularização do miocárdio. 84
- Figura 29.** Correlação entre os níveis de NGAL urinário durante a cirurgia revascularização do miocárdio com a variação da taxa de filtração glomerular nas primeiras 48 horas após a cirurgia. 86
- Figura 30.** Correlação entre os níveis de MCP-1 urinário antes da cirurgia revascularização do miocárdio com a variação da taxa de filtração glomerular nas primeiras 48 horas após a cirurgia. 87
- Figura 31.** Correlação entre os níveis de MCP-1 urinário após da cirurgia revascularização do miocárdio com a variação da taxa de filtração glomerular nas primeiras 48 horas após a cirurgia. 87

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Critérios do KDIGO para classificação de injúria renal aguda de acordo com os níveis de creatinina sérica	67
<b>Tabela 2.</b> Aspectos clínicos e cirúrgicos e da internação pré-operatória	74
<b>Tabela 3.</b> Nível de manipulação da Aorta ascendente (MAA)	75
<b>Tabela 4.</b> Aspectos clínicos, cirúrgicos e internação dos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea durante a cirurgia.	77
<b>Tabela 5.</b> Parâmetros laboratoriais antes da cirurgia dos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea antes da cirurgia.	79
<b>Tabela 6.</b> Níveis de nefrina urinária avaliados dos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea em diferentes períodos.	81
<b>Tabela 7.</b> Níveis de NGAL sistêmico e urinários avaliados dos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea em diferentes períodos.	81
<b>Tabela 8.</b> Níveis de KIM-1 urinário avaliados dos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea em diferentes períodos.	82
<b>Tabela 9.</b> Níveis de MCP-1 urinário avaliados dos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea em diferentes períodos.	82
<b>Tabela 10.</b> Comparação entre os períodos dos níveis dos biomarcadores renais avaliados nos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea.	83
<b>Tabela 11.</b> Correlação entre os níveis de biomarcadores renais quantificados antes da cirurgia, no grupo total e nos grupos com ou sem circulação extracorpórea, com o déficit de filtração glomerular 48 horas após a cirurgia.	85
<b>Tabela 12.</b> Correlação entre os níveis de biomarcadores renais quantificados durante a cirurgia, no grupo total e nos grupos com ou sem circulação extracorpórea, com o déficit de filtração glomerular 48 horas após a cirurgia.	85
<b>Tabela 13.</b> Correlação entre os níveis de biomarcadores renais quantificados na admissão da UTI, logo após a cirurgia, no grupo total e nos grupos com ou sem circulação extracorpórea, com o déficit de filtração glomerular 48 horas após a cirurgia.	86

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ADA</b>	Artéria descendente anterior
<b>ASD</b>	<i>Atrial Septal Defect</i>
<b>ATI</b>	Artéria Torácica Interna
<b>ATID</b>	Artéria Torácica Interna direita
<b>ATIE</b>	Artéria Torácica Interna Esquerda
<b>BRA</b>	Bloqueador do receptor de angiotensina
<b>CEC</b>	Circulação extracorpórea
<b>CRM</b>	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
<b>DAC</b>	Doença Arterial Coronariana
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>DRC</b>	Doença renal crônica
<b>ECA</b>	Enzima conversora de angiotensina
<b>CKD-EPI Equation</b>	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation</i>
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay</i>
<b>FEVEs/t</b>	Fração de Ejeção do ventrículo esquerdo (s: Simpson / t:Teicoz)
<b>HUWC</b>	Hospital Universitário Walter Cantídio
<b>HO-1</b>	Heme-oxigenase-1
<b>IL-1</b>	Interleucina-1
<b>IQR</b>	Intervalo Interquartil

<b>KDIGO</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes  <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
<b>MDRD</b>	
<b>IRA</b>	Injúria Renal Aguda
<b>IRA- ACC</b>	Injúria Renal Aguda Associada a Cirurgia
<b>KIM-1</b>	cardíaca  <i>Kidney Injury Molecule-1</i>
<b>MAA</b>	Manipulação Da Aorta Ascendente
<b>MCP-1</b>	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
<b>NGAL</b>	<i>Neutrophil-Gelatinase Associated Lipocalin</i>
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
<b>STS Score</b>	<i>Society of Thoracic Surgeons Score</i>
<b>ROS</b>	<i>Reactive Oxygen Species</i>
<b>mRNA</b>	Ácido Ribonucleicomensageiro
<b>TCA</b>	Tempo de Coagulação Ativada
<b>TFGe</b>	Taxa de Filtração Glomerular  estimada
<b>UTI</b>	Unidade de terapia intensiva

**VE**

Ventrículo Esquerdo

**VSM**

Veia Safena Magna

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>21</b>
	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>26</b>
1.1	Doença arterial coronariana e cirurgia de revascularização do miocárdio	26
1.2	Circulação extracorpórea e suas repercussões no organismo	31
1.3	Injúria renal aguda e CEC na revascularização do miocárdio – Mecanismos fisiopatológicos	40
1.4	Função renal, Injúria renal aguda e Biomarcadores	43
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>55</b>
2.1	Objetivo geral	56
2.2	Objetivos específicos	56
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>57</b>
3.1	Desenho do estudo e local da pesquisa	58
3.2	População de estudo	58
3.3	Coleta dos dados e períodos avaliados	60
3.4	Níveis de manipulação da Aorta	62
3.5	Períodos, coleta de amostras biológicas e medições dos biomarcadores	63
3.6	Procedimentos cirúrgicos	63
3.7	Análise da função renal	66
3.8	Quantificação de novos biomarcadores	68
3.9	Análise estatística	71
3.10	Aspectos éticos	71
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>72</b>
4.1	Características dos pacientes e procedimentos cirúrgicos	73
4.2	Aspectos cirúrgicos, clínicos e hospitalares dos pacientes de acordo com o uso da CEC.	75
4.3	Avaliação dos biomarcadores renais e sua relação com a CEC na cirurgia de revascularização do miocárdio	79
4.4	Associação dos níveis de biomarcadores renais em diferentes períodos da cirurgia com a injúria renal	85

<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>88</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>96</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>98</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>115</b>



# 1.INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

Globalmente, mais pessoas morrem a cada ano de doenças cardiovasculares, principalmente doenças isquêmicas do coração e acidentes vasculares cerebrais do que por qualquer outra causa, perfazendo cerca de 85%. Mais de três quartos dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda, onde os casos continuam aumentando. São as principais causas de morte no mundo. Estima-se que 17,9 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2019, representando 32% de todas as mortes em nível global (WHO, 2021).

A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é um procedimento altamente difundido e utilizado até hoje como tratamento padrão ouro de doença arterial isquêmica do coração (DAC). Figura como excelente opção terapêutica para tratamento da doença arterial coronariana obstrutiva em pacientes diabéticos (LEVRAN et al., 2004; STEVENS et al., 2005), em pacientes idosos (GURU; FREMES; TU, 2006; KIESER et al., 2011) e em pacientes com baixa fração de ejeção de ventrículo esquerdo (GALBUT et al., 2012).

Os pacientes jovens que sofrem de DAC grave precocemente, também, são altamente beneficiados, estando estes livres de recorrência da angina ou de eventos cardíacos, minimizando assim a necessidade de reoperações ou reintervenções ao longo da vida, situações frequentes nos pacientes tratados não operados, abordados seja clinicamente, seja por estratégia percutânea (DIMELING et al., 2021).

Em geral, a CRM é preferível à intervenção coronária percutânea em pacientes com substrato aterosclerótico grave e diabetes, e para aqueles que não apresentam múltiplas comorbidades basais significativas, fragilidade ou expectativa de vida curta (DIMELING et al., 2021).

Apesar de vários benefícios da CRM, complicações pós-operatórias existem, principalmente em cirurgias de grande porte. A terapia médica direcionada por diretrizes na doença arterial coronariana é essencial para melhores resultados na prevenção primária e secundária (DIMELING et al., 2021).

Um divisor de águas no curso pós-operatório desses doentes é a utilização ou não da circulação extracorpórea (CEC) durante a cirurgia. A fisiopatologia observada

após a cirurgia sem CEC é menor dramática, pois os pacientes não são submetidos aos insultos de CEC e cardioplegia, dois fatores que contribuem para uma resposta inflamatória sistêmica e depressão miocárdica transitória. Dessa forma, complicações podem se apresentar nos mais diversos sistemas relacionados ao paciente: sangramento mediastinal, problemas respiratórios, cardiovasculares, renais e metabólicos que impactam diretamente no prognóstico do doente.

A injúria renal aguda (IRA) é a principal complicação da cirurgia cardíaca(BOVE et al., 2009). A cada ano, mais de 2 milhões de cirurgias cardíacas são realizadas em todo o mundo(WEISSE, 2011)e a incidência de IRA associada à cirurgia cardíaca (IRA-ACC) varia de 5% a 42% (HOBSON et al., 2009).A IRA-ACC é a segunda causa mais comum de IRA no ambiente de terapia intensiva (após a sepse) e está independentemente associada ao aumento da morbimortalidade(MAO et al., 2013). A IRA-ACC grave está independentemente associada a uma mortalidade perioperatória 3 a 8 vezes maior, tempo prolongado de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital e aumento do custo do atendimento(ORTEGA-LOUBON et al., 2016).O risco de morte associado à IRA permanece alto por 10 anos após a cirurgia cardíaca independente de outros fatores de risco, mesmo para aqueles pacientes com recuperação renal completa(HOBSON et al., 2009), daí a importância de se avaliar a longo prazo.

A IRA-ACC é caracterizada por uma deterioração abrupta da função renal após cirurgia cardíaca, que pode ser evidenciada pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)(MAO et al., 2013). Em circunstâncias normais, o nível de creatinina sérica aumenta em 0,1–0,2 mg/dl (8,8–17,7  $\mu\text{mol/l}$ ) após cirurgia cardíaca. Se o nível de creatinina aumentar  $\geq 0,3$  mg/dl (26,5  $\mu\text{mol/l}$ ) em 48 h, o paciente é considerado com IRA estágio 1 de acordo com os critérios Kidney Disease: Improving Global Outcomes KDIGO (HAASE-FIELITZ et al., 2009).Tais critérios KDIGO para estadiamento de IRA(KELLUM; LAMEIRE; KDIGO AKI GUIDELINE WORK GROUP, 2013)apresentam maior sensibilidade para detectá-la e prever mortalidade hospitalar a esta associada, do que os critérios RIFLE ou AKIN(LUO et al., 2014). Esses critérios, que essencialmente fundem os critérios RIFLE e AKIN, tornaram-se a nova definição consensual de IRA. Qualquer paciente que tenha sido submetido a cirurgia cardíaca na última semana e preencha os critérios KDIGO para IRA pode ser considerado portador de IRA-ACC.

No entanto, até o momento, o uso dos critérios KDIGO tem sido limitado e tardio contado desde a realização do procedimento. São necessárias 48 horas para fechar critérios adequados de injúria renal segundo KDIGO. Alguns pesquisadores propuseram o uso de novos biomarcadores para auxiliar na identificação da injúria. Alguns biomarcadores urinários parecem não apenas prever o desenvolvimento de IRA subclínica, mas também ter valor prognóstico em termos de mortalidade 3 anos após a cirurgia cardíaca (COCA et al., 2014). No entanto, a validade e aplicabilidade dos biomarcadores para uma ampla população de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca ainda não foram testadas.

Na cardiologia, a descoberta de biomarcadores, como as troponinas, que refletem o dano precocemente do cardiomiócito permitiu o desenvolvimento e implementação de novas estratégias terapêuticas para reduzir a insuficiência coronariana e a morbidade e mortalidade associadas (DEFILIPPI et al., 2010). Por outro lado, no momento atual, na nefrologia, acontece o oposto, há necessidade de espera 48h para se ter um diagnóstico fechado de IRA e esse atraso associado ao uso de biomarcadores atuais, baseado principalmente na concentração sérica de creatinina, prejudicou a capacidade dos nefrologistas de realizar intervenções, as quais poderiam ser feitas precocemente no curso do processo da doença.

O momento diagnóstico de injúria renal aguda atualmente é muito tardio para uma tomada de decisão e conduta. Dadas as limitações da creatinina sérica como biomarcador, tem havido um interesse crescente na última década na identificação de novos biomarcadores séricos e urinários para o diagnóstico precoce e prognóstico de IRA-ACC. Novos biomarcadores podem auxiliar nessa precocidade do diagnóstico de IRA, mesmo na ausência de disfunção renal concomitante (RONCO; KELLUM; HAASE, 2012).

O diagnóstico de IRA carece de maior acurácia, especificidade e sensibilidade, sendo diagnosticada tardiamente pela dosagem de creatinina e com evidentes sinais clínicos e sintomas (HUSAIN-SYED et al., 2022; KELLUM; LAMEIRE; KDIGO AKI GUIDELINE WORK GROUP, 2013). Dessa forma, estudo com novos biomarcadores ou biomarcadores não-convencionais, tem sido de grande utilidade para o entendimento da fisiopatologia da IRA em diferentes contextos clínicos, servindo como novas ferramentas de diagnóstico, no intuito de detectar lesão renal mais precocemente para

evitar a progressão da doença renal, bem como de outras complicações clínicas que geralmente estão associadas a mal prognóstico e maior mortalidade (LIMA; MACEDO, 2018; MEHTA, 2017). Surgem a cada dia diversos biomarcadores promissores, com tentativas de validação para inclusão em critérios de diagnóstico de IRA (HO et al., 2015; NTRINIAS et al., 2019; VANMASSENHOVE et al., 2013).

Nesse contexto, merece destaque a NGAL (Neutrophil-Gelatinase Associated Lipocalin), uma molécula estudada primeiramente no contexto de cirurgia cardíaca, como biomarcador precoce de IRA (MISHRA et al., 2005). Desde então, muitos estudos tem demonstrado capacidade preditora para diminuição da função renal pelo NGAL, sendo um biomarcador útil na determinação de grupos de risco para o desenvolvimento de IRA, e para explicação de mecanismos fisiopatológicos (BUONAFINE; MARTINEZ-MARTINEZ; JAISSER, 2018; DE GEUS et al., 2016; RONCO et al., 2014).

Outro biomarcador importante é a nefrina. A nefrina é uma molécula presente entre os prolongamentos citoplasmáticos dos podócitos, sendo uma molécula chave para a manutenção da barreira de filtração glomerular (Figura 2). Além disso, a nefrina na urina é um indicador específico de alterações na camada epitelial da barreira de filtração glomerular, o que é útil para elucidação de mecanismos fisiopatológicos e como possível alvo terapêutico (KOSTOVSKA et al., 2019; TUFRO; VERON, 2012).

A Proteína Quimiotática de Monócitos, do inglês, *monocyte chemoattractant protein*, (MCP-1) urinária, também é um indicador importante de alterações glomerulares, estando associada a processos inflamatórios no rim (KIM; TAM, 2011). Diversos estudos em doenças infecciosas, diabetes e doenças cardiovasculares tem mostrado que o aumento da MCP-1 na urina está relacionada com aumento da progressão da lesão renal, com desenvolvimento de DRC, e com alterações laboratoriais referentes a função renal, tanto a nível glomerular como tubulointersticial (HALLER et al., 2016; MANUSCRIPT, 2012; MENESES et al., 2014; URBSCHAT; OBERMÜLLER; HAFERKAMP, 2011).

Por fim, outro biomarcador promissor é a Molécula de Injúria Renal-1, do inglês, *Kidney Injury Molecule-1*, KIM-1 urinário. KIM-1 é um biomarcador associado a IRA, sendo estudado sobretudo no contexto de lesão de túbulo proximal (ICHIMURA et al., 1998). Os principais estudos com KIM-1, envolvem mecanismos de IRA relacionados a processos de isquemia e reperfusão, o que é bastante comum em

cirurgias cardíacas, devido a diminuição do aporte sanguíneo ao rim, durante o procedimento cirúrgico (PARIKH et al., 2013; SHAO et al., 2014).

Atualmente, a IRA induzida na cirurgia cardíaca pode ser diagnosticada através do uso de biomarcadores séricos e urinários. O nível de creatinina sérica é tradicionalmente usado como biomarcador de eleição de insuficiência renal, mas sua utilidade pode ser afetada não apenas pelo processamento fisiológico, por drogas que bloqueiam a secreção tubular de creatinina e por algumas condições médicas subjacentes, como diabetes e doença hepática (SAMRA; ABCAR, 2012). Inclusive, a própria CEC pode alterar os níveis de creatinina no transoperatório devido suas propriedades de manejo de volume do paciente, levando a valores distorcidos do cenário renal em que este se apresenta.

Mesmo pacientes com disfunção renal leve antes da cirurgia são mais propensos a sofrer IRA posteriormente com comprometimento de curto e longo resultado a prazo (HOWELL et al., 2008). Portanto, é essencial identificar pacientes com alto risco de desenvolver IRA pós-operatória que possam se beneficiar de intervenções específicas destinadas a otimizar a função renal. Estes devem ser considerados durante os procedimentos de cateterismo cardíaco, durante a cirurgia e no período pós-operatório, e serem incluídos em gerenciamento criterioso de fluidos, suporte hemodinâmico adequado e uso de medidas farmacológicas adjuvantes. O uso precoce de terapia de substituição renal pode ser benéfico para pacientes com função renal deteriorada e pode reduzir a alta mortalidade associada à IRA pós-operatória. (SHAW et al., 2012).

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1. Doença arterial coronariana e Cirurgia de Revascularização do Miocárdio

O conceito de doença arterial coronariana foi trazido ao Royal College of Physicians, em 1768, por William Heberden e publicado, em 1772, no Medical Transactions of the College. Porém, a relação entre essa doença e a angina do peito não estava completamente elucidada e, apenas em 1876, Adam Hammer (LEIBWITZ, 1970) sugeriu que a angina do peito e o infarto do miocárdio poderiam ser atribuídos à diminuição ou à interrupção do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias.

A evolução do tratamento da doença isquêmica do coração não foi linear e diversos métodos foram tentados e abandonados, por vezes retomados mais recentemente. No início do século 20, muitos métodos tentando o alívio dos sintomas foram estudados, desde bloqueio de nervos periféricos da caixa torácica até tireoidectomia total para diminuição do metabolismo e demanda metabólica cardiovascular.

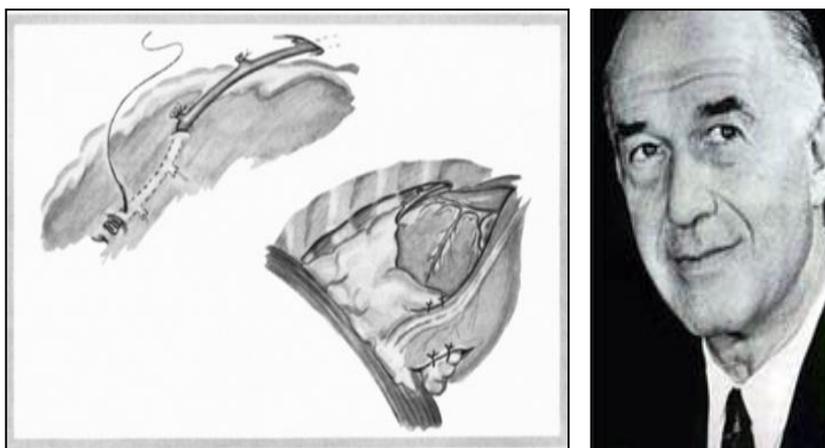
Beck et al. em 1935, em Cleveland, buscou técnicas de revascularizar o miocárdio usando circulação colateral com o envolvimento de estruturas como gordura pericárdica, músculo peitoral ou epíplon sobre o epicárdio escarificado. Vineberg et al. em 1951, após extenso estudo experimental envolvendo o desenvolvimento de circulação colateral, propuseram o que viria a ser o primeiro procedimento efetivo e exequível clinicamente com o implante da artéria torácica interna na musculatura do ventrículo esquerdo (VINEBERG; MILLER, 1951).

**Figura 1.** Foto de Beck, cirurgião de Cleveland.



*Retirado de Claude S. Beck in 1937. Photo from Dr. vasily Kaleda's collection; Effler 1965 ;*

**Figura 2.** Vineberg e técnica do túnel intracardíaco.



*Arquivo de **McGuilUniversity***

Para tanto, realizavam um túnel em meio à parede ventricular , em cujo interior posicionavam a artéria torácica interna . Os ramos dessa artéria eram mantidos sangrantes, com finalidade de estabelecerem futuras conexões com as arteríolas miocárdicas isquêmicas . Essa técnica obteve bons resultados e foi um importante tratamento da angina por vários anos naquele momento histórico. (VINEBERG et al., 1951).

Com o advento da cineangiocoronariografia por Sones et al. (1958) na Cleveland Clinic, abriu-se possibilidades de tratamento para a revascularização direto do miocárdio isquêmico e em 2 de maio de 1960, na America, o alemão Robert H.

Goetz realizou a primeira revascularização do miocárdio com sucesso (GOETZ et al., 1961).

**Figura 3.** Goetz, primeira revascularização do miocárdio.



*Retirado de Konstantinov, 1969*

Na Rússia, Kolessov em 1964, realizou a primeira anastomose da artéria torácica interna esquerda para o ramo interventricular anterior da artéria coronária esquerda . A técnica contou com a toracotomia esquerda , sem o uso da circulação extracorpórea(KOLESSOV, 1967).

A partir de 1967, René Favaloro, trabalhando em consonância com Mason Sones na Cleveland Clinic, popularizou e deu cunho científico às pontes de veia safena magna no tratamento da insuficiência coronária (FAVALORO, 1968).Decorrido apenas um ano, em 1968, esse procedimento para a revascularização do miocárdio foi também realizado no Brasil , pelos Drs. Zerbini e Adib Jatene sendo reproduzido por inúmeros grupos em todo o país (PRATES, 1999; STOLF; BRAILE, 2012).

**Figura 4.** René, médico que padronizou a cirurgia de revascularização do miocárdio.



*tirado de arquivo de Cleveland Clinic Foundation*

Quando recorremos a estratégias invasivas, seja angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica, uma ferramenta fundamental para a escolha e melhor decisão de tratamento é baseada na anatomia das artérias coronárias, utilizando-se o SYNTAX Score (PARK et al., 2011; TAKAGI et al., 2013). O SYNTAX Score é um score de gravidade *angiográfica* das lesões coronarianas. Ele avalia diversos itens relacionados à placa coronária – como sua localização no vaso, comprimento, calcificação, proximidade com bifurcação, oclusão crônicas – e, quanto maior, mais difícil tecnicamente de se realizar um ICP, mais favorável a cirurgia de revascularização do miocárdio é o paciente em avaliação.

O score se originou do trabalho publicado por Patrick Serruys e colegas no New England Journal of Medicine em 2009, que comparou revascularização cirúrgica com angioplastia usando o stent farmacológico de primeira geração Taxus (Boston Scientific, USA), na época uma novidade, em pacientes com padrão de lesão multi-arterial. O trabalho estabeleceu a metodologia e validou o score, e dividiu a complexidade anatômica em 3 faixas: 0-22, 23-32, e maior que 32.

Pacientes com SYNTAX Score >22 (intermediário ou alto) têm maior benefício a longo prazo com a revascularização cirúrgica (FAROOQ et al., 2013; NABEL, 1999).

Na diretriz da sociedade brasileira de cardiologia (SBC), estas são as indicações clássicas bem estabelecidas para a revascularização cirúrgica:

- 1) Estenose  $\geq 50\%$  em TCE ou na situação de tronco equivalente (Descendente Anterior – DA e Cx no óstio, ou antes da saída de ramos importantes) (KAISER et al., 1985).

2) Estenoses proximais (> 70%) nos três vasos principais, com ou sem envolvimento de DA proximal, principalmente nos pacientes com FE < 50%, ou com prova funcional mostrando isquemia moderada a importante (KAISER et al., 1985).

3) Estenose em dois vasos principais, com lesão proximal de DA, em pacientes com FE < 50%, ou com prova funcional com isquemia de grau moderado a importante (MYERS et al., 1987).

4) Estenoses em uma ou duas artérias principais, sem envolvimento da DA, mas com prova funcional com isquemia de grau importante (YUSUF; ZUCKER; CHALMERS, 1994).

5) Angina incapacitante, com qualquer número de artérias envolvidas, esgotadas todas as opções terapêuticas não invasivas, mesmo sendo artéria secundária, e na impossibilidade técnica de tratamento por cateter.

6) Estenoses em uma ou duas artérias, sem comprometimento da DA, após evento de morte súbita reanimada ou taquicardia ventricular sustentada.

Já na diretriz europeia de 2018, as situações mais favoráveis a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) são assim divididas - quanto a características clínicas: indivíduos com diabetes, função de VE reduzida (FEVE  $\leq 35\%$ ); quanto a contraindicação para dupla antiagregação, reestenose difusa recorrente nos stents e referente a aspectos anatômicos e técnicos: doença multiarterial com pontuação SYNTAX  $\geq 23$ , anatomia provavelmente resultando em revascularização incompleta com PCI, lesões da artéria coronária severamente calcificadas limitando a expansão da lesão ou em casos de necessidade de intervenções concomitantes como em patologia da aorta ascendente com indicação de cirurgia e em cirurgia cardíaca de outra natureza concomitante (NEUMANN et al., 2019).

Na diretriz americana de 2021, a CRM se adequa melhor em pacientes com angina refratária apesar da terapia medicamentosa e com estenoses significativas das artérias coronárias passíveis de revascularização, é recomendada para melhorar os sintomas. Em pacientes que necessitam de revascularização para DAC importante do tronco esquerdo com DAC de alta complexidade, recomenda-se escolher CRM em vez de ICP para melhorar a sobrevida. Em pacientes com diabetes e DAC multiarterial com acometimento da ADA, a revascularização do miocárdio (com uma AMIE para a ADA) é recomendada de preferência à ICP para reduzir a mortalidade e repetir as revascularizações (LAWTON et al., 2022).

Os principais critérios que orientam a seleção da terapia de revascularização são estabilidade da doença, risco do procedimento, comorbidades do paciente, carga aterosclerótica e complexidade da lesão.

Em geral, a revascularização do miocárdio é preferível à intervenção coronária percutânea em pacientes com substrato aterosclerótico grave e diabetes, e naqueles que não apresentam múltiplas comorbidades basais significativas, fragilidade ou expectativa de vida curta.

A revascularização do miocárdio com enxertos arteriais pode melhorar a longevidade do paciente, particularmente com a seleção adequada do paciente e do alvo da artéria coronária.

Estratégias menos invasivas estão surgindo: A CRM sem CEC evita o uso de bypass cardiopulmonar e é fisiologicamente menos invasiva do que a CRM tradicional com CEC. Esta pode beneficiar pacientes selecionados de alto risco. A experiência cirúrgica é fundamental para mitigar a redução da permeabilidade do enxerto e a revascularização incompleta associada à CRM sem CEC(PATEL et al., 2019). A adoção generalizada dessa estratégia é desaconselhada e, de fato, o uso de CRM sem CEC vem reduzindo. Ao lado desta técnica, percebe-se tentativas de menos invasividade em CRM robótica, por miniacessos e em estratégias híbridas, todas ainda em investigação em busca de melhores desfechos para os pacientes.

## **1.2.CECe suas repercussões no organismo**

O início da circulação extracorpórea foi em 1953 por John Gibbon, quando realizou o primeiro procedimento de coração aberto com uso damáquina coração-pulmão que ele havia desenvolvido, fechando um defeito do septo interatrial (ASD)(GOMES; CONCEIÇÃO, 1985).No entanto, ele não conseguiu reproduzir este resultadoem vários pacientes subsequentes, e ele abandonou outras tentativas. Usando uma modificação do aparelho de Gibbon, John Kirklin, da Clínica Mayo, realizou a primeira série desses procedimentos(JOHNSON, 1970).Embora a série fosse pequena (8 pacientes) e a taxa de mortalidade fosse alta para os padrões atuais (50%), a tentativa foi favorável visto, e encorajou os cirurgiões a persistir em esforços semelhantes. Enquanto isso, na Universidade de Minnesota, Richard DeWall desenvolveu uma bomba mais

simples, um oxigenador de bolhas descartável, que foi clinicamente eficaz e aumentou muito a facilidade cirúrgica (MEADE, 1961).

Os cirurgiões cardíacos podiam agora corrigir uma variedade de condições cardíacas sob visão direta, e avanços importantes também estavam ocorrendo no tratamento de aneurismas e dissecções da aorta. Os líderes neste trabalho foram Michael E. DeBakey e Denton A. Cooley em Houston (CALNE, 2005).

Para entendermos o mecanismo de lesão renal motivada pela circulação extracorpórea, é de fundamental importância entendermos o funcionamento desta. A CEC é um dispositivo altamente difundido usado em uma variedade de procedimentos cardiovasculares, incluindo cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

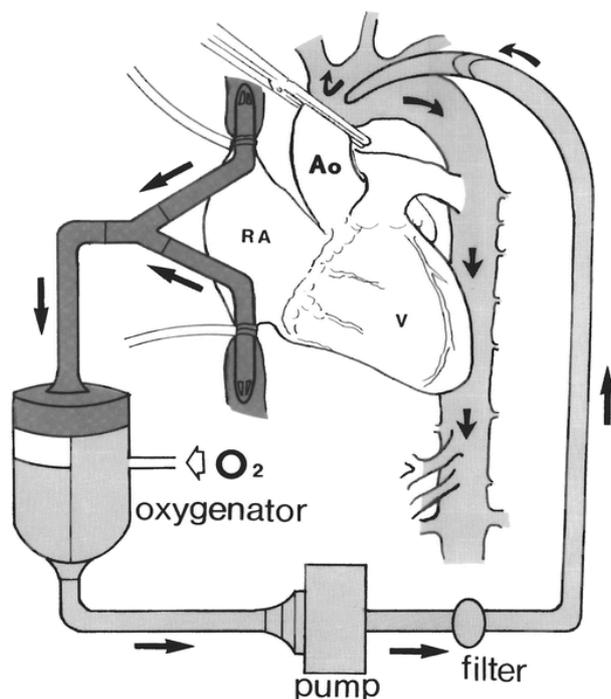
A CEC é uma forma de circulação que substitui temporariamente a função do coração e dos pulmões durante a cirurgia cardíaca para manter a circulação sanguínea e respiratória do paciente e a equipe cirúrgica poder operar o coração parado e, a depender da cirurgia, abrindo as câmaras cardíacas direitas e esquerda sem problemas de entrada de ar ou movimentação do órgão comprometendo as suturas.

É importante enfatizar também o fato de que todo o circuito de CEC é um conjunto de tubos de policloreto de vinila, não heparinizado, não endotelial em que todo o sangue do paciente passará várias vezes até o fim do procedimento, deste modo ativando o sistema imune e cascata de coagulação do indivíduo.

Na circulação extracorpórea, o sangue venoso é desviado do coração e dos pulmões ao chegar ao átrio direito do paciente, através de cânulas colocadas nas veias cava superior e inferior. Daí, por uma linha comum, o sangue venoso é levado ao oxigenador, recebe oxigênio e elimina gás carbônico e, em seguida, é coletado para ser reinfundido ao paciente.

Do oxigenador, e já “arterializado”, o sangue é bombeado para um ponto do sistema arterial do paciente, geralmente a aorta ascendente, de onde percorre o sistema arterial e é distribuído a todos os órgãos, cedendo oxigênio aos tecidos para a realização dos processos vitais, e recolhendo o dióxido de carbono neles produzido. Após circular pelo sistema capilar dos tecidos, o sangue volta ao sistema das veias cava superior e inferior, onde é continuamente recolhido, para ser levado ao oxigenador (KUHN, 1963).

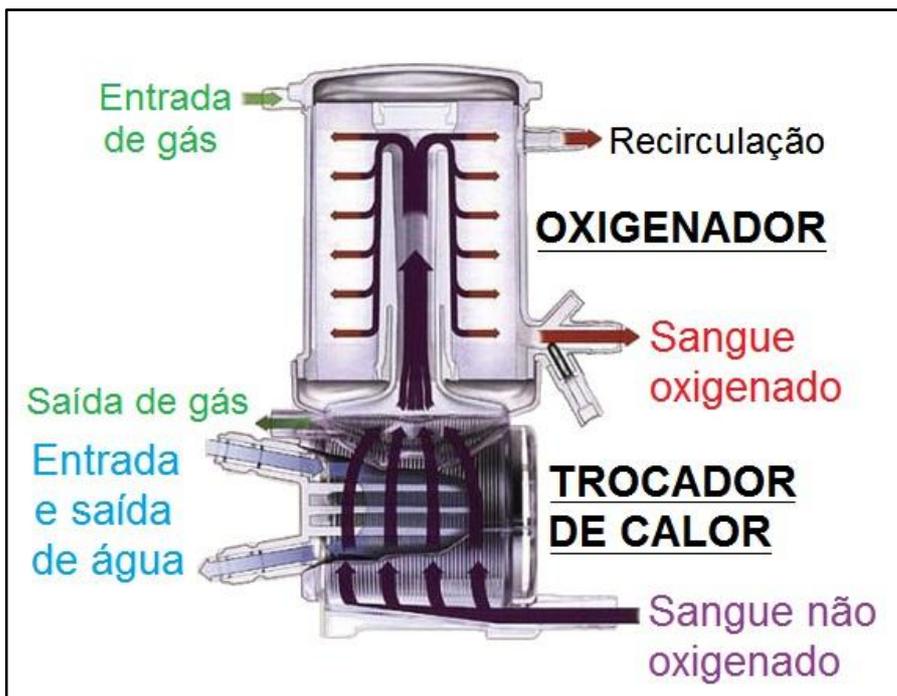
**Figura 5.** Esquema da CEC, bypass cardiopulmonar.



Adaptado de Loor, G., Molina, J.E. (2015).

Os oxigenadores são os aparelhos utilizados para a realização das trocas gasosas com o sangue, durante a circulação extra-corpórea. Estas consistem na captação de oxigênio pela hemoglobina das hemácias, para distribuição aos tecidos e na remoção do dióxido de carbono produzido nos tecidos, para eliminação do organismo. Existe uma membrana semi-permeável que separa o sangue do oxigênio e as trocas gasosas são feitas por difusão dos gases através da membrana ou através de poros existentes nas membranas. Simulam as trocas gasosas que ocorrem nos pulmões (GALLETTI; MORA, 1995; ORSZULAK, 1996).

**Figura 6.** Oxigenador e trocador de calor acoplados.

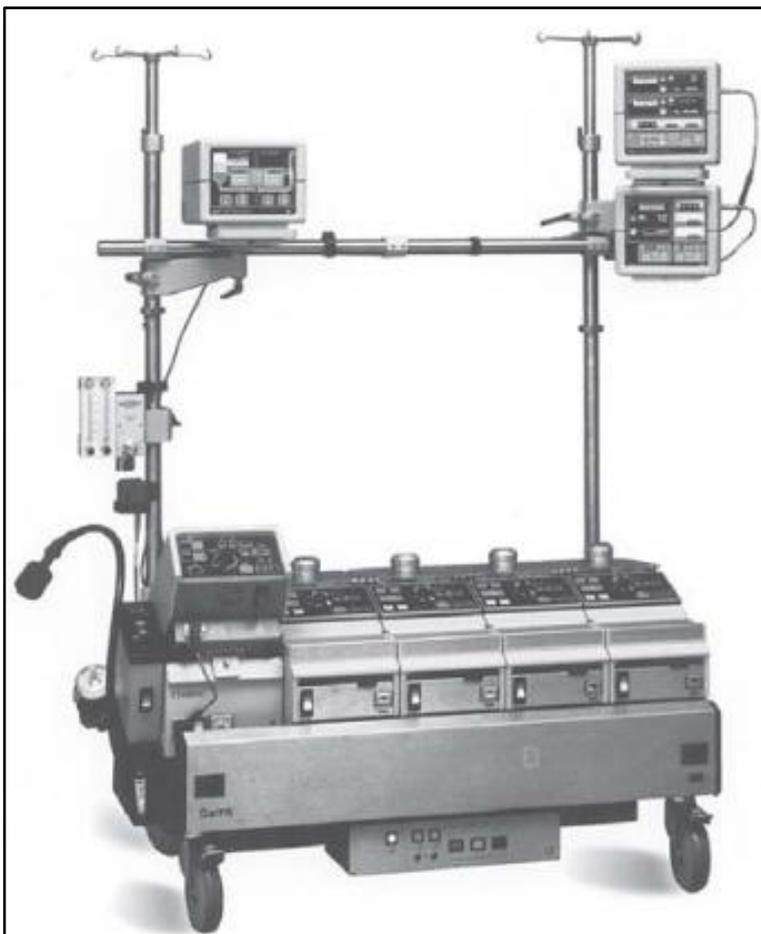


Adaptado de Hennemann *et al.*, 2020.

### *Máquina de Circulação Extracorpórea*

O conjunto de bombas , arterial, aspiradoras e bomba d'água é , geralmente, montado em um único suporte ou console , e constitui a máquina extracorpórea (GALLETTI; MORA, 1995) Esta máquina é o único ponto do sistema onde há geração de energia, para impulsionar o sangue pelo sistema circulatório do paciente e através dos componentes do próprio oxigenador.

**Figura 7.** Máquina de CEC.



Adaptado de Souza *et al.*, 2006.

### *Circuito de CEC*

O conjunto de elementos da circulação extracorpórea , tais como cânulas , tubos plásticos, conectores, reservatórios e filtros , quando posicionados em seqüência para uso, constituem o circuito extracorpóreo , ou simplesmente, circuito. Podemos definir o circuito como sendo o conjunto de elementos que fazem a interligação entre a bomba , o oxigenador e o paciente.

Os circuitos podem ser de diversos tipos . Embora exista um desenho básico , seus detalhes , entretanto, costumam corresponder às preferên cias da equipe cirúrgica . As linhas aspiradoras servem para aspirar o sangue extravasado das cavidades cardíacas, através das bombas aspiradoras , para o reservatório de cardiectomia(venoso), onde é filtrado e devolvido ao oxigenador através a linha de c ardiectomia, mantendo constante o volume de sangue do paciente e do sistema extracorpóreo.

Desse reservatório venoso , o sangue é aspirado pela bomba arterial , que o impulsiona através do compartimento das membranas, onde recebe o oxigênio e elimina

o dióxido de carbono e , em continuidade para a linha arterial , que termina na cânula arterial, voltando para o paciente.

**Figura 8.** Cânulas venosas e arteriais.



Adaptado de Hennemann *et al.*, 2020.

**Figura 9.** Circuito de CEC.



Adaptado de Hennemann *et al.*, 2020.

**Figura 10.** Reservatório venoso, componente do circuito de CEC.



Adaptado de Hennemann *et al.*, 2020.

**Figura 11.** Filtro sanguíneo e cata-bolhas, componente do circuito de CEC.



Adaptado de Hennemann *et al.*, 2020.

**Figura 12.** Hemoconcentradores.



Adaptado de Souza *et al.*, 2006.

### *Anticoagulação*

O sangue permanece na forma líquida enquanto se mantém em contato com as superfícies internas do coração (endocárdio) e dos vasos sanguíneos (endotélio). Quando o sangue entra em contato com outra superfície, ocorre a coagulação.

Embora biocompatíveis, todos aqueles materiais estimulam, em maior ou em menor grau a coagulação do sangue. É, portanto, imprescindível que a coagulação do sangue seja inibida, para que os procedimentos de circulação extracorpórea possam ser realizados. A heparinização do paciente é realizada logo antes do início das canulações (BULL *et al.*, 1975; ORSZULAK, 1996).

Ao final do procedimento, as cânulas são removidas e a heparina é neutralizada, com o objetivo de permitir a normalização das funções do sistema de coagulação. Após a neutralização da heparina a hemostasia é revista e a operação é terminada pelo fechamento da cavidade torácica e drenagem do mediastino.

### *Traumatismo do sangue*

O bombeamento artificial do sangue e a sua circulação por superfícies plásticas rígidas ou pouco flexíveis e não biológicas, produzem traumatismo e injúria aos elementos celulares e proteicos, diretamente proporcional ao tempo de duração da CEC. Embora este traumatismo seja bem tolerado pela maioria dos pacientes, em determinadas circunstâncias os seus efeitos adversos são mais pronunciados e podem tornar-se clinicamente aparentes, contribuindo substancialmente para o desenvolvimento de complicações após a operação. Nesse contexto, o rim é um dos principais órgãos acometidos pela resposta inflamatória e injúria ao sangue na CEC (HYDE; DELIUS, 2004).

### *Hemodiluição e hemofiltração*

Durante a CEC, é necessário manter o hematócrito em torno de 20 a 25%; valores mais baixos devem ser tratados pela administração de diuréticos e, se necessário, pelo uso dos ultrafiltros ou hemoconcentradores. Na presença de disfunção miocárdica, o comportamento hemodinâmico pós-perfusão é, frequentemente, melhor quando o hematócrito está acima de 34%.

A ultrafiltração ou hemofiltração é um procedimento amplamente empregado na circulação extracorpórea. Ela reduz a retenção de água, a necessidade de transfusões e adquiriu o “status” de coadjuvante de grande importância na perfusão de neonatos e pequenos lactentes. Diversos autores estudam o papel da ultrafiltração na prevenção e no controle da reação inflamatória sistêmica do organismo, mediante a remoção de citocinas e outros agentes pró-inflamatórios, com a finalidade de diminuir a intensidade da disfunção pulmonar e de outros órgãos nobres, como o cérebro, o coração, os rins e o fígado. A hemofiltração foi inicialmente empregada nas unidades de terapia intensiva, sob a denominação de hemofiltração artério-venosa contínua (LAUER et al., 1983), com o objetivo de remover água e as escórias nitrogenadas nos pacientes com falência múltipla de órgãos, hipervolemia de diversas causas, intoxicações e insuficiência renal aguda ou crônica, nos casos em que a hemodiálise ou a diálise peritoneal não eram indicadas ou não estavam disponíveis.

No procedimento de hemoconcentração, há emprego de uma membrana semipermeável capaz de permitir a passagem de água, eletrólitos e outras substâncias de

baixo peso molecular , através dos seus poros . As células do sangue , as proteínas e as substâncias de peso molecular elevado , não atravessam os poros da membrana dos ultrafiltros e são, portanto, mantidas em circulação . O diâmetro dos poros é o elemento primordial na seleção das moléculas que podem atravessar a membrana . Algumas substâncias de peso molecular baixo , circulam ligadas às proteínas ou outras macromoléculas e, nesse estado, não podem atravessar os poros dos ultrafiltros (POND, 1991).

Na CRM, por vezes, é realizada hemoconcentração com intuito principal de retirada de líquido do paciente. Esse procedimento pode interferir de maneira significativa no “pool” plasmático circulante do paciente devido sua função filtrante de elementos no sangue: proteínas, eletrólitos e principalmente água.

#### *Proteção do miocárdio*

O acesso ao coração implica , necessariamente, na interrupção do seu funcionamento, por um período de tempo suficiente para a correção das lesões existentes no seu interior. Portanto, é necessário utilizar métodos capazes de impedir o desenvolvimento de lesões do miocárdio , produzidas pela interrupção do fornecimento do oxigênio utilizado no seu metabolismo . Num sentido amplo , aqueles métodos são conhecidos como métodos de proteção do miocárdio . Os métodos mais usados incluem a redução das necessidades metabólicas pela hipotermia miocárdica e o suprimento intermitente ou contínuo de sangue oxigenado , com ou sem variações da sua temperatura . Estes métodos incluem a infusão de soluções ricas em potássio na circulação coronária, para promover a parada do coração , com mínimo consumo de energia, (soluções cardioplégicas). A proteção do miocárdio contra a injúria isquêmica durante a operação é essencial para assegurar a recuperação funcional pós-CEC (BRAIMBRIDGE, 1979; BRETSCHEIDER, 1980; BUCKBERG, 1979; LEVITSKY; FEINBERG, 1980).

Quando avaliamos o período transoperatório, os fatores relacionados a gênese da IRA se relacionam com o procedimento que está sendo executado e com a circulação extracorpórea, fator de maior intervenção durante a CRM, variando a intensidade de acordo com algumas variáveis como o tempo de exposição a circulação extracorpórea (CEC); tempo de clampeamento de Aorta; presença de hemólise secundária a CEC;

hemodiluição muito significativa; tempo de hipotermia e tipo de bombeamento (por rolete ou por máquina centrífuga).

Ainda quanto ao procedimento, o tipo de cirurgia é fundamental quando se avalia o impacto renal, por exemplo, cirurgia de maior complexidade como reoperações de valvas combinadas ou cirurgias de aorta estão muito mais susceptíveis a IRA do que a cirurgia de revascularização do miocárdio, inclusive com maior incidência de terapia de substituição renal com hemodiálise (SHAW, 2012).

A CEC é apenas um fator dentre os componentes da tríade: paciente, doença e cirurgia. Existem vários fatores de risco já bem estabelecidos relacionados com IRA pós-cirurgia cardíaca como sexo feminino, idade avançada, presença de múltiplas comorbidades, DRC preexistente, cirurgia cardíaca prévia, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, hipertensão, hipercolesterolemia, insuficiência cardíaca congestiva e fração de ejeção do ventrículo esquerdo <35 % e obesidade.

É importante lembrar que pacientes que são submetidos a cirurgia cardíaca sem CEC também podem desenvolver IRA. Como vimos há pouco, esta é multicausal e não somente por causa da circulação extracorpórea.

### **1.3. Injúria renal aguda e CEC na revascularização do miocárdio – Mecanismos fisiopatológicos**

A fisiopatologia da IRA após CRM é complexa e envolve múltiplos fatores que agem e interagem diferentemente quanto ao modo, ao grau e aos pacientes afetados. Várias vias de lesão estão envolvidas no desenvolvimento de IRA-ACC, incluindo hipoperfusão, lesão de isquemia-reperfusão, ativação neuro-humoral, inflamação, estresse oxidativo, nefrotoxinas e fatores mecânicos. Todas essas vias podem ocorrer no pré-operatório, no intra-operatório ou no pós-operatório, ou em todos. (KIDHER et al., 2014).

A hipoperfusão renal é a resultante da perfusão não pulsátil da circulação extracorpórea utilizada localmente, de baixo fluxo, de baixa pressão com hemodiluição e rápidas mudanças de temperatura associadas à CEC. Importante lembrar que o sangramento e a resposta inflamatória ao trauma cirúrgico são também fatores contribuintes para a hipoperfusão renal. Associado a essas condições, é sabido que baixo débito cardíaco também afeta de maneira expressiva a perfusão renal, e a

associação destes eventos durante determinado período levam a uma queda na taxa de filtração glomerular(HUDSON et al., 2008; SUTTON; FISHER; MOLITORIS, 2002)

A produção de radicais livres (ROS) também pode está relacionada a fisiopatologia da IRA-ACS, amplificando a resposta inflamatória com a regulação positiva de fatores de transcrição pró-inflamatórios, incluindo o fator nuclear- $\kappa$ B(STONER et al., 2007; WEI et al., 2014). Citocinas e quimiocinas ativam neutrófilos, macrófagos e linfócitos e os recrutam para o parênquima renal, causando infiltração parenquimatosa e, assim, contribuindo para a lesão renal(KAO et al., 2010). A hemólise intravascular pós-CEC leva a aumento agudo da hemoglobina livre e ativação de mediadores inflamatórios com aumento de consumo de NO e indução de ativação de enzimas como a Hemi-oxigenase (HO-1), relacionada a inflamação(VERCAEMST, 2008).

A ativação neuro-humoral se dá na ativação do sistema renina-aldosterona (promovendo retenção de sódio e excreção de potássio), com elevação dos níveis de angiotensina II (aumento da vasoconstrição renal e retenção de sódio). Também ativa o eixo simpatoadrenal, elevando os níveis de epinefrina e norepinefrina (aumentando a resistência sistêmica), o cortisol livre plasmático após o bypass (promovendo retenção de sódio e excreção de potássio) e os níveis de vasopressina (aumentando a resistência vascular renal). A liberação de mediadores vasodilatadores, incluindo óxido nítrico e prostaciclina, prejudica transitoriamente a reabsorção de solutos. Outras substâncias vasoativas liberadas durante a CEC incluem complemento, calicreína e bradicinina, que alteram o tônus vascular e contribuem para a resposta inflamatória generalizada que aumenta a permeabilidade capilar(LICKER et al., 1996).

Outro fator importante no contexto da injúria renal aguda pós-CEC é a hipotermia. Esta diminui o fluxo sanguíneo cortical renal, produzindo vasoconstrição. Também diminui ligeiramente a TFG, diminui a função tubular renal e reduz a água livre e a depuração osmolar. Esses efeitos são compensados até certo ponto pela hemodiluição. Durante a fase de reaquecimento, vasodilatação e hiperemia dos leitos teciduais resultam em “terceiro espaçamento” de fluido(KARKOUTI et al., 2005). A hipotermia também pode causar hipocalemia devido a um deslocamento transcelular.

A hemodiluição com primer cristalóide reduz a pressão plasmática oncótica, promovendo o movimento do líquido do espaço intravascular para o espaço intersticial. Uma redução na viscosidade aumenta o fluxo sanguíneo cortical renal externo, levando a um aumento na produção de urina, depuração de água livre e excreção de sódio e

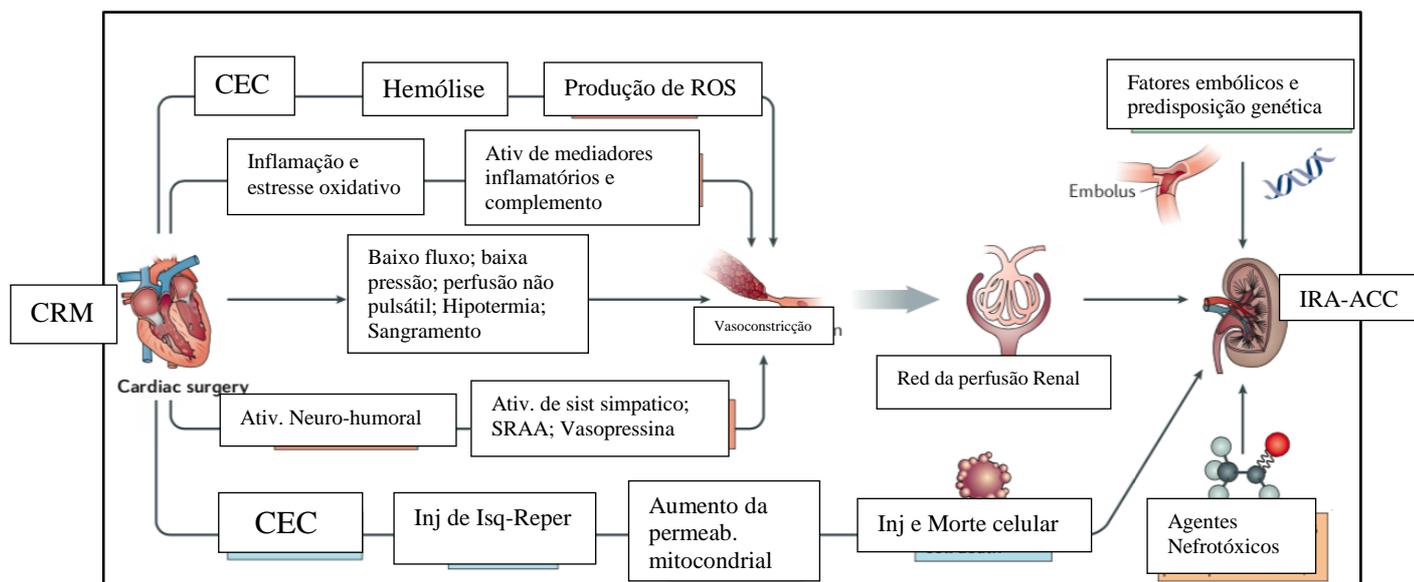
potássio. No entanto, uma viscosidade mais baixa reduzirá a pressão sanguínea sistêmica. Um hematócrito baixo na bomba (<21% em alguns estudos e <24% em outros) foi associado a um aumento da incidência de disfunção renal, embora isso possa ser mitigado pelo aumento do fluxo da bomba para aumentar a oferta de oxigênio (HABIB et al., 2003, 2005; RANUCCI, 2007).

A hemodiluição com soluções cristalóides, quando em excesso, predispõe o paciente à formação de edema, devido à redução da pressão colóido-osmótica do plasma e diminui a reabsorção nos capilares peritubulares, que resulta em uma diurese aquosa e rica em eletrólitos. Além de contribuir na formação de microêmbolos de restos celulares, a hemólise produz vasoconstrição pela liberação de produtos vasoativos do interior das células lesadas. A hemoglobina livre é captada pela haptoglobina do plasma e subsequentemente metabolizada no fígado. Quando são atingidos níveis excessivos de hemoglobina livre, ela é filtrada nos glomérulos e excretada na urina. Por ser uma molécula grande, com peso molecular de 68.000, a hemoglobina é filtrada com dificuldade e pode cristalizar nos túbulos renais, causando obstrução e necrose tubular. Uma prática frequente para prevenir esta ocorrência, consiste em alcalinizar a urina e estimular a diurese. A alcalinização da urina dificulta a cristalização da hemoglobina e se obtém pela administração de bicarbonato de sódio. A diurese é estimulada pela administração de manitol, que acelera a eliminação da hemoglobina livre.

Pacientes submetidos à CRM geralmente são expostos a agentes nefrotóxicos, como antibióticos (por exemplo, glicopeptídeos e aminoglicosídeos) e anti-inflamatórios não-esteroidais, tanto antes quanto após os procedimentos. Medicamentos que já fazem parte do arsenal terapêutico desses doentes como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) podem causar depleção de volume e vasodilatação arteriolar eferente renal, respectivamente, e podem contribuir para a injúria renal (O'NEAL; SHAW; BILLINGS, 2016).

Em conjunto, percebe-se que o paciente submetido a CRM em uso de circulação extracorpórea se expõe a um cenário de uma combinação de fatores de risco das mais variadas etiologias, como em uma “tempestade perfeita”, favorável a injúria renal aguda. Com isso, fica claro que a função renal deve ser bem monitorizada nesses doentes e, em tal cenário, a brevidade no diagnóstico assim como nas condutas profiláticas e terapêuticas vão mudar a história natural desses indivíduos.

**Figura 13.** Fisiopatologia da IRA associada a cirurgia cardíaca.



Adaptado de Wang et al., 2017.

#### 1.4. Função renal, Injúria renal aguda e Biomarcadores

O uso da circulação extracorpórea (CEC) está associado a efeitos na função renal, com aumento de praticamente todas as proteínas específicas do rim, não somente a creatinina, mas também outros marcadores de lesão tubular. Algumas delas, como lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), molécula de lesão renal 1 (KIM-1), a MCP-1 e Nefrina demonstraram ser biomarcadores precoces de LRA que se correlacionam com a gravidade e duração da LRA (BOLDT, 2009; ERNEST; BELZBERG; DODEK, 2001; GALLAGHER et al., 1985).

##### 1.4.1 Função Renal

Durante o curso da injúria renal, a função renal pode ser prejudicada com redução da TFG e acúmulo de vários compostos nitrogenados no sangue. As concentrações séricas de creatinina são rotineiramente usadas como marcadores de

lesão renal, mas é importante reconhecer esses parâmetros como marcadores de disfunção renal, em vez de marcadores diretos de lesão.

A TFG estimada (eGFR), usando a creatinina como biomarcador, é mais confiável para DRC em condições de estado estacionário. No cenário agudo, seu uso é mais problemático. Em pessoas saudáveis, a TFG está na faixa de 90 a 130 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Por definição, pacientes com DRC estágio 4 ou 5 têm TFGs abaixo de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>(CORESH et al., 2005).As complicações da DRC são mais pronunciadas em TFGs mais baixas, e DRC leve a moderada pode progredir para DRT.Na IRA, a TFG está apenas indiretamente ligada à lesão renal, e as alterações na TFG refletem uma consequência tardia em uma sequência de eventos associados a um insulto primário ao rim. Além disso, devido à reserva renal, uma grande quantidade de tecido renal funcional pode ser perdida sem alterações significativas na TFG(BOSCH, 1995; HERRERA; RODRIGUEZ-ITURBE, 1998).

Os efeitos funcionais da reserva renal na TFG podem ser demonstrados em doadores de rim, que muitas vezes apresentam apenas alterações modestas no nível de creatinina sérica e TFG após a doação de um rim, embora metade da massa renal seja perdida(FEHRMAN-EKHOLM et al., 2001).Idealmente, um marcador de TFG sérica deve ser filtrado livremente sem reabsorção no rim e deve manter um nível plasmático constante quando a função renal estiver estável. A TFG pode ser determinada usando marcadores de filtração exógenos e endógenos.

A avaliação da TFG usando os marcadores exógenos sacarose iotalamato ou iohexol fornece resultados confiáveis e representa o padrão-ouro; no entanto, o processo é demorado e caro, e pode ser realizado apenas em ambientes especializados(CORESH et al., 2005).Uma vez que o nível de TFG cai abaixo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, o comprometimento da função renal pode ser estimado adequadamente pela creatinina sérica usando várias equações para calcular a TGFe. Essas equações são menos precisas em TFGs mais altas.

#### **1.4.2 Equações utilizadas para estimar função renal**

O uso de equações desenvolvidas especificamente para a estimativa da depuração de creatinina (Cockcroft-Gault) ou da TFG (MDRD) tem sido defendido por muitos autores(BOSTOM; KRONENBERG; RITZ, 2002; LEVEY et al., 1999), e alguns chegam a considerar que elas oferecem resultado tão bom quanto, senão melhor,

do que a medida da depuração renal da creatinina. De fato, há inegáveis vantagens no seu uso, mas devemos estar atentos para o fato de que tais equações não são aplicáveis a pacientes que se encontrem em situação de instabilidade da função renal, seja por alterações hemodinâmicas, seja por progressão ou recuperação, em prazo de alguns dias, de agravo renal.

A fórmula do MDRD tem uma versão completa e uma versão simplificada, que possibilita o seu uso na prática, já que, na fórmula completa, há necessidade de utilizar três analitos ao mesmo tempo (dosagens séricas de creatinina, nitrogênio uréico e albumina), o que implica planejamento prévio para que todos os parâmetros estejam disponíveis e também maior custo. A fórmula de Cockcroft-Gault, por sua vez, estima a depuração de creatinina. Vale salientar que é preciso corrigir o resultado obtido com esta equação para uma superfície corporal de  $1,73\text{m}^2$ .

Além disso, não se pode esquecer que a utilização de equações baseadas no nível sérico da creatinina, ou de qualquer outra substância, pressupõe que o método utilizado para a determinação da mesma seja equivalente ao utilizado no serviço que desenvolveu a equação. Caso contrário, correções necessitam ser introduzidas (SERTESER; ALBERT, 2017; URBSCHAT; OBERMÜLLER; HAFERKAMP, 2011; VAN BIESEN et al., 2006).

Quando se usam as equações do MDRD, recomenda-se que a creatinina seja calibrada, nos laboratórios clínicos, segundo método de referência, baseado em diluição isotópica e espectrometria de massa, e que a equação do MDRD seja ajustada para tais resultados (MYERS et al., 2006). Esse tipo de cuidado é essencial com vistas à precisão e comparabilidade dos resultados.

As fórmulas para estimativa da função renal aqui descritas valem-se de equações baseadas em características demográficas (como idade, sexo, raça), peso e também em índices bioquímicos, entre os quais se destaca a creatinina sérica.

**Figura 14.** Equações para estimar função renal.

<p><b>1) Cockcroft-Gault</b>            Depuração de creatinina = [(140 – idade) x peso]/ creatinina sérica x 72 (x 0,85 para mulheres)</p>
<p><b>2) MDRD (Fórmula completa)</b>            RFG = 170 x creatinina sérica<sup>-0,999</sup> x idade<sup>-0,176</sup> x BUN<sup>-0,170</sup> x albumina sérica<sup>0,318</sup> x 0,762 (se mulher) x 1,18 (se afro-americano)</p>
<p><b>3) MDRD (Fórmula simplificada)</b>            RFG = 186 x creatinina sérica<sup>-1,154</sup> x idade<sup>-0,203</sup> x 0,742 (se mulher) x 1,212 (se afro-americano)</p>
<p><b>Taxa de filtração glomerular estimada (eTFG)</b></p>

CKD-EPI “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration” (LEVEY et al., 2009):

- Para mulheres com creatinina  $\leq 0,7$ mg/dL (62mmol):

$$\text{TFG} = 144 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0,329} \times (\text{idade})^{0,993}$$

- Para mulheres com creatinina  $> 0,7$ mg/dL (62mmol):

$$\text{TFG} = 144 \times (\text{Cr}/0,7)^{-1,209} \times (\text{idade})^{0,993}$$

- Para homens com creatinina  $\leq 0,9$ mg/dL (80mmol):

$$\text{TFG} = 141 \times (\text{Cr}/0,9)^{-0,411} \times (\text{idade})^{0,993}$$

- Para homens com creatinina  $> 0,9$ mg/dL (80mmol):

$$\text{TFG} = 141 \times (\text{Cr}/0,9)^{-1,209} \times (\text{idade})^{0,993}$$

### 1.4.3 Creatinina

A determinação da TFGe usando creatinina endógena é econômica, mas pode ser problemática. A creatinina é um produto da degradação da creatina e da fosfocreatina, que estão envolvidas no metabolismo energético do músculo esquelético.

A creatinina é livremente filtrada pelo glomérulo, mas também é secretada em menor grau (10% a 30%) pelo túbulo proximal. Em condições normais, a síntese diária de creatinina de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal reflete a massa muscular e varia pouco (VAN BIESEN et al., 2006). Dados acumulados de vários estudos indicam que a concentração de creatinina não é um marcador ideal para o diagnóstico de LRA por vários motivos, incluindo o seguinte (ENDRE; PICKERING; WALKER, 2011; SCHRIER et al., 2004):

- Produção de creatinina e sua liberação na circulação varia muito com a idade, sexo, massa muscular, certos estados de doença e, em menor grau, com a dieta.
- As concentrações de creatinina sérica não são específicas para lesão tubular renal. Por exemplo, fatores pré-renais (desidratação grave, perda de volume sanguíneo, tônus vasomotor alterado ou diminuição do fluxo sanguíneo renal relacionado à idade) e pós-renais (obstrução ou extravasamento de urina para a cavidade peritoneal) podem elevar falsamente as concentrações séricas. na ausência de lesão parenquimatosa. Assim, uma diminuição na TFG inferida de um aumento no nível de creatinina sérica pode não distinguir entre causas pré-renais, renais intrínsecas e pós-renais de função renal prejudicada. Mesmo nos casos em que a creatinina sérica está elevada como consequência de lesão renal direta, ela não pode ser usada para determinar a localização da lesão (glomerular versus tubular, ou tubular proximal versus tubular distal). A medição estática do nível de creatinina sérica não reflete as alterações em tempo real na TFG resultantes de alterações agudas na função renal à medida que a creatinina se acumula ao longo do tempo. Dadas as grandes quantidades de reserva renal funcional em pessoas saudáveis e as quantidades variáveis de reserva renal em pacientes com doença leve a moderada, a creatinina não é um marcador sensível (WU; PARIKH, 2008).
- A redução induzida por drogas na secreção tubular de creatinina pode resultar em subestimação da função renal.
- O teste de creatinina está sujeito a interferências pela ingestão de certos medicamentos ou devido a certos estados fisiopatológicos, incluindo hiperbilirrubinemia e cetoacidose diabética.

#### **1.4.4 Biomarcadores não-convencionais**

##### **1.4.4.1 NGAL (Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilos)**

A lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL; também conhecida como lipocalina 2 ou lcn2) é um dos novos biomarcadores para lesão renal que tem sido estudado extensivamente. A NGAL tem muitas características necessárias para um bom biomarcador de IRA em comparação com a dosagem de creatinina sérica ou débito

urinário(HAASE et al., 2011).É uma proteína de 25 kDa com 178 aminoácidos pertencentes à superfamília das lipocalinas. Lipocalinas são extracelulares proteínas com funções diversas que envolvem o transporte de substâncias hidrofílicas através da membrana, mantendo assim a homeostase celular(FLOWER, 1996).

A NGAL é uma glicoproteína ligada à metaloproteinase-9 da matriz em neutrófilos humanos. É expresso em vários tecidos do corpo, como glândulas salivares, próstata, útero, traqueia, pulmão, estômago e rim,(SONI et al., 2010), e sua expressão é marcadamente induzida em células epiteliais lesadas, incluindo as do rim, cólon, fígado e pulmão.

Estudos de perfil de transcriptoma em modelos de roedores identificaram NGAL como um dos genes mais regulados no rim muito cedo após lesão tubular(SUPAVEKIN et al., 2003; YUEN et al., 2006).Além disso, NGAL urinário foi detectável após 1 dia de administração de cisplatina, o que sugere sua sensibilidade em outros modelos de lesão tubular(MISHRA et al., 2003).

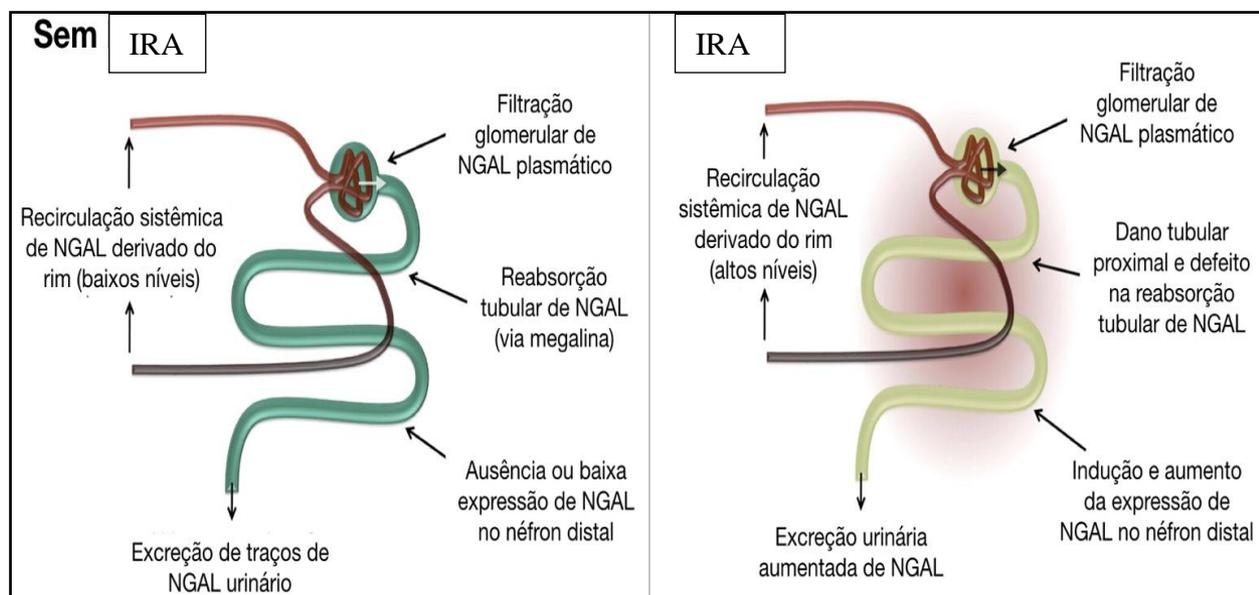
Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, Damman e colaboradores sugeriram que a função renal prejudicada não é apenas caracterizada pela diminuição da TFGe e aumento da excreção urinária de albumina, mas também pelo aumento da concentração urinária de NGAL(DAMMAN et al., 2008).A NGAL também tem sido empregada como biomarcador em ensaios de intervenção. Uma redução no nível de NGAL na urina tem sido usada como uma variável de resultado em investigações clínicas que demonstram a eficácia melhorada de uma preparação moderna de hidroxietilamido em comparação com albumina ou gelatina na manutenção da função renal em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca(BOLDT et al., 2007).

NGAL em ambos, no soro e na urina pode ser medida usando kits ELISA disponíveis comercialmente. A origem da NGAL plasmática e urinária após IRA requer maiores esclarecimentos. A expressão gênica e estudos em animais transgênicos demonstraram uma regulação positiva de NGAL nos segmentos distais do néfron, especificamente no ramo ascendente espesso de Henle e nos ductos coletores; entretanto, a maior parte da lesão na LRA ocorre nos túbulos proximais(BOLDT et al., 2007; SCHMIDT-OTT et al., 2007).Por outro lado, a fonte de NGAL plasmática na IRA não está bem definida.

Os níveis de NGAL também são influenciados por várias condições médicas, como DRC, hipertensão, anemia, infecções sistêmicas, hipóxia, condições inflamatórias e cânceres, o que o torna relativamente menos específico para lesão renal(DEVARAJAN,

2010).No entanto, NGAL representa um candidato muito promissor como um biomarcador para diagnóstico precoce de IRA e potencial predição de resultado.

**Figura 15.** Percurso e expressão da NGAL ao longo do néfron no rim saudável e durante a injúria renal aguda.



Adaptado de (SCHMIDT-OTT, 2011). LRA: lesão renal aguda.

#### 1.4.4.2 KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)

Molécula de lesão renal-1 (KIM-1 em humanos, Kim-1 em roedores), que também é referida como imunoglobulina de células T e domínios de mucina contendo proteína-1 e receptor celular-1 do vírus da hepatite A, é uma glicoproteína transmembranar tipo I com um ectodomínio contendo um domínio tipo imunoglobulina de seis cisteínas, dois sítios de N-glicosilação e um domínio de mucina. Em um esforço para identificar moléculas envolvidas na lesão renal, o laboratório dos autores originalmente descobriu Kim-1 usando análise de diferença representacional (uma técnica baseada em PCR) em modelos de ratos com lesão renal isquêmica aguda (ICHIMURA et al., 2004, 2008).

É importante ressaltar que KIM-1 mostrou ser significativamente expressa em rins especificamente em células tubulares proximais de humanos após lesão de isquemia, enquanto estava virtualmente ausente ou presente em níveis baixos em rins saudáveis. A expressão seletiva de KIM-1 por células tubulares proximais lesionadas e a liberação de seu ectodomínio em a urina forneceu um forte impulso para testar o KIM-1 como um biomarcador de dano renal. É importante ressaltar que os níveis de mRNA de KIM-1 estão altamente correlacionados com a excreção urinária de KIM-1 em ratos expostos à isquemia por vários períodos, o que indica que o rim é a única fonte de produção de KIM-1 após um insulto renal(VAIDYA et al., 2006; ZHANG et al., 2008).

Desde essa observação, KIM-1 evoluiu como um marcador de lesão tubular proximal, a marca registrada de praticamente todas as doenças renais proteinúricas, tóxicas e isquêmicas. A descoberta de que a proteína Kim-1 foi facilmente detectada na urina logo após a IRA em estudos com animais motivou uma série de estudos translacionais para avaliar KIM-1 como um biomarcador não invasivo para IRA humana.

No primeiro estudo clínico relacionando níveis urinários de KIM-1 com IRA, o laboratório do autor demonstrou que a expressão tecidual de KIM-1 está correlacionada com a gravidade da necrose tubular aguda e níveis correspondentes de ectodomínio KIM-1 na urina de pacientes com LRA clinicamente significativa(HAN et al., 2002).Desde então, vários outros estudos foram publicados demonstrando a utilidade potencial do KIM-1 como biomarcador de IRA e DRC.

A utilidade do KIM-1 foi demonstrada não apenas como marcador urinário, mas também como ferramenta para avaliação de lesão renal em espécimes de biópsia renal por métodos imuno-histoquímicos

Além disso, os níveis de KIM-1 mostraram uma correlação positiva com os níveis séricos de creatinina, e uma correlação inversa com a TFGe. Níveis elevados de KIM-1 foram associados a menor depuração de creatinina, proteinúria e maior idade do doador de rim transplantado. Os níveis de KIM-1 previram a perda do enxerto independente da depuração de creatinina, proteinúria e idade do doador(VAN TIMMEREN et al., 2007).O KIM-1 também se mostra promissor como um biomarcador útil na DRC. Em pacientes com nefropatia por IgA, os níveis urinários de KIM-1 foram maiores do que em controles saudáveis.

Além disso, os níveis de KIM-1 urinário correlacionaram-se positivamente com a concentração sérica de creatinina e proteinúria e correlacionaram-se inversamente

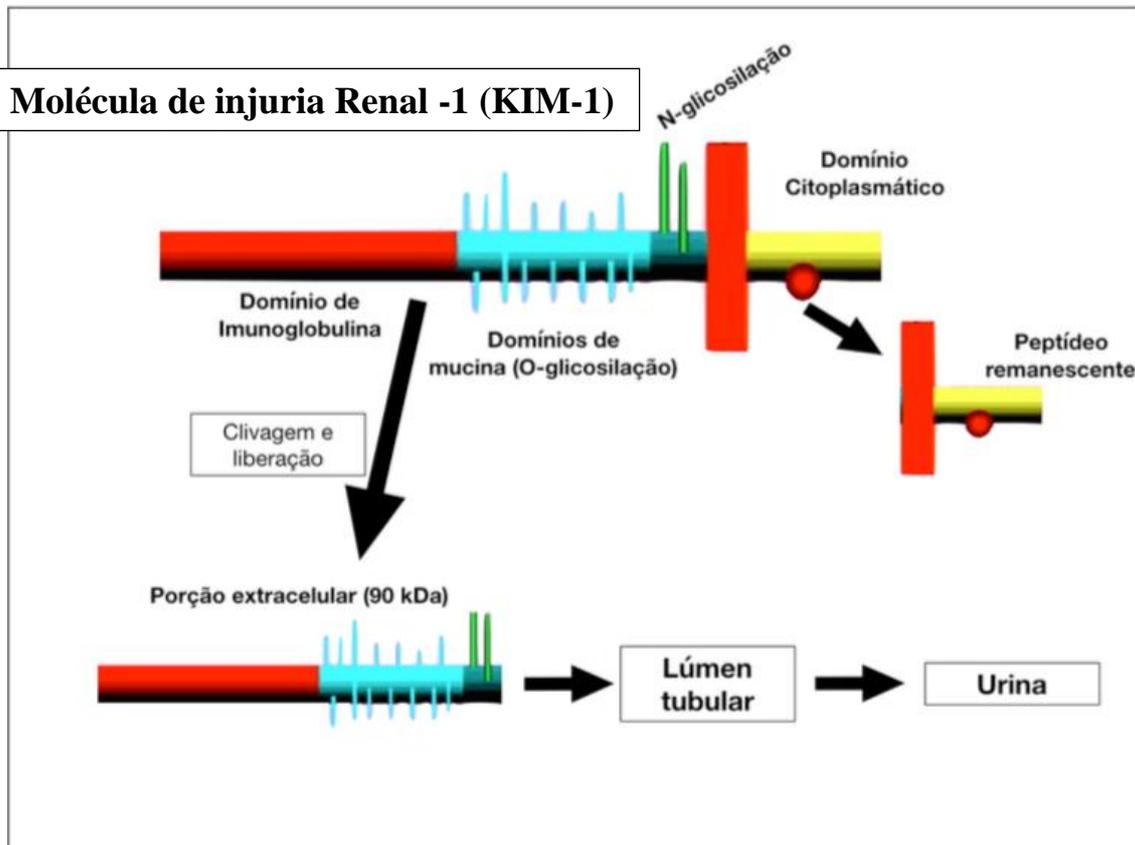
com o clearance de creatinina. Devido à sua capacidade de prever resultados clínicos, o KIM-1 está emergindo como um biomarcador útil em ensaios clínicos.

A utilidade de KIM-1 como biomarcador em humanos é baseada nas seguintes características: (1) Sua expressão não é mensurável em células normais do túbulo proximal, mas é marcadamente regulada positivamente com lesão. KIM-1 é altamente expresso na membrana apical das células do túbulo proximal lesionado e seu ectodomínio é clivado e excretado na urina, o que reflete lesão renal (BONVENTRE, 2008; ICHIMURA et al., 2004; URBSCHAT; OBERMÜLLER; HAFERKAMP, 2011). (2) Sua mensuração, como a de outros marcadores urinários, é não invasiva e pode ser realizada por meio de técnicas prontamente disponíveis. (3) Verificou-se que o nível urinário de KIM-1 é muito mais sensível do que as concentrações de BUN e creatinina como marcador de lesão em um grande número de estudos pré-clínicos envolvendo uma ampla variedade de insultos renais, incluindo exposição a várias toxinas. (4) O KIM-1 urinário é estável ao longo do tempo de armazenamento em diferentes condições de pH. (5) A concentração de KIM-1 pode ser usada para monitorar a resposta a intervenções terapêuticas. (6) KIM-1 é um biomarcador translacional, pois seu comportamento em humanos reflete seu comportamento em animais.

Portanto, é provável que seja muito útil no monitoramento da segurança e no desenvolvimento de medicamentos, particularmente sob condições em que a toxicidade é observada em estudos pré-clínicos e um sistema de monitoramento de toxicidade deve ser implementado para avançar o medicamento em estudos clínicos.

**Figura 16.** Estrutura da molécula do Kidney injury molecule-1 (KIM-1).

### Molécula de injúria Renal -1 (KIM-1)



Adaptado de (ICHIMURA et al., 1998).

#### 1.4.4.3 Nefrina

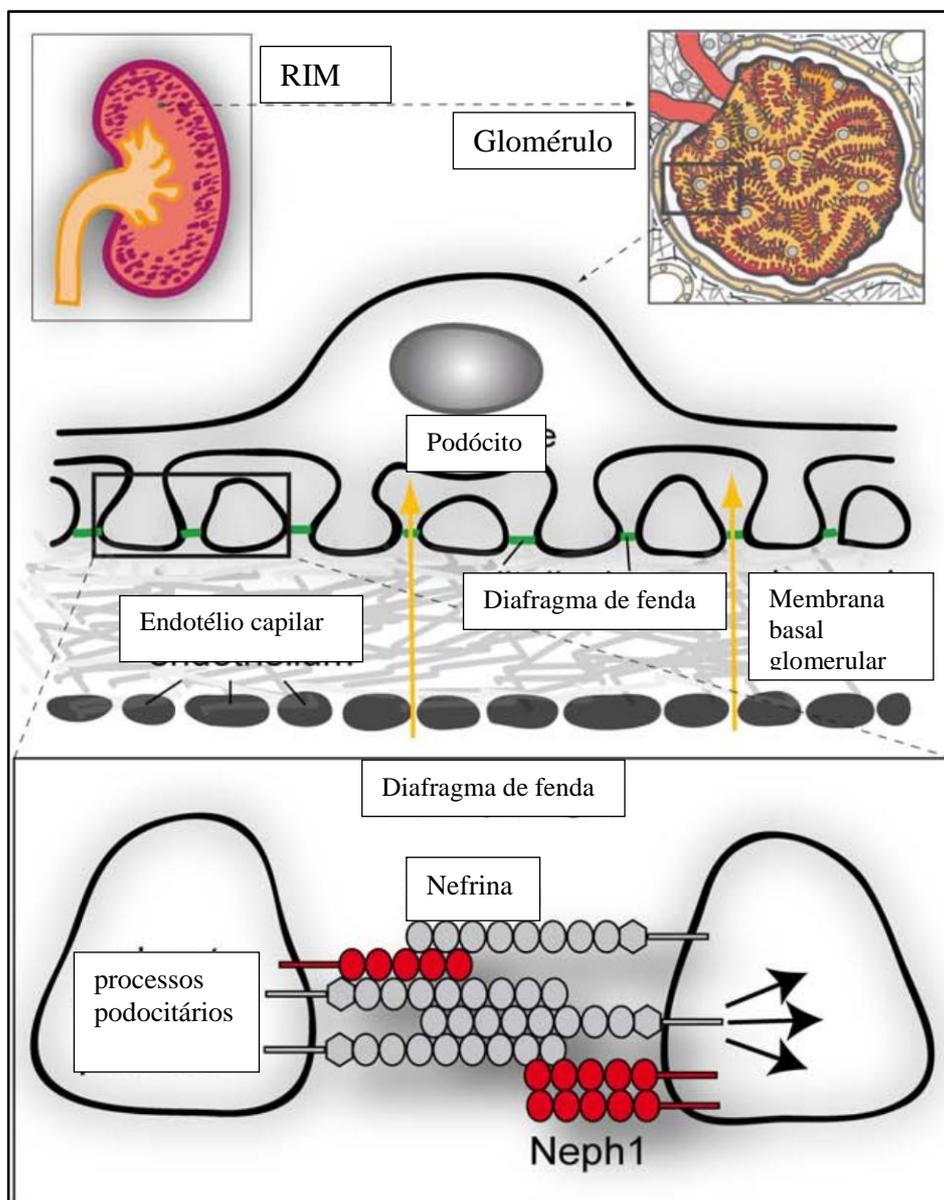
A nefrina, uma proteína transmembrana da superfamília das imunoglobulinas, é um componente do diafragma da fenda de filtração entre podócitos vizinhos (HUH et al., 2002; KOSTOVSKA et al., 2019). A análise imuno-histoquímica e a hibridização *in situ* mostraram que a nefrina é expressa principalmente em podócitos glomerulares (KESTILÄ et al., 1998).

Com base nessas observações, foi proposto que a nefrina é um componente chave da barreira de filtração glomerular, que desempenha um papel fundamental na prevenção do vazamento de proteínas. Vários modelos experimentais de diabetes e hipertensão mostram alterações no mRNA da nefrina ou nos níveis de proteína nos glomérulos. Em modelos experimentais de diabetes, a expressão do mRNA da nefrina glomerular foi reduzida, mas o tratamento com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou antagonista da angiotensina II foi capaz de anular essa expressão reduzida e estar alterada em várias doenças renais proteinúricas humanas (WANG et al., 2002).

Langham e colaboradores observaram a nefrina na urina (nefrinúria) em várias doenças proteinúricas experimentais e humana. No entanto, Patari e colaboradores demonstraram que a nefrina estava ausente no soro de pacientes nefrinúricos (PĂTĂRI et al., 2003). Assim, a nefrina urinária provavelmente é produzida pelos rins.

No diabetes e em doenças cardiovasculares, a perda de nefrina pode ser um indicador de mal prognóstico, sendo útil na determinação de grupos de risco para progressão da doença (KANDASAMY et al., 2014). Além disso, a nefrina na urina é um indicador específico de alterações na camada epitelial da barreira de filtração glomerular, o que é útil para elucidação de mecanismos fisiopatológicos e como possível alvo terapêutico (KOSTOVSKA et al., 2019; TUFRO; VERON, 2012).

**Figura 17.** Estrutura do podócito e localização da Nefrina



Adaptado de (WANNER et al., 2011)

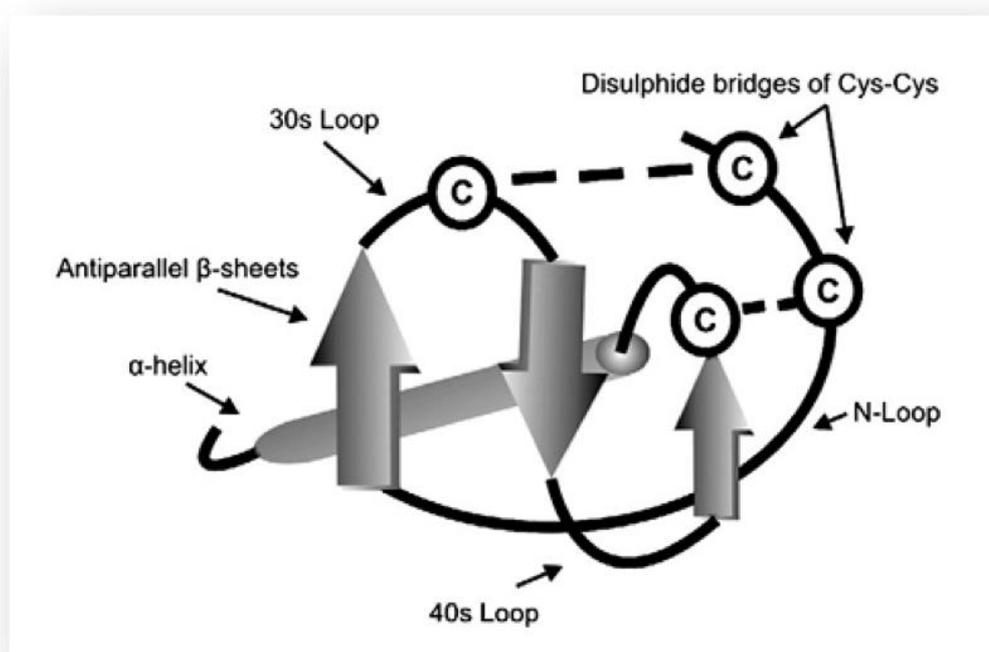
#### 1.4.4.4 MCP-1(Monocyte Chemotatic Protein-1)

A proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) é uma proteína quimiotática secretada por uma variedade de células que atrai monócitos do sangue e macrófagos teciduais por meio da interação com o receptor de superfície celular CCR2 (receptor de motivo C-C de quimiocina 2)(BORING et al., 1997; LEONARD; YOSHIMURA, 1990).A indução de MCP- 1 no nível de transcrição ou proteína foi demonstrado em uma variedade de tipos de células humanas, incluindo fibroblastos, células endoteliais, células mononucleares do sangue periférico e células epiteliais, em estímulos pró-inflamatórios(CUSHING et al., 1990; ELNER et al., 1991).As células renais também produzem MCP-1 em resposta a citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ (ROVIN; YOSHIUMURA; TAN, 1992).A expressão de MCP-1 é induzida em doenças renais com inflamação significativa, como nefropatia diabética(AMANN; TINZMANN; ANGELKORT, 2003; WADA et al., 2000).Em particular, podócitos e células tubulares produzem MCP-1 em resposta a altos níveis de glicose e produtos finais de glicosilação avançada(HAN et al., 2004).

Além disso, os níveis urinários de MCP-1 são significativamente elevados em pacientes com nefropatia diabética, e seus níveis se correlacionam significativamente com albuminúria em humanos, bem como com nefropatia diabética experimental. O nível urinário de MCP-1 foi elevado apenas naqueles com macroalbuminúria(TAM et al., 2009). Níveis elevados de MCP-1 urinário também foram relatados em pacientes com nefrite lúpica, e a presença de MCP-1 na urina refletiu sua expressão intrarrenal(TAM et al., 2009).

Com isso, a MCP-1 urinária é um indicador importante de alterações glomerulares, estando associada a processos inflamatórios no rim (KIM; TAM, 2011). Diversos estudos em doenças infecciosas, diabetes e doenças cardiovasculares tem mostrado que o aumento da MCP-1 na urina está relacionada com aumento da progressão da lesão renal, com desenvolvimento de DRC, e com alterações laboratoriais referentes a função renal, tanto a nível glomerular como tubulointerstitial (HALLER et al., 2016; MENESES et al., 2014; URBSCHAT; OBERMÜLLER; HAFERKAMP, 2011).

**Figura 18.** Estrutura quaternária da quimiocina MCP-1.



Haja vista as limitações da creatinina sérica como biomarcador renal em um cenário de injúria renal aguda pós-cirurgia cardíaca e o tempo necessário para se estabelecer esse diagnóstico, levando com isso a maior gasto hospitalar, maior tempo de internação em UTI, novas abordagens do diagnóstico de injúria renal pós-cirurgia cardíaca faz-se necessário. Além disso, os mecanismos de lesão renal não são totalmente compreendidos em muitos casos, o que dificulta a intervenção terapêutica.

Daí a importância da investigação de novas variáveis que podem estar associadas precocemente com a injúria renal observada após cirurgia cardíaca. Não há, na atual literatura, avaliação de biomarcadores renais especificamente em cirurgia de revascularização do miocárdio, analisados sob o critério do uso ou não da CEC.

## 2. OBJETIVOS

### 2 OBJETIVOS

#### 2.4 Objetivo geral

Avaliar a injúria renal aguda da CEC na função renal de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio

#### 2.5 Objetivos específicos

- Caracterizar e correlacionar características clínicas, cirúrgicas e laboratoriais com os grupos com e sem CEC de CRM
- Comparar os níveis de **NGAL (plasmático e urinário); NEFRINA; MCP-1 e KIM-1** no *pré-operatório, transoperatório e pós-operatório* de CRM com e sem CEC



## 3. MÉTODOS

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Desenho do Estudo e local da pesquisa

O estudo foi do tipo prospectivo, longitudinal, observacional e controlado. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados no Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC) e coletas de dados e amostras sanguíneas e urinárias dos pacientes foram feitas no centro cirúrgico, no Centro de terapia intensiva e no serviço de arquivo médico e estatística do HUWC.

#### 3.2 População de estudo

O estudo iniciou-se com trinta pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio pelas equipes que compõem os cirurgiões cardíacos do Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC) à CRM, no período de Setembro de 2019 a Outubro de 2020, cirurgias com e sem circulação extracorpórea.

Estes concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, porém foram excluídos oito pacientes: 2 excluídos por conversão cirúrgica, 3 por lesão renal pré-existente não bem elucidadas no pré-operatório e mais 3 por não-seguimento adequado no pós-operatório, ficando 22 pacientes ao todo que foram seguidos até o fim do estudo. (FIGURA 19).

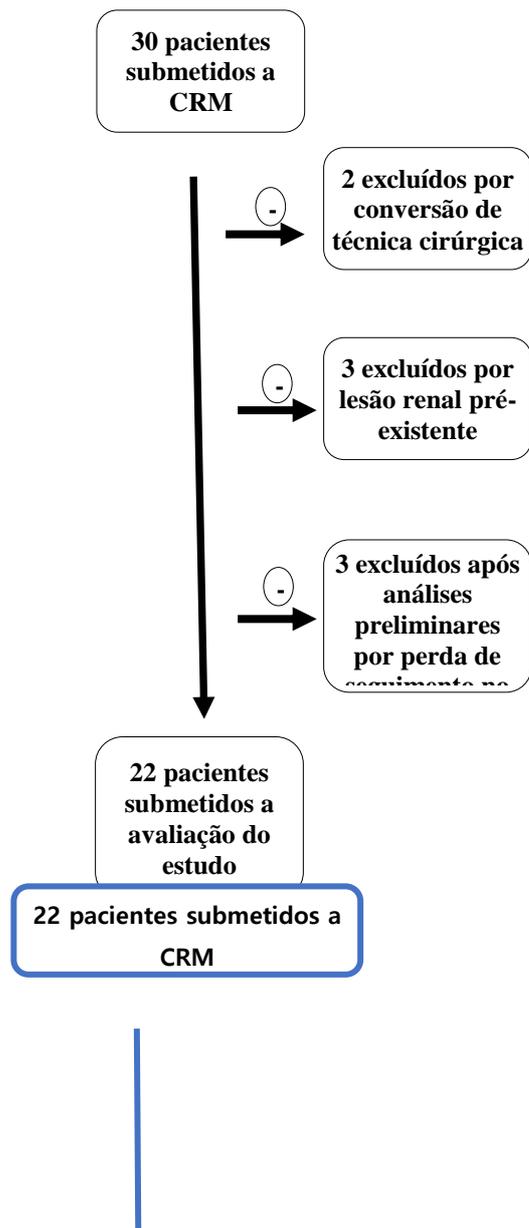
#### *Critérios de inclusão*

- Pacientes de ambos os sexos.
- Idade de 18 a 85 anos.
- Submetidos a revascularização do miocárdio.
- Assinatura do termo de consentimento informado após esclarecimento adequado em relação aos testes de função renal a serem realizados.
- Opção de revascularização cirúrgica

### ***Crêterios de exclusão***

- Pacientes com taxa de filtra o glomerular menor ou igual a 30mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- Injúria renal aguda no momento da cirurgia, definida como aumento  $\geq 50\%$  da creatinina base durante período de hospitaliza o.
- Transplante simultâneo fígado, rim ou pâncreas.
- Uso de drogas cr nico de nefrotóxicas, exceto aquelas usadas no tratamento específico da doença.
- Coronariografia em menos de 48 horas antes da cirurgia

**Figura 19.** Fluxograma de seleção dos pacientes.



### **3.3 Coleta dos dados e períodos avaliados**

Para todos os pacientes foi utilizado um instrumento de avaliação confeccionado na plataforma Redcap (REDCap foi criado em 2004 por pesquisadores da Vanderbilt University (Tennessee, Estados Unidos). Conta com o suporte financeiro do National Institute of Health (NIH), e tem apoio técnico-científico do REDCap Consortium, constituído por mais de 2.600 instituições em mais de 117 países nos 6 continentes. REDCap foi introduzido no Brasil em 2011, através da Faculdade de Medicina da USP. Hoje, o Consórcio REDCap Brasil é a entidade responsável no país pela representação oficial da ferramenta junto a mais de 100 renomadas instituições, dentre elas a UFC.) da Universidade Federal do Ceará para coleta e armazenamento de dados da pesquisa.

O REDCap é uma plataforma web segura para criar e gerenciar bancos de dados e pesquisas online. O processo simplificado da REDCap para criar e fazer design de projetos rapidamente oferece uma vasta gama de ferramentas que podem ser personalizadas para praticamente qualquer estratégia de coleta de dados. REDCap fornece os procedimentos de exportação automatizados para downloads sem costura de dados para o Excel e comuns pacotes estatísticos (SPSS, SAS, Stata, R), bem como um calendário do projeto built-in, um módulo de programação, ferramentas de relatórios ad

hoc, e recursos avançados, como como lógica de ramificação, o upload de arquivos, e campos calculados.

Nessa ferramenta de pesquisa, dividiu-se em avaliação epidemiológica e avaliação de biomarcadores

A avaliação epidemiológica era composta por secções, na **primeira etapa** estavam dados gerais do paciente: *prontuário; nome; idade; cor; naturalidade; procedência; telefone; endereço, grau de instrução e profissão do indivíduo*. Em seguida, na **segunda etapa** características clínicas e pré-operatório: comorbidades, diagnósticos secundários; data da cirurgia, Syntax score; STS score, cateterismo, fração de ejeção e ecocardiograma.

Uma **terceira etapa** versava sobre características cirúrgicas e manipulação da aorta ascendente: tipo de proteção miocárdica/cardioplegia; hipotermia; tempo de CEC, tempo de clampeamento de aorta; enxertos utilizados; número de enxertos; pontes realizadas e manipulação da aorta ascendente.

Para avaliar a manipulação da aorta ascendente, estipulou-se níveis quanto ao grau de intervenção na aorta.

### 3.4 Níveis de manipulação da Aorta Ascendente

#### **Nível Mínimo de Manipulação**

- 1- Cirurgia anaórtica (nenhuma manipulação)
- 2- Anastomoses proximais com clampeamento parcial (confeção de anastomoses proximais com clampeamento parcial)
- 3- Anastomoses proximais com canulação (confeção de anastomoses proximais com clampeamento parcial e canulação aórtica)
- 4- Anastomoses proximais com clampeamento total com canulação (confeção de anastomoses proximais com clampeamento total e canulação aórtica)
- 5- Anastomoses proximais com clampeamento intermitente com canulação (confeção de anastomoses proximais com clampeamento total intermitente e canulação aórtica)

#### **Nível Máximo de Manipulação**

Foi catalogado ainda uma sessão de exames pré e pós-operatorios (imediatos; 24 e 48h); marcadores de função renal (ureia e creatinina em 24, 48h e na alta hospitalar).

Períodos importantes também foram registrados em uma **quarta sessão**: datas da internação; cirurgia; alta da CTI e alta hospitalar e por fim o registro das complicações mais comuns em CRM.

Na subdivisão de avaliação de biomarcadores, foram catalogados os resultados de expressão laboratorial dos novos biomarcadores em avaliação nos determinados períodos: pré; trans e pós-operatório.

### 3.5 Procedimentos cirúrgicos

#### Procedimento cirúrgico de CRM com CEC:

Paciente é posicionado em decúbito dorsal horizontal, monitorização pré-anestésica completa, puncionado acesso periférico ; puncionado acesso central em veias subclávia ou jugular, passada sonda vesical de demora. Neste momento, realiza-se a **primeira coleta de material (urina e sangue)** do estudo e ai sim é iniciada a anestesia geral. Aposicionados campos cirúrgicos, realizada assepsia e antissepsia.

O ato cirúrgico propriamente dito é iniciado com a incisão mediana transternal no tórax, prossegue-se com a mediastinotomia exploradora: avançando nos seguintes planos: pele, subcutâneo e osso esterno; procede-se a esternotomia com a serra de osso. A seguir, realiza-se a dissecação dos planos profundos do mediastino até chegar no pericárdio; procede-se então à abertura do pericárdio e assim ao acesso direto ao coração, quando se faz a visualização e avaliação dos vasos coronarianos. Na sequência, dissecamos a artéria torácica interna esquerda e/ou a direita, assim como a veia safena magna de um dos membros para usarmos como enxertos vasculares para confeccionar as pontes no coração.

Nesse momento, hepariniza-se o paciente com heparina 4mg/kg. Procede-se a feitura das bolsas no átrio direito e na aorta e canulação nas estruturas. Após o TCA (tempo de coagulação ativada) estiver maior que 480 segundos, inicia-se o circuito de circulação extracorpórea em que é aspirado o sangue pela cânula posicionada no átrio direito, esse sangue vai para um reservatório, chamado de reservatório de cardiectomia, é devidamente oxigenado, aquecido ou esfriado e retorna por bomba de propulsão seja por roletes mecânicos ou bomba de circulação com levitação magnética (menos traumática) para a Aorta (agora como sangue arterial - oxigenado) completando o circuito de CEC e assim substituindo a pequena circulação, por isso é chamado de by-pass cardio-pulmonar.

Já em CEC, esfria-se o paciente, e é clampeada a Aorta ascendente e instilada a solução de proteção miocárdica (solução cardioplégica – induz a parada cardíaca

imediate e protege o coração durante o procedimento) – neste momento temos o coração parado, frio e exsanguinado. Nesse momento, começa o procedimento principal: Confecção das anastomoses (suturas dos vasos do coração nas pontes de safena e da a. torácica interna), faz-se todas as anastomoses distais e proximais, finalizado esse tempo cirúrgico, é feita a **segunda coleta de material**.

Ao final da revascularização propriamente dita, inicia-se o reaquecimento do paciente, desclameamento da aorta, o sangue volta a circular em todo o coração e aos poucos ele volta a bater. Procede-se assim a saída de circulação extracorpórea, quando o coração volta a autonomia total, descanula-se a aorta e o átrio direito e faz-se a protamina para reverter a heparinização. Revisa-se a hemostasia e procede-se ao fechamento do tórax do doente. Paciente é, então, encaminhado ao centro de tratamento intensivo e, nesse momento, realiza-se a **terceira coleta de material**. (Figura 20)

#### Procedimento cirúrgico de CRM sem CEC

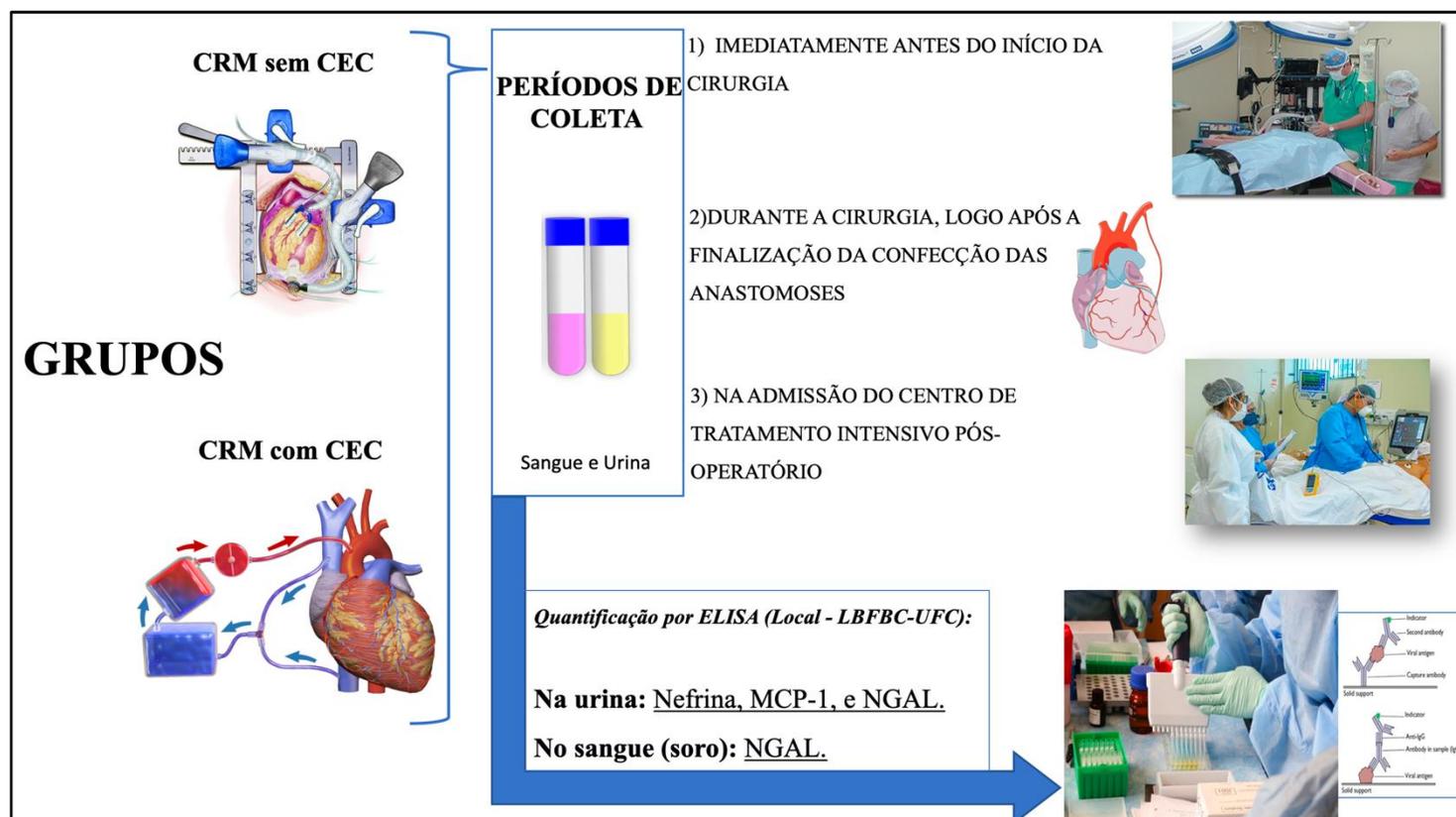
Paciente é posicionado em decúbito dorsal horizontal, monitorização pré-anestésica completa, puncionado acesso periférico; puncionado acesso central em veias subclávias ou jugular, passada sonda vesical de demora. Neste momento, realiza-se a **primeira coleta de material (urina e sangue)** do estudo e aí sim é iniciada a anestesia geral. Posicionados campos cirúrgicos, realizada assepsia e antissepsia. O ato cirúrgico propriamente dito é iniciado com a incisão mediana transesternal no tórax, prossegue-se com a mediastinotomia exploradora: avançando nos seguintes planos: pele, subcutâneo e osso esterno; procede-se a esternotomia com a serra de osso.

A seguir, realiza-se a dissecação dos planos profundos do mediastino até chegar no pericárdio; procede-se então à abertura do pericárdio e assim ao acesso direto ao coração, quando se faz a visualização e avaliação dos vasos coronarianos. Na sequência, dissecamos a artéria torácica interna esquerda e/ou a direita, assim como a veia safena magna de um dos membros para usarmos como enxertos vasculares para confeccionar as pontes no coração. Nesse momento, hepariniza-se o paciente com heparina 2mg/kg.

Com o coração em movimento, não se procede a resfriamento do doente, estabiliza-se o movimento com dispositivos de sucção e nesse momento, começa o procedimento principal: Confecção das anastomoses (suturas dos vasos do coração nas pontes de safena e da a. torácica interna), faz-se todas as anastomoses distais e proximais, finalizado esse tempo cirúrgico, é feita a **segunda coleta de material**.

Revisa-se a hemostasia e procede-se ao fechamento do tórax do doente. Paciente é, então, encaminhado ao centro de tratamento intensivo e, nesse momento, realiza-se a **terceira coleta de material**(Figura 20).

**Figura 20.** Procedimentos realizados, grupos estudados e períodos das coletas das amostras.



LBFBBC – UFC: Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica da Universidade Federal do Ceará.  
CRM: Cirurgia de revascularização do Miocárdio. CEC: Circulação extracorpórea.

### 3.7 Análise da função renal

Para análise da função renal a taxa de filtração glomerular foi estimado (TFGe) usando a fórmula CKD -EPI “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration” (LEVEY et al., 2009), que é baseada na dosagem de creatinina sérica (Cr):

- Para mulheres com creatinina  $<0,7\text{mg/dL}$  ( $62\text{mmol}$ ):  $\text{TFG} = 144 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0.329} \times (0,993)^{\text{idade}}$ .
- Para mulheres com creatinina  $>0,7\text{mg/dL}$  ( $62\text{mmol}$ ):  $\text{TFG} = 144 \times (\text{Cr}/0,7)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{idade}}$ .
- Para homens com creatinina  $<0,9\text{mg/dL}$  ( $80\text{mmol}$ ):  $\text{TFG} = 141 \times (\text{Cr}/0,9)^{-0.411} \times (0,993)^{\text{idade}}$ .
- Para homens com creatinina  $>0,9\text{mg/dL}$  ( $80\text{mmol}$ ):  $\text{TFG} = 141 \times (\text{Cr}/0,9)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{idade}}$ .

Além disso, a creatinina urinária também foi mensurada no Cobas C 111, Roche®. Todos os marcadores clínicos urinários, bem como os novos biomarcadores renais urinários avaliados no presente estudo, tiveram seus valores ajustados pelo valor da creatinina urinária, eliminando o viés da diferença de concentração urinária entre as amostras dos pacientes (WAIKAR; SABBISSETTI; BONVENTRE, 2010).

### *Medições de biomarcadores renais e endoteliais*

Todos os pacientes incluídos tiveram amostras de sangue e urina coletadas em três momentos: antes, durante e após a cirurgia (admissão na UTI). As amostras foram acondicionadas a  $4^{\circ}\text{C}$  e então enviadas em até duas horas para um ultrafreezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Todos os biomarcadores foram quantificados em amostras de urina ou sangue por ensaios ELISA. Na urina foram quantificados a Nefrina, MCP-1, e NGAL. No sangue (soro) foi avaliado o NGAL. A concentração de biomarcadores urinários foi ajustada para creatinina urinária (WAIKAR; SABBISSETTI; BONVENTRE, 2010).

Foram adquiridos kits específicos de ELISA para medições: Nefrina (R&D Systems®: cat# DY4269), MCP-1 (R&D Systems®: cat# DY479), KIM-1 (R&D Systems®: cat# DY1750), NGAL (R&D Systems®: cat# DY1757). Os procedimentos foram seguidos de acordo com as normas do fabricante.

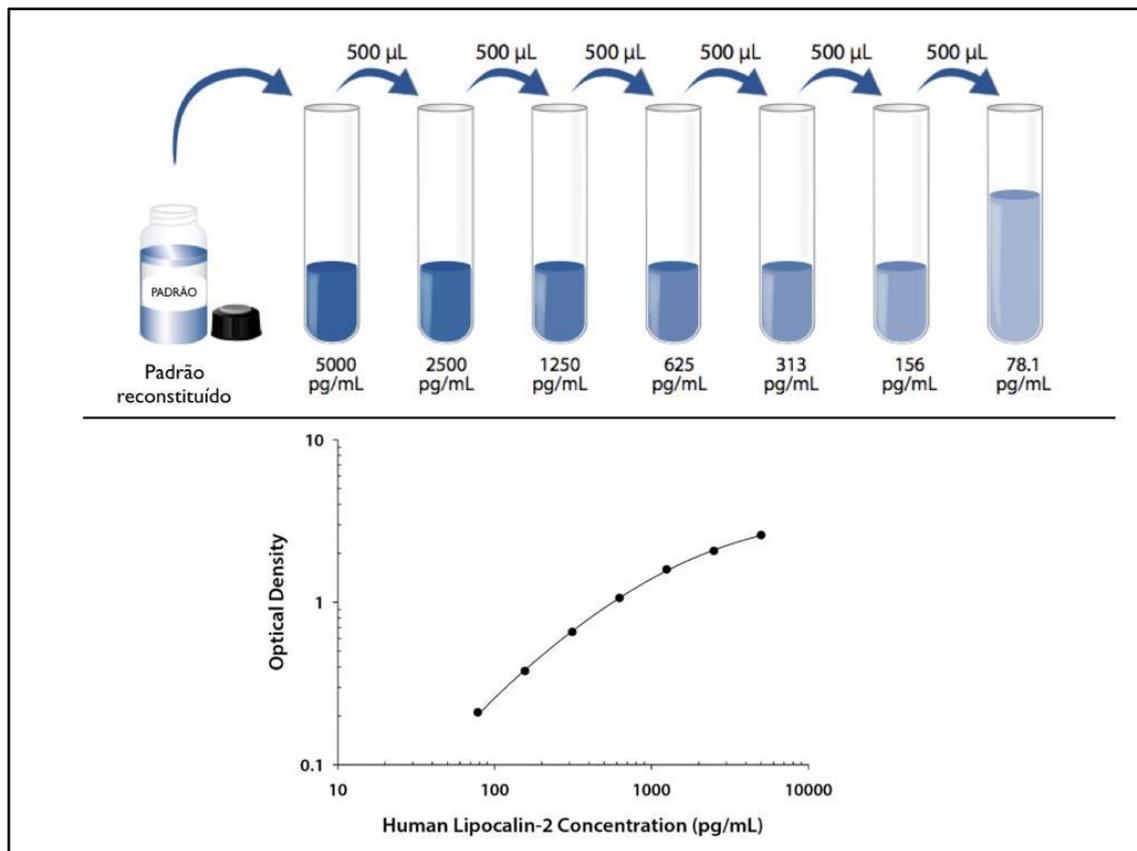
### **3.8 Quantificação dos novos biomarcadores renais**

Os novos biomarcadores renais (NGAL, KIM-1, MCP-1 e Nefrina) foram quantificados a partir de alíquotas específicas das amostras separadas no dia da coleta. Para todas essas quantificações foi utilizada a técnica do ELISA, um ensaio imunoenzimático de alta sensibilidade e especificidade. Kits comerciais de ELISA foram adquiridos da marca R&D Systems® (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), com reagentes suficientes para 5 a 15 placas com 96 testes por placa dependendo do biomarcador.

Para amostras de urina, a concentração dos biomarcadores urinários foram corrigidos pelos níveis de creatinina urinária (WAIKAR; SABBISSETTI; BONVENTRE, 2010). Todos os kits de ELISA foram do tipo sanduíche, um método mais rápido e eficaz. No geral, os procedimentos da análise para cada kit foram (Figura 8):

- a) **Sensibilização:** No primeiro dia, foi feita a sensibilização da placa de 96 poços (360 µL/poço) de poliestireno (UltraCruz® ELISA Plate) com base plana e alta afinidade para ligação de anticorpos. A sensibilização foi feita com a adição de anticorpos primários (100 uL/poço), previamente diluídos em PBS, que tem especificidade a epítomos do biomarcador humano a ser quantificado. Após a adição do anticorpo, a placa foi selada e incubada overnight a temperatura ambiente sob agitação de 300rpm.
- b) **Bloqueio:** No segundo dia, a placa sensibilizada com anticorpo primário foi lavada com solução de lavagem (PBS-Tween 0,1%) por 3 vezes com 300uL/poço, para a retirada de anticorpos que não se ligaram a placa. Depois foi feito o bloqueio da placa com a adição de 300uL/poço da solução Bloqueio (PBS-BSA 1%). A placa foi selada e incubada por 1 hora a temperatura ambiente. Depois foi novamente lavada por 3 vezes com 300uL/poço.
- c) **Preparação e adição da curva padrão à placa:** cada kit contém o padrão, proteína recombinante do biomarcador humano, em uma concentração conhecida após a reconstituição com a solução diluente (PBS-BSA 1%). A partir do padrão reconstituído é feita a curva padrão para análise dos resultados (figura 7). Para isso, foi feita a diluição seriada do padrão, totalizando 7 diluições ou 7 pontos da curva padrão (curva linear).

**Figura 21.** Curva de calibração para cálculo da concentração de biomarcadores pelo ELISA sanduíche.



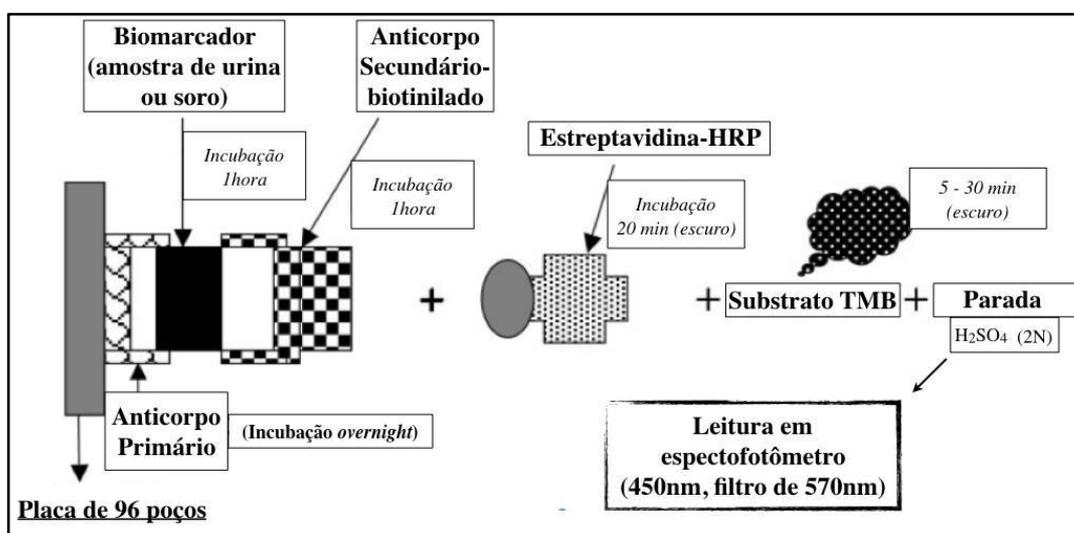
Adaptado de: Human lipocalin-2/NGAL kit Datasheet (DY1757-Duoset, R&D Systems®).

- d) **Diluição e adição das amostras biológicas** : as amostras de soro ou urina dos pacientes foram separadas e descongeladas a temperatura ambiente , submetidas ao vortex e depois centrifugadas para sedimentação de dendritos . No caso de amostras de urina, uma parte foi levada para a quantificação de creatinina urinária no mesmo dia. As amostras de urina ou soro foram previamente diluídas, se necessário, na solução diluente e depois adicionadas na placa para a ligação do biomarcador presente na amostra ao anticorpo primário específico previamente fixado na placa . As placas foram então seladas e incubadas por 1 hora a temperatura ambiente sob agitação de 300 rpm. Nova lavagem foi feita para a retirada de não-ligantes.
- e) **Adição e ligação do anticorpo secundário (conjugado a biotina)**: nessa etapa o anticorpo de detecção biotilado (conjugado a biotina ) é diluído na concentração de trabalho e adicionado a placa (100 uL/poço). Esse anticorpo é

específico a outros epítomos do biomarcador fixado no anticorpo primário. As placas foram então seladas e incubadas por 1 hora a temperatura ambiente sob agitação de 300 rpm. Nova lavagem foi feita para a retirada de anticorpos não - ligantes.

- f) **Adição e ligação da estreptavidina -HRP:** Após a diluição, a estreptavidina ligada a enzima peroxidase é adicionada na placa (100 uL/poço). A biotina, conjugada ao anticorpo secundário já fixado, se liga a estreptavidina nessa etapa. As placas foram então seladas e incubadas por 20 minutos a temperatura ambiente sob agitação de 300 rpm ao abrigo da luz. Nova lavagem foi feita para a retirada de não-ligantes.
- g) **Quantificação do complexo imobilizado (Anticorpo primário-Biomarcador - Anticorpo secundário – biotina - estreptavidina- peroxidase):** nessa etapa foi feito o monitoramento da atividade da peroxidase na presença de um substrato cromógeno, 3,3',5,5'-tetra-metilbenzidina (TMB ELISA substrate -High Sensitivity, Abcam®). Após a adição do TMB (100 uL/poço), a placa foi incubada por 5 a 30 minutos, dependendo do desenvolvimento da cor azulada, representando a concentração de biomarcador na amostra.
- h) **Parada da reação do TMB:** ao atingir a coloração ideal a reação foi parada com a adição de ácido sulfúrico a 2 Normal (100 uL/poço), produzindo uma cor amarelada. A intensidade da cor gerada foi medida usando um espectrofotômetro a 450 nm, com filtro de 570 nm. O aumento da absorbância é diretamente proporcional a concentração do biomarcador na amostra.

**Figura 22.** Princípio do método ELISA sanduíche.



Adaptado de: (VAIDYA et al., 2006).

### 3.9 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas como contagens absolutas e porcentagens. Variáveis quantitativas foram testadas para distribuição normal usando o teste de Shapiro-Wilk e análise de assimetria e curtose dos dados usando histogramas e gráficos Q-Q. Os dados normais foram expressos como média  $\pm$  desvio e os não normais como mediana e intervalo interquartil. Para as comparações entre os dados categóricos, foram utilizados os testes qui-quadrado e exato de Fisher, conforme apropriado.

Na análise pareada com comparações entre os grupos dependentes de acordo com os períodos cirúrgicos, foi utilizado o teste de Friedman para dados não normais. Em caso de significância estatística, foi utilizado o teste de Wilcoxon para as comparações pareadas, onde o valor crítico de significância estatística foi dividido pelo número de grupos pareados (3 períodos), sendo  $p < 0,016$  utilizado para se referir à significância estatística. Para os demais testes,  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram analisados usando o software SPSS para Macintosh, versão 23 (Armonk, NY: IBM Corp).

### 3.10 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa/CEP do Hospital Universitário Walter Cantídeo - HUWC sob o parecer de número **3.592.596**. (APÊNDICE A) O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os pacientes. (APÊNDICE B)





## 4. RESULTADOS

### 4 RESULTADOS

#### *4.1 Características dos pacientes e do procedimento cirúrgico*

A média de idade foi de  $65 \pm 8$  anos, 68% eram do sexo masculino e a maioria de etnia parda (86%). As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial (91%) e diabetes (36%). O tabagismo estava presente em 23% e história familiar de coronariopatia em 23% também. O escore de Syntax mais frequente foi o de perfil de maior complexidade traduzido sob o valor 3 (91%), o escore STS teve uma mediana de 0.92 (AIQ: 0.58 - 2.58) e o FEVEs dos pacientes foi de  $52 \pm 8$  pontos (Tabela 2).

Quanto aos aspectos cirúrgicos, 9 pacientes (41%) foram submetidos à cirurgia de Revascularização do Miocárdio com CEC. A média do tempo de CEC foi de  $86 \pm 27$  minutos. Além disso, a mediana com intervalo interquartil (IQR) para o tempo de internação foi de 9 (5 - 12) dias, e o tempo da cirurgia até a alta hospitalar foi de 7 (5 - 10) dias (Tabela 2).

**Tabela 2.** Aspectos clínicos e cirúrgicos e da internação pré-operatória

<b>Grupo total (n=22)</b>	
<b>Aspectos clínicos (%)</b>	
Idade, anos	65 ± 8
Gênero, masculino	15 (68.2)
<i>Etnia</i>	
Branca	3 (13.6)
Parda	19 (86.4)
<i>Comorbidades e fatores de risco</i>	
Hipertensão	20 (90.9)
Diabetes	8 (36.4)
Tabagismo	5 (22.7)
Histórico familiar de coronopatia	5 (22.7)
Obesidade	1 (4.5)
Dislipidemia	11 (50)
Outros	7 (31.8)
<i>Syntax</i>	
1	1 (4.5)
2	1 (4.5)
3	19 (91)
<i>STS</i>	0.92 (0.58 - 2.58)
<i>FEVEs</i>	52 ± 8
<b>Aspectos cirúrgicos e internação</b>	
<i>CEC</i>	
Não	13 (59.1)
Sim	9 (40.9)
<i>Tempo de CEC (min)</i>	86 ± 27
<i>Hipotermia</i>	6 (27.7)
<i>Tempo de internação, dias</i>	9 (5 - 12)
<i>Tempo entre a cirurgia e alta, dias</i>	7 (5 - 10)

Dados quantitativos expressos em média ± desvio padrão ou em mediana e intervalo interquartil entre parênteses. Dados categóricos expressos como contagens absolutas e porcentagens entre parênteses. CEC: Circulação extracorpórea.

Dos pacientes operados, 21 (95%) utilizaram a artéria torácica interna (ATI) (direita ou esquerda) como enxerto para artéria descendente anterior. Em apenas 1 caso

não foi utilizada ATI devido a hipoplasia do vaso na parede torácica, sendo utilizados apenas enxertos de veia safena.

Dentre os casos submetidos a CRM sem CEC, 5 casos, ou seja, 38,46% dos pacientes não foram submetidos a qualquer manipulação da aorta ascendente, além disso todos esses casos usaram enxertos exclusivamente artérias (artérias torácicas internas, esquerda, direita ou ambas). A maioria (8 casos, 61,53%) dos pacientes submetidos a cirurgia sem CEC, não foram submetidos a canulação, e apenas clampeamento parcial da aorta ascendente para confecção das anastomoses proximais das pontes de veia safena.

Houve 1 caso em que foi utilizado a CEC apenas como suporte circulatório sem necessidade de clampeamento da aorta, e o tipo de solução cardioplégica utilizado em 100% dos casos foi sanguínea. Quanto ao nível de manipulação da Aorta ascendente (MAA), tivemos conforme tabela 1 abaixo:

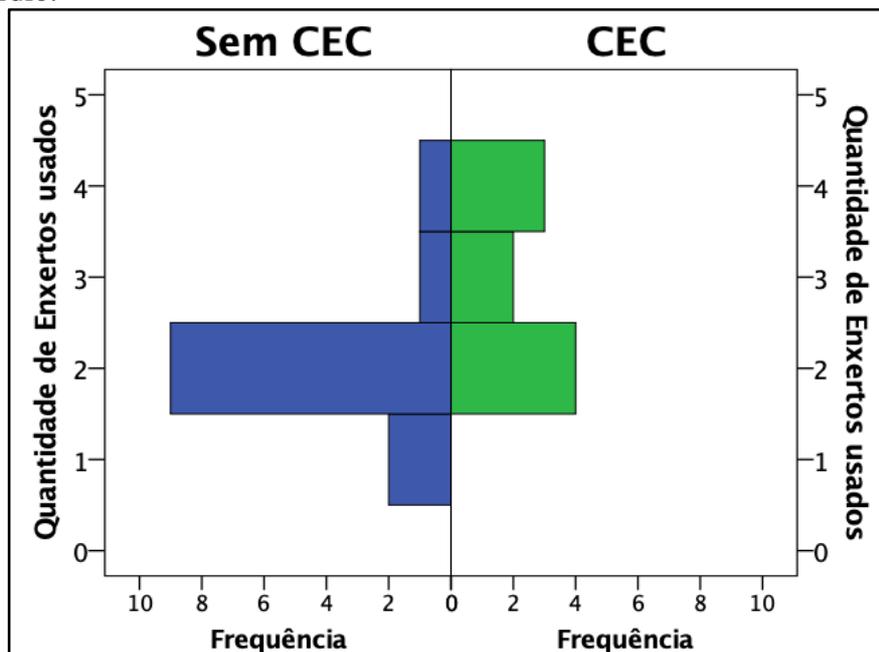
**Tabela 3.** Nível de manipulação da Aorta ascendente (MAA)

<b>Escala de Níveis de manipulação da Aorta Ascendente (MAA) - Mínimo</b>	<b>Quantidade de Casos</b>	<b>%</b>
1- Cirurgia anaórtica (nenhuma manipulação)	5	23
2- Anastomoses proximais com clampeamento parcial (confecção de anastomoses proximais com clampeamento parcial)	8	36
3- Anastomoses proximais com canulação (confecção de anastomoses proximais com clampeamento parcial e canulação aórtica)	1	5
4- Anastomoses proximais com clampeamento total com canulação (confecção de anastomoses proximais com clampeamento total e canulação aórtica)	7	32
5- Anastomoses proximais com clampeamento intermitente com canulação (confecção de anastomoses proximais com clampeamento total intermitente e canulação aórtica)	1	5

***4.2 Aspectos cirúrgicos, clínicos e internação dos pacientes de acordo com o uso da CEC***

Dentre os pacientes que tiveram CEC, a maioria (66%) recebeu 3 ou mais enxertos, já no grupo sem CEC, a maior parte dos pacientes receberam 2 ou menos enxertos (85%) (Figura 22).

**Figura 23.** Frequência da quantidade de enxertos usados na cirurgia de revascularização do miocárdio.



Não houve diferença estatística de quase todos os aspectos clínicos nas comparações independentes entre os grupos de acordo com a utilização do procedimento de CEC durante a cirurgia de revascularização do miocárdio, bem como entre o tempo da cirurgia até a alta hospitalar (Tabela 3).

**Tabela 4.** Aspectos clínicos, cirúrgicos e internação dos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea durante a cirurgia.

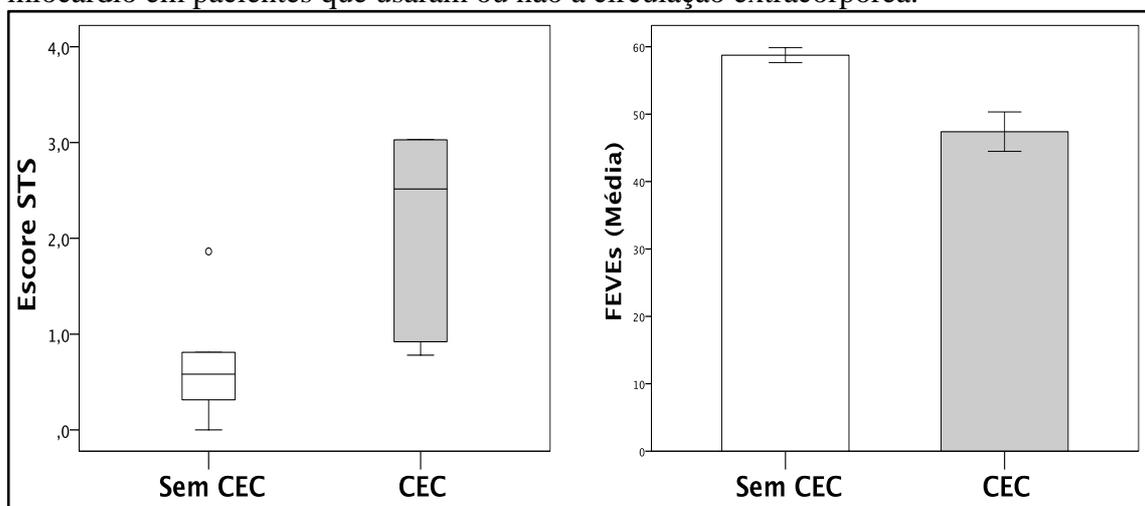
	Sem CEC (n=13)	CEC (n=9)	p*
<b>Aspectos clínicos</b>			
Anos de idade	63 ± 7	68 ± 9	0,176
Sexo masculino	9 (69,2)	6 (66,7)	1.000
<i>Etnia</i>			1.000
Branco (%)	2 (15,4)	1 (11,1)	
Parda (%)	11 (84,6)	8 (88,9)	
<i>Comorbidades e fatores de risco(%)</i>			
Hipertensão arterial	12 (92,3)	8 (88,9)	1.000
Diabetes	7 (53,8)	1 (11,1)	0,074
Fumar	4 (30,8)	1 (11,1)	0,360
DAOP	0 (0)	0 (0)	-
Arritmias	0 (0)	0 (0)	-
Coronopatia de história familiar	2 (15,4)	3 (33,3)	0,609
Obesidade	0 (0)	1 (11,1)	0,409
Dislipidemia	6 (46,2)	5 (55,6)	1.000
Outros	5 (38,5)	2 (22,2)	0,648
<i>Pontuação de sintaxe(%)</i>			
1	0 (0)	1 (11,1)	
2	0 (0)	1 (11,1)	
3	12 (100)	7 (77,8)	
<i>Pontuação STS</i>	0,58 (0,31 - 0,81)	2,52 (0,92 - 3,03)	<b>0,03</b>
<i>FEVEs(%)</i>	59 ± 2	47 ± 7	<b>0,013</b>
<b>Hipotermia e internação</b>			
<i>Hipotermia</i>	0 (0)	6 (75)	0,001
<i>Tempo de internação, dias</i>	8 (7 - 12)	10 (5 - 11)	0,896
<i>Tempo:cirurgia até a alta, dias</i>	7 (6 - 11)	7 (5 - 8)	0,744

Dados quantitativos expressos em média ± desvio padrão ou em mediana e intervalo interquartil entre parênteses. Dados categóricos expressos como contagens absolutas e porcentagens entre parênteses.

\* Para dados categóricos, foi utilizado o teste de Fisher ou qui-quadrado. Para dados quantitativos, foi utilizado o teste t de Student para dados normais e o teste de Mann-Whitney para dados não normais. CEC: circulação extracorpórea.

Por outro lado, os pacientes do grupo CEC apresentaram maior frequência de hipotermia (75% vs 0%,  $p=0,001$ ). A pontuação STS foi maior no grupo CEC (2,52 [IQR:0,92 – 3,03] vs 0,58 [IQR: 0,31 – 0,81],  $p=0,030$ ), e a FEVE foi menor ( $47 \pm 7$  vs  $59 \pm 2$ ,  $p=0,013$ ) (Figura 23).

**Figura 24.** Distribuição do escore STS e FEVEs antes da cirurgia de revascularização do miocárdio em pacientes que usaram ou não a circulação extracorpórea.



CEC: circulação extracorpórea.

Com relação aos parâmetros laboratoriais, não houve diferença significativa entre os grupos conforme CEC ( $p>0,05$ ) em todos os parâmetros avaliados, como exames relacionados a aspectos hematológicos, eletrólitos e incluindo aspectos da função renal, como creatinina e ureia, apesar do grupo com CEC tem menor taxa de filtração glomerular estimada (TFGe):  $76 \pm 30$  vs  $89 \pm 21$ ,  $p=0,266$  (Tabela 4).

**Tabela 5.** Parâmetros laboratoriais antes da cirurgia dos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea antes da cirurgia.

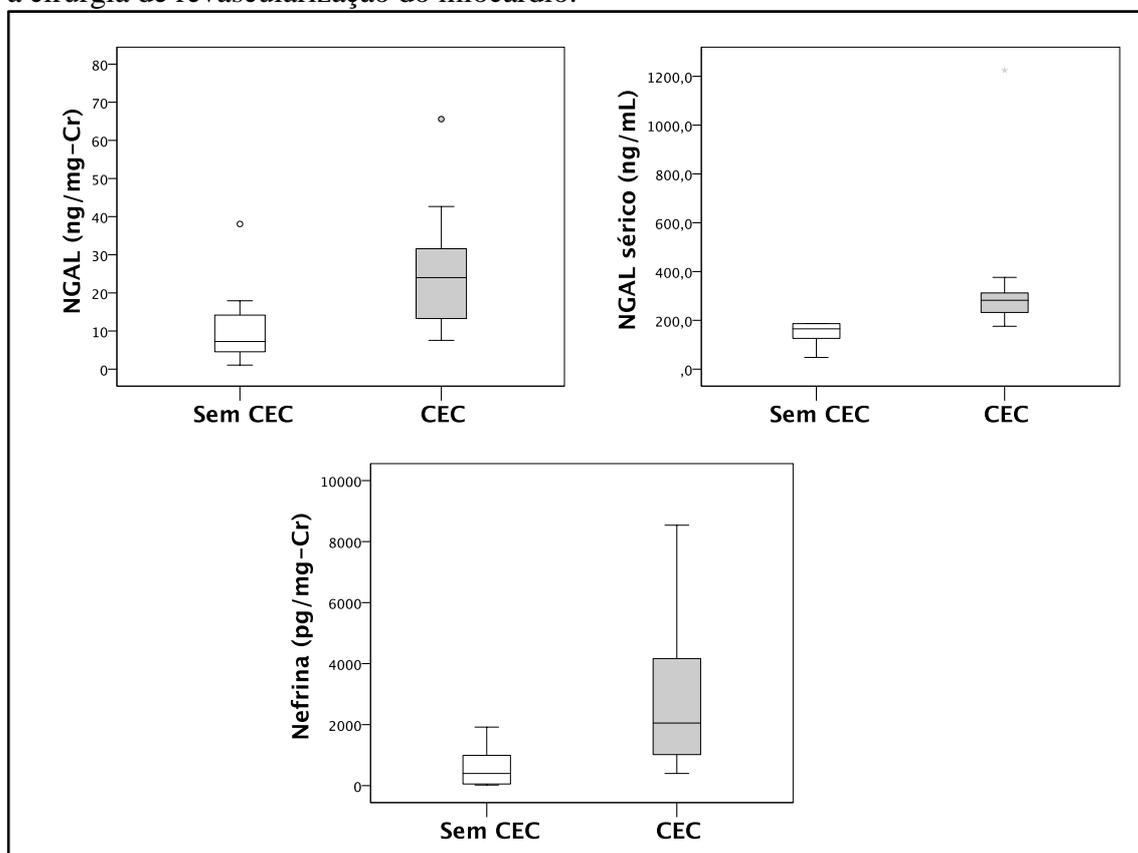
	Sem CEC (n=13)	CEC (n=9)	p*
<b>Laboratorial (antes da cirurgia)</b>			
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	13,2 ± 1,9	12,7 ± 2	0,560
<i>Hematócrito (%)</i>	40 ± 5	38 ± 6	0,346
<i>Sódio (mEq/L)</i>	139 ± 3	142 ± 8	0,291
<i>Potássio (mEq/L)</i>	4,61 ± 0,41	4,38 ± 0,29	0,180
<i>Leucócitos (mm<sup>3</sup>)</i>	7596 (6200 - 8760)	8240 (7673 - 12800)	0,169
<i>Plaquetas (mm<sup>3</sup>)</i>	248833 ± 38442	211711 ± 64056	0,114
<i>Ureia no sangue (mg/dL)</i>	42 ± 10	43 ± 18	0,780
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	0,84 (0,75 - 1,05)	1 (0,8 - 1,1)	0,651
<i>TFGe (mL/min, 1,73m<sup>2</sup>)</i>	89 ± 21	76 ± 30	0,266

Dados quantitativos expressos em média ± desvio padrão ou em mediana e intervalo interquartil entre parênteses. foi utilizado o teste t de Student para dados normais e o teste de Mann-Whitney para dados não normais. CEC: circulação extracorpórea. TFG: Taxa de filtração glomerular estimada.

#### **4.3 Avaliação dos biomarcadores renais e sua relação com a CEC na cirurgia de revascularização do miocárdio**

Dentre os biomarcadores renais estudados, a Nefrina urinária, NGAL urinária e NGAL sérica apresentaram níveis mais elevados no grupo CEC. Observou-se que durante a cirurgia de revascularização do miocárdio, o grupo CEC apresentou níveis elevados de nefrina urinária em comparação ao grupo sem CEC (2051,42 [1018,82 - 4166,25] vs 400 [27,59 - 1186,9] pg/mg-Cr, p=0,007). O mesmo efeito foi detectado para NGAL na urina (24 [13,28 - 31,58] vs 7,24 [4,55 - 14,18] ng/mg-Cr, p=0,036), e no soro 282,12 [232,5 - 312,25] vs 165,15 [126,16 - 186,42] ng/mL, p=0,030) (Figura 24 e tabelas 5 e 6).

**Figura 25.** Comparações entre os níveis de biomarcadores renais entre os grupos de pacientes divididos de acordo com uso da circulação extracorpórea, no período durante a cirurgia de revascularização do miocárdio.



CEC: circulação extracorpórea.

**Tabela 6.** Níveis de nefrina urinária avaliados dos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea em diferentes períodos.

	Sem CEC (n=13)	CEC (n=9)	p*
<b>Antes da cirurgia</b>			
uNefrina (pg/mg-Cr)	341,73 (33,33 - 1654,98)	887,56 (381,4 - 1168,28)	0,556
<b>Durante a cirurgia</b>			
uNefrina (pg/mg-Cr)	400 (27,59 - 1186,9)	2051,42 (1018,82 - 4166,25)	<b>0,007</b>
<b>Após a cirurgia (internação na UTI)</b>			
uNefrina (pg/mg-Cr)	1054,84 (190,05 - 3384,75)	1806,52 (958,33 - 3142,08)	0,395

Dados quantitativos expressos como mediana e intervalo interquartil entre parênteses. \*Foi utilizado o teste Mann-Whitney para dados não normais. CEC: circulação extracorpórea.

**Tabela 7.** Níveis de NGAL sistêmico e urinários avaliados dos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea em diferentes períodos.

	Sem CEC (n=13)	CEC (n=9)	p*
<b>Antes da cirurgia</b>			
uNGAL (ng/mg-Cr)	5,17 (2,5 - 6,51)	2,86 (0,84 - 7,76)	0,431
sNGAL (ng/mL)	90,72 (74,77 - 136,79)	142,11 (117,3 - 234,27)	0,393
<b>Durante a cirurgia</b>			
uNGAL (ng/mg-Cr)	7,24 (4,55 - 14,18)	24 (13,28 - 31,58)	<b>0,036</b>
sNGAL (ng/mL)	165,15 (126,16 - 186,42)	282,12 (232,5 - 312,25)	<b>0,03</b>
<b>Após a cirurgia (internação na UTI)</b>			
uNGAL (ng/mg-Cr)	7,51 (5,37 - 18,18)	17,38 (4,57 - 30,15)	0,431
sNGAL (ng/mL)	189,96 (129,71 - 253,76)	207,68 (186,42 - 324,65)	0,431

Dados quantitativos expressos como mediana e intervalo interquartil entre parênteses. \*Foi utilizado o teste Mann-Whitney para dados não normais. CEC: circulação extracorpórea.

Com relação ao MCP-1 e KIM-1 urinário, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos CEC e Sem CEC em nenhum dos períodos avaliados (Tabela 7 e 8).

**Tabela 8.** Níveis de KIM-1 urinário avaliados dos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea em diferentes períodos.

	Sem CEC (n=13)	CEC (n=9)	p*
<b>Antes da cirurgia</b>			
uKIM-1 (pg/mg-Cr)	3860 (842 - 8245)	9651 (464 - 66589)	0,473
<b>Durante a cirurgia</b>			
uKIM-1 (pg/mg-Cr)	2616 (966 - 13506)	7330 (2978 - 28377)	0,46
<b>Após a cirurgia (internação na UTI)</b>			
uKIM-1 (pg/mg-Cr)	4242 (20 - 41253)	1584 (254 - 21520)	0,84

Dados quantitativos expressos como mediana e intervalo interquartil entre parênteses. \*Foi utilizado o teste Mann-Whitney para dados não normais. CEC: circulação extracorpórea.

**Tabela 9.** Níveis de MCP-1 urinário avaliados dos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea em diferentes períodos.

	Sem CEC (n=13)	CEC (n=9)	p*
<b>Antes da cirurgia</b>			
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	35 (10,09 - 56,88)	13,62 (1,7 - 129,7)	0,794
<b>Durante a cirurgia</b>			
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	16,08 (2,33 - 154,65)	4,25 (2,01 - 47,65)	0,492
<b>Após a cirurgia (internação na UTI)</b>			
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	2,39 (1,21 - 35,75)	2,03 (0,94 - 46,58)	0,762

Dados quantitativos expressos como mediana e intervalo interquartil entre parênteses. \*Foi utilizado o teste Mann-Whitney para dados não normais. CEC: circulação extracorpórea.

Além disso, em comparações pareadas, apenas no grupo CEC, a nefrina urinária (Figura 25), NGAL urinária (Figura 26) e NGAL sérica (Figura 27) apresentaram níveis significativamente elevados durante a cirurgia, e esses níveis permaneceram mais

elevados após a cirurgia, na admissão da UTI, ambos comparados com o período “antes da cirurgia”. No grupo sem CEC não foi observado esse efeito, mesmo sendo uma quantidade maior de pacientes no grupo, com nenhum dos biomarcadores renais, caracterizando a manutenção de níveis semelhantes entre os períodos antes, durante e após a cirurgia de revascularização do miocárdio.

**Tabela 10.** Comparação entre os períodos dos níveis dos biomarcadores renais avaliados nos pacientes incluídos de acordo com a utilização de circulação extracorpórea.

	Períodos			p
	Antes da cirurgia	Durante a cirurgia	Após a cirurgia	
<b>CEC</b>				
uNephrin (pg/mg-Cr)	887.56 (381.4 - 1168.28)	2051.42 (1018.82 - 4166.25)	1806.52 (958.33 - 3142.08)	<b>0.002 A</b>
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	13.62 (1.7 - 129.7)	4.25 (2.01 - 47.65)	2.03 (0.94 - 46.58)	0.135
uKIM-1 (pg/mg-Cr)	9651 (464 - 66589)	7330 (2978 - 28377)	1584 (254 - 21520)	0.867
uNGAL (ng/mg-Cr)	2.86 (0.84 - 7.76)	24 (13.28 - 31.58)	17.38 (4.57 - 30.15)	<b>0.001 A</b>
sNGAL (ng/mL)	142.11 (117.3 - 234.27)	282.12 (232.5 - 312.25)	207.68 (186.42 - 324.65)	<b>0.001 B</b>
<b>Sem CEC</b>				
uNefrina (pg/mg-Cr)	341.73 (33.33 - 1654.98)	400 (27.59 - 1186.9)	1054.84 (190.05 - 3384.75)	0.092
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	35 (10.09 - 56.88)	16.08 (2.33 - 154.65)	2.39 (1.21 - 35.75)	0.459
uKIM-1 (pg/mg-Cr)	3860 (842 - 8245)	2616 (966 - 13506)	4242 (20 - 41253)	0.717
uNGAL (ng/mg-Cr)	5.17 (2.5 - 6.51)	7.24 (4.55 - 14.18)	7.51 (5.37 - 18.18)	0.500
sNGAL (ng/mL)	90.72 (74.77 - 136.79)	165.15 (126.16 - 186.42)	189.96 (129.71 - 253.76)	0.063

Dados quantitativos expressos como mediana e intervalo interquartil entre parênteses.

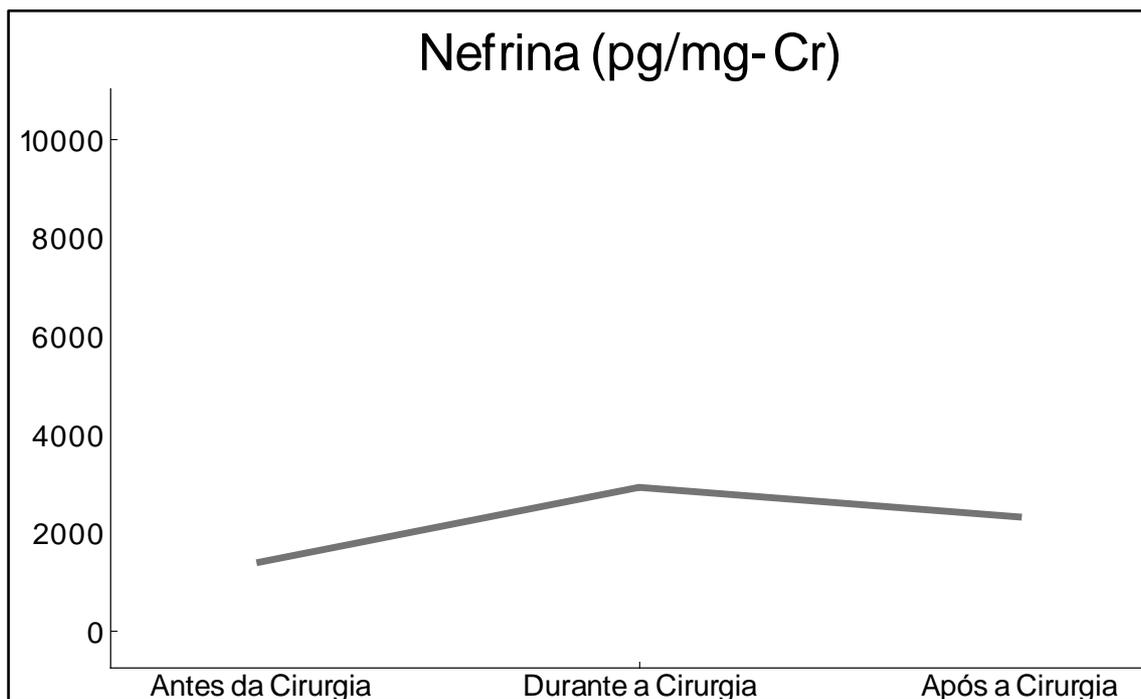
\*Foi utilizado o teste de Friedman para dados não normais.

A: Significância observada entre “Antes da cirurgia” vs. outros períodos.

B: Significância observada entre todos os períodos.

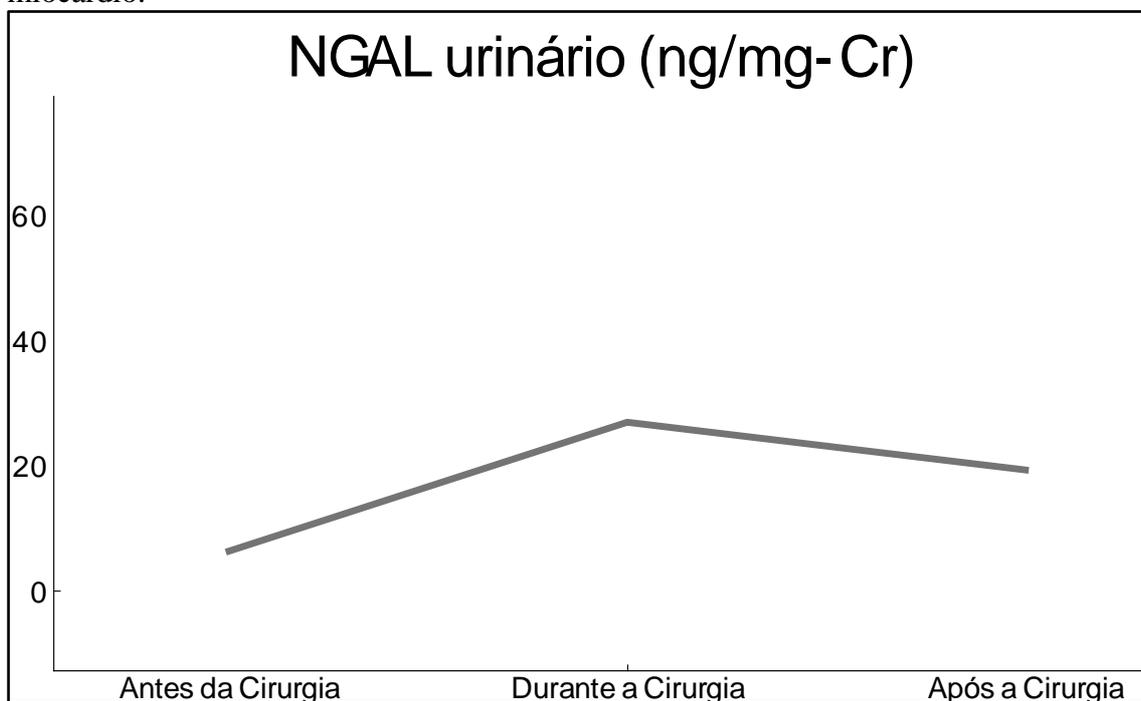
CEC: circulação extracorpórea.

**Figura 26.** Níveis de nefrina urinária no grupo de pacientes que tiveram circulação extracorpórea em diferentes períodos quanto a cirurgia de revascularização do miocárdio.



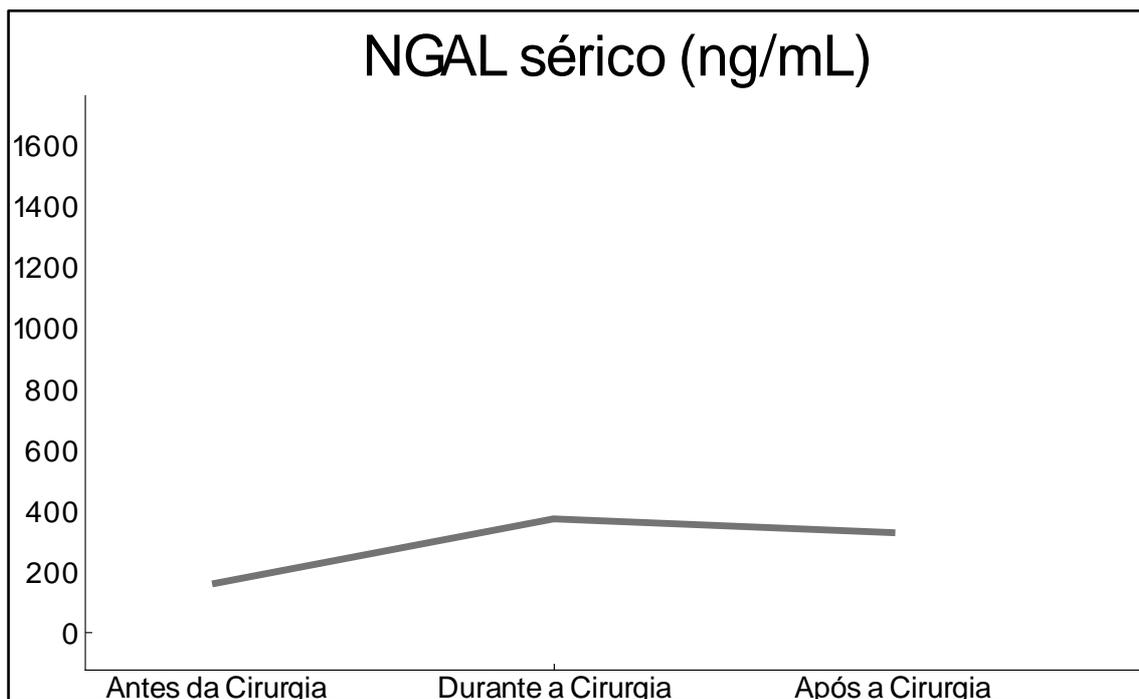
$p < 0,05$  entre “Antes da cirurgia” vs. outros períodos.

**Figura 27.** Níveis de NGAL urinária no grupo de pacientes que tiveram circulação extracorpórea em diferentes períodos quanto a cirurgia de revascularização do miocárdio.



$p < 0,05$  entre “Antes da cirurgia” vs. outros períodos.

**Figura 28.** Níveis de NGAL sérico no grupo de pacientes que tiveram circulação extracorpórea em diferentes períodos quanto a cirurgia de revascularização do miocárdio.



$p < 0,05$  entre todos os períodos.

#### ***4.4 Associação dos níveis de biomarcadores renais em diferentes períodos da cirurgia com a injúria renal***

Por fim, entre os biomarcadores estudados, o aumento dos níveis urinários de NGAL em pacientes com CEC durante a cirurgia (Figura 28) foi correlacionado com a diminuição da taxa de filtração glomerular nas primeiras 48 horas após a cirurgia cardíaca ( $Nh\hat{o} = -0,838$ ,  $p = 0,009$ ). Além disso, os pacientes com CEC tiveram associação entre inflamação renal antes ( $r_{oo} = -0,766$ ,  $p = 0,027$ ) e após a cirurgia ( $nh\hat{o} = -0,793$ ,  $p = 0,033$ ), de acordo com os níveis de MCP-1 urinário (Figura 29 e 30), com diminuição da TFG nas primeiras 48 horas. Não foi observada correlação significativa no grupo sem CEC (Tabelas 10, 11 e 12).

**Tabela 11.** Correlação entre os níveis de biomarcadores renais quantificados antes da cirurgia, no grupo total e nos grupos com ou sem circulação extracorpórea, com a variação da taxa de filtração glomerular 48 horas após a cirurgia.

<b>Grupo total (n=22)</b>	<b>CEC (n=9)</b>	<b>Sem CEC (n=13)</b>
<b>Varição da TFGe nas primeiras 48 horas</b>	<b>Varição da TFGe nas primeiras 48 horas</b>	<b>Varição da TFGe nas primeiras 48 horas</b>

	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
<b>Antes da cirurgia</b>						
uNefrina (pg/mg-Cr)	0,081	0,75	0,383	0,349	0,013	0,973
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	-0,384	0,116	-0,766	<b>0,027</b>	-0,213	0,555
uKIM-1 (pg/mg-Cr)	0,285	0,284	0,257	0,089	0,221	0,567
uNGAL (ng/mg-Cr)	-0,014	0,957	0,192	0,649	-0,419	0,228
sNGAL (ng/mL)	0,156	0,28	0,24	0,568	0,138	0,4

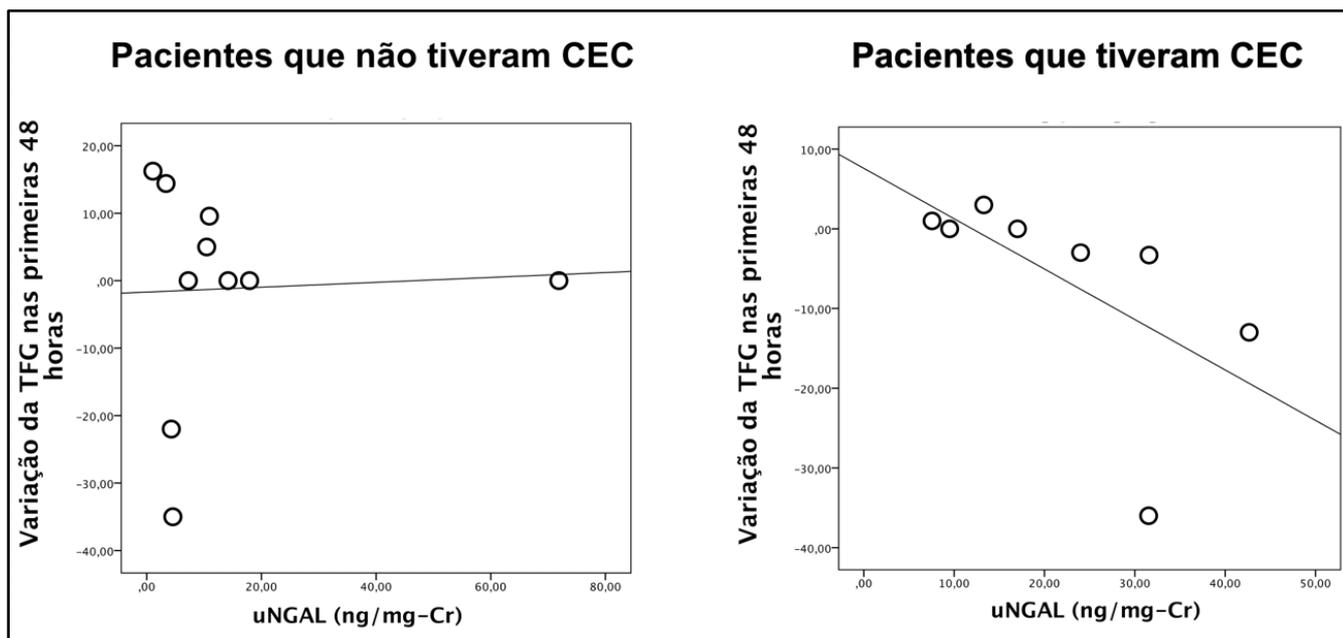
**Tabela 12.** Correlação entre os níveis de biomarcadores renais quantificados durante a cirurgia, no grupo total e nos grupos com ou sem circulação extracorpórea, com a variação da taxa de filtração glomerular 48 horas após a cirurgia.

	<b>Grupo total (n=22)</b>		<b>CEC (n=9)</b>		<b>Sem CEC (n=13)</b>	
	<b>Variação da TFGe nas primeiras 48 horas</b>		<b>Variação da TFGe nas primeiras 48 horas</b>		<b>Variação da TFGe nas primeiras 48 horas</b>	
	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
<b>Durante a cirurgia</b>						
uNefrina (pg/mg-Cr)	-0,099	0,717	-0,342	0,452	0,305	0,425
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	-0,143	0,596	-0,541	0,21	0	1
uKIM-1 (pg/mg-Cr)	0,134	0,633	0,631	0,129	0,036	0,933
uNGAL (ng/mg-Cr)	-0,419	0,083	-0,838	<b>0,009</b>	-0,281	0,431
sNGAL (ng/mL)	0,091	0,718	-0,299	0,471	0,425	0,221

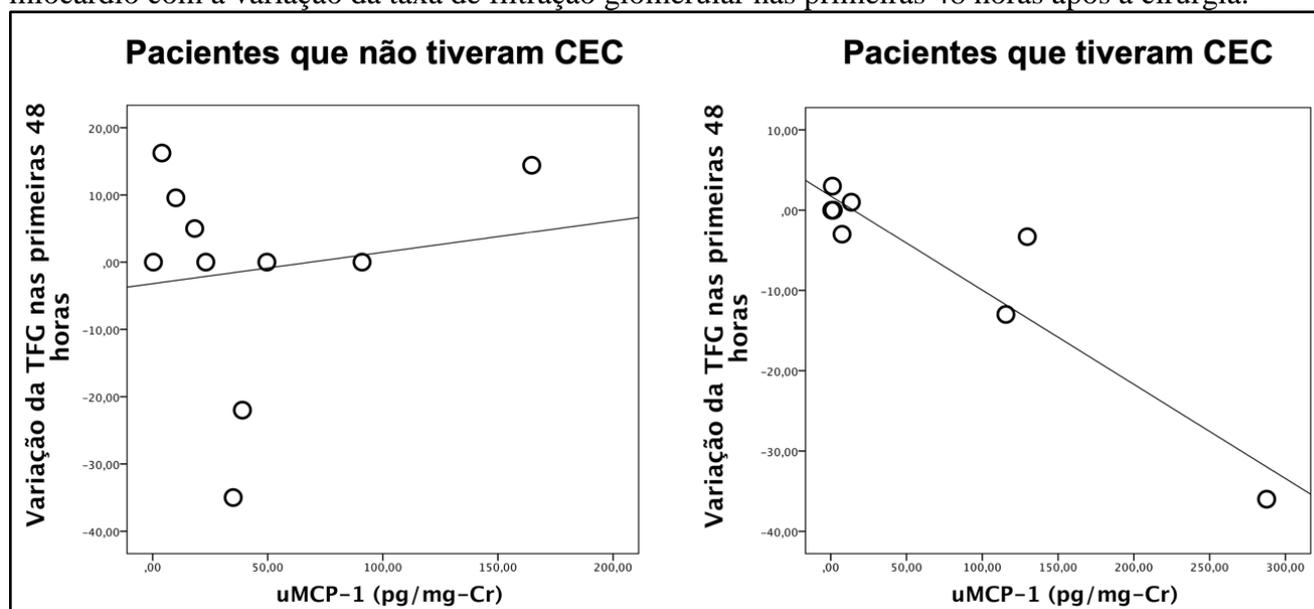
**Tabela 13.** Correlação entre os níveis de biomarcadores renais quantificados na admissão da UTI, logo após a cirurgia, no grupo total e nos grupos com ou sem circulação extracorpórea, com a variação da taxa de filtração glomerular 48 horas após a cirurgia.

	<b>Grupo total (n=22)</b>		<b>CEC (n=9)</b>		<b>Sem CEC (n=13)</b>	
	<b>Variação da TFGe nas primeiras 48 horas</b>		<b>Variação da TFGe nas primeiras 48 horas</b>		<b>Variação da TFGe nas primeiras 48 horas</b>	
	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
<b>Admissão na UTI após a cirurgia</b>						
uNefrina (pg/mg-Cr)	0,133	0,624	0,198	0,67	0,409	0,274
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	-0,515	<b>0,05</b>	-0,793	<b>0,033</b>	-0,533	0,174
uKIM-1 (pg/mg-Cr)	0,139	0,608	0,396	0,379	0,102	0,794
uNGAL (ng/mg-Cr)	-0,343	0,164	-0,299	0,471	-0,394	0,26
sNGAL (ng/mL)	0,206	0,412	0,132	0,756	0,413	0,236

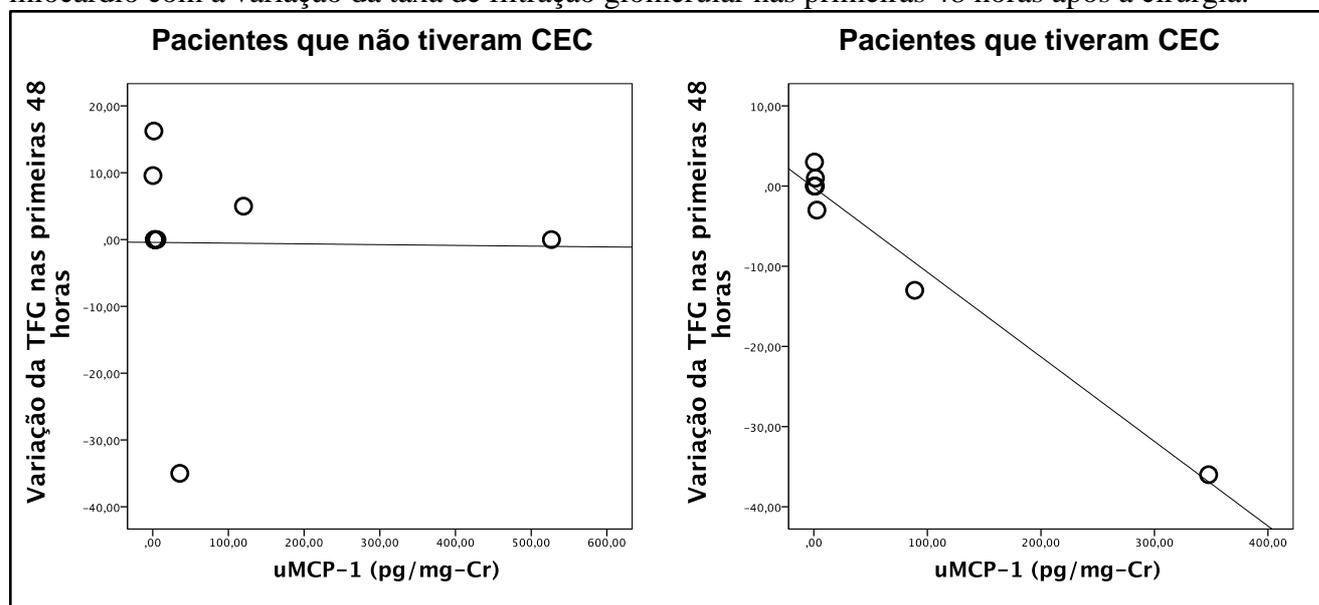
**Figura 29.** Correlação entre os níveis de NGAL urinário durante a cirurgia e revascularização do miocárdio com a variação da taxa de filtração glomerular nas primeiras 48 horas após a cirurgia.



**Figura 30.** Correlação entre os níveis de MCP-1 urinário antes da cirurgia e a variação da taxa de filtração glomerular nas primeiras 48 horas após a cirurgia.



**Figura 31.** Correlação entre os níveis de MCP-1 urinário após da cirurgia revascularização do miocárdio com a variação da taxa de filtração glomerular nas primeiras 48 horas após a cirurgia.



## **5. DISCUSSÃO**

### **5 DISCUSSÃO**

Este foi um dos primeiros estudos que pesquisou o papel de novos biomarcadores renais em pacientes submetidos a CRM e o primeiro a investigar o marcador Nefrina no mecanismo de alteração da função renal.

O aumento dos níveis de NGAL e Nefrina urinária associaram-se ao período transoperatório dos pacientes submetidos a CRM com uso de circulação extracorpórea, assim como associação com alteração da taxa de filtração glomerular após 48 horas do término da cirurgia com CEC. Já os níveis de MCP-1 urinário pré e pós-operatórios se relacionaram com alteração da taxa de filtração glomerular após 48 horas do término da cirurgia com CEC, esboçando importante papel deste, como preditor de injúria renal aguda pós-cirurgia cardíaca nesse grupo de pacientes.

Nesse estudo, houve 22 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio, dos quais, pouco menos da metade utilizaram suporte de circulação extracorpórea durante a cirurgia, a população do estudo foi distribuída em dois grupos de acordo com o uso da CEC, nos quais 59,10% (13 pacientes) foram submetidos a CRM sem CEC e os demais com CEC, 40,9% (9 pacientes). Não houve diferença significativa entre os grupos no que se refere às características clínicas dos pacientes, inclusive Syntax score e taxa de filtração glomerular.

Contudo, vale ressaltar que, no presente estudo, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e o STS-score tiveram diferença significativa entre os grupos com e sem CEC. São dados de significativa relevância posto que, ao lado da função renal, são fatores independentes definidores de prognóstico e sobrevida (GARATTI et al., 2018; HEAD et al., 2018; MAO et al., 2013). Ambos são marcadores de maior gravidade para o grupo de pacientes submetidos a CRM com CEC.

Discutindo a indicação de uso da CEC entre os pacientes do estudo, é possível ter sido devido a maior gravidade dos doentes refletida nos dados significativos (FEVE e STS-Score), porém não relacionado a maior complexidade e progressão da doença coronariana, já que o Syntax score não apresentou diferença significativa entre os grupos, a despeito da complexidade elevada indicada nos resultados.

A indicação da utilização da CEC na revascularização do miocárdio pode ser feita por vários motivos, mas em especial: Ou por condição clínica desfavorável do caso, ou escolha técnica do cirurgião. É um recurso de assistência circulatória, por vezes, necessário, em especial em casos de maior gravidade, mas que efeitos colaterais ao paciente que podem ser deletérios.

A circulação extracorpórea, per si, já se caracteriza como fator de risco para lesão renal aguda (HAASE et al., 2012). Na CEC, as bombas de propulsão alteram a função plaquetária, a função renal e os resultados neurológicos em casos mais longos (WHEELDON; BETHUNE; GILL, 1990).

Há uma revisão sistemática na qual comparou-se cirurgia de revascularização do miocárdio com e sem CEC, na qual concluiu-se que a cirurgia sem CEC pode estar associada à redução do risco de IRA (RR 0,87, IC 95% 0,77–0,98) (CHEUNG PASITPORN et al., 2015). Apesar disso, no estudo ROOBY com 2.203 pacientes, não demonstrou benefício de sobrevida ou efeito renoprotetor dos pacientes

submetidos à revascularização sem CEC em comparação aos pacientes que utilizaram a circulação (SHROYER et al., 2017).

No estudo Coronary, comparou-se CRM sem CEC com CRM com CEC em 4.752 pacientes de 19 países (LAMY et al., 2012). Não foi encontrada diferença significativa na taxa de nova insuficiência renal com necessidade de diálise em 30 dias, contudo é importante lembrar que o conceito de injúria renal aguda passa por um espectro de graus de intensidade e repercussão funcional em que o estágio mais grave é quando lance-se mão da terapia de substituição renal com hemodiálise, porém os demais graus menos graves também estão sujeitos a repercussões a longo prazo de morbimortalidade mesmo sem ter tido um agravo tão extremo, inclusive nesse estudo o autor classifica como desfecho secundário em que houve redução a IRA (LAMY et al., 2012).

Ainda no mesmo estudo, o tempo de internação em terapia intensiva foi diminuído no grupo sem CEC, o que não foi visto no presente estudo, porém esse tempo por vezes depende de rotinas do centro de terapia intensiva alheias a recuperação do doente (LAMY et al., 2012).

Em situações extremas, onde há uso de CEC por tempo prolongado, pode haver vasoplegia importante. A vasoplegia é caracterizada por vasodilatação grave, resistente a vasopressores, devido à ativação da óxido nítrico sintase, canais de potássio sensíveis ao ATP do músculo liso vascular e deficiência relativa de vasopressina (GOURLAY et al., 2003).

Na presente pesquisa, além de a análise comparativa do uso da CEC, a manipulação da aorta ascendente foi documentada. O grau de manipulação da Aorta foi de grau mínimo com cirurgias anaórticas nas quais não houve nenhuma intervenção na aorta ascendente, passando por cirurgias com anastomoses próximas com canulação sem parar o coração e sem clampeamento de aorta, depois os casos os quais houve cardioplegia com clampeamento e canulação da aorta até o grau de máximo de intervenção com clampeamento intermitente, associado a canulação da aorta e confecção de anastomoses próximas.

No estudo, os pacientes que apresentaram maior manipulação de aorta, foram os submetidos a CEC. A cirurgia com CEC apresenta maior nível de intervenção, não somente pelo funcionamento do sistema de CEC, mas pela sua instalação. Para esta, é necessário o manuseio da aorta ascendente (MAA) que pode se apresentar hostil e

contribuir para repercussões locais e sistêmicas deletérias ao paciente(LOBO FILHO et al., 2016).

O clampeamento da aorta ascendente durante a CEC é necessário para a cardioplegia e estabelecimento da circulação em paralelo, porém no momento da retirada do clampe pode haver liberação de êmbolos e fragmentos provenientes de tecido doente aterosclerótico para territórios como a circulação cerebral e renal levando desde acidentes vasculares tromboembólicos, além do estado de hipoperfusão renal e repercussões indiretas já relatadas levando a contribuição da perda de função renal e LRA(FILHO et al., 2016).

Quanto maior a manipulação da aorta ascendente, com clampeamento (intermitente ou contínuo), confecção de anastomoses proximais; instilação de solução cardioplégica, canulação da aorta, maior será o risco que estão submetidos os tecido a jusante do clampeamento após a liberação da circulação sistêmica(BARBUT et al., 1994; DIETL et al., 1995; KOWALEWSKI et al., 2016).

Quanto ao número de enxertos, dois terços dos pacientes submetidos a CRM com CEC, a maioria (66%) recebeu 3 ou mais enxertos, já no grupo sem CEC, a maior parte dos pacientes receberam 2 ou menos enxertos (85%), o que corroboram a literatura. Nos Coronary trial e Rooby trial, os pacientes submetidos à cirurgia sem CEC, foram também observados que menos enxertos foram realizados por procedimento. (LAMY et al., 2012; SHROYER et al., 2017).

No presente estudo, os pacientes submetidos à CRM com CEC apresentaram níveis séricos e urinários de NGAL aumentados em comparação aos sem CEC no período transoperatório. Além disso, os níveis de NGAL urinário, no período intraoperatório, foram associados a maior redução da TFGe de pacientes que usaram CEC, 48 horas após o término da cirurgia, comportando-se como preditor de injúria renal aguda. A NGAL é tipicamente uma proteína secretora de baixo peso molecular originalmente identificada em neutrófilos e posteriormente encontrada em outros órgãos, incluindo rins(CEZAR et al., 2020; RONCO et al., 2014).Estudos identificaram NGAL como um dos genes mais surpreendentemente regulados (e proteínas superexpressas no rim após isquemia) (GALIC' et al., 2022). Os primeiros estudos com NGAL como biomarcador precoce de IRA usando amostras biológicas foram realizados no contexto de cirurgia cardíaca (MISHRA et al., 2005), e em seguida, vários estudos foram realizados para investigar o desempenho diagnóstico da NGAL urinária e sérica para IRA, inclusive foi proposto um escore de NGAL associado à cirurgia cardíaca e

também o algoritmo de decisão baseado em pontuação para modificações na cirurgia, inclusive considerando o reagendamento da cirurgia (DE GEUS et al., 2016).

Em uma metanálise com 16 estudos selecionados avaliando a utilidade da NGAL para o diagnóstico de IRA após cirurgia cardíaca com necessidade de circulação extracorpórea, o valor diagnóstico da NGAL plasmática foi inconclusivo e necessita de mais investigação (SHARROD-COLE et al., 2022). O desempenho diagnóstico de NGAL tomado 4-8 h após a interrupção da CEC em pacientes de cirurgia cardíaca foi superior ao NGAL tomado em < 4 h ou 24 h para o início da IRA. No entanto, apesar de haver um papel potencial para a utilidade diagnóstica da NGAL neste cenário clínico, houve um pequeno número de estudos, com heterogeneidade substancial e conclusões confiáveis são fracas (SHARROD-COLE et al., 2022).

Existem poucos estudos com CRM e novos biomarcadores, a maioria são estudos que usam cirurgias cardíacas diversas no mesmo grupo: valvares, revascularizações e de grandes vasos, tornando muito heterogêneas as amostras, por conseguinte com resultados muito dispersos. KAR S e colaboradores recentemente estudaram CRM com biomarcadores em 42 pacientes com auxílio de CEC, e demonstraram aumento significativo de NGAL 6 horas após o fim da revascularização, o que se associou significativamente com o diagnóstico de IRA às 48 horas após o procedimento, corroborando nossos dados. No estudo presente, tivemos correlação positiva mais precoce (no período transoperatório) que o encontrado na literatura (KAR et al., 2021).

Assim, o presente estudo foi relevante para distinguir o envolvimento de NGAL em uma cirurgia cardíaca específica, a CRM, na qual há necessidade de CEC e pode ser comparada diretamente com a mesma cirurgia, porém sem CEC, em procedimento de controle negativo, e comprovou-se que alterações nos níveis de NGAL, tanto na urina quanto plasmático, estão associadas ao uso da CEC.

No presente estudo, foi evidenciado pela primeira vez níveis elevados de Nefrina em CRM, e significativamente maior no grupo sob assistência circulatória no período transoperatório que se manteve no pós-operatório. A Nefrina é a primeira proteína globulina transmembrana localizada no diafragma da fenda de filtração, que desempenha um papel fundamental na permeabilidade seletiva da barreira de filtração glomerular relacionada às células envolvidas nesse processo, os podócitos, com os quais evita-se a ligação proteica (AKANKWASA et al., 2018). Consequentemente, pode servir como um marcador precoce de lesão podocitária.

Estudos experimentais mostraram que as alterações da expressão de Nefrina estavam associadas à hipertensão e à resposta ao tratamento anti-hipertensivo (DAVIS et al., 2003). Nas células, a expressão regulada negativamente da Nefrina tem sido relatada como uma lesão de podócitos e causas de ruptura dos processos do “pé” e do diafragma em fenda na membrana (ERICHSEN et al., 2022). Como consequência, a nefrinúria foi associada ao descolamento de podócitos levando a podocitopenia e depois glomeruloesclerose (TRIMARCHI, 2020).

Em outro estudo com pacientes diabéticos divididos de acordo com os níveis de albuminúria, os níveis de nefrina urinária foram correlacionados negativamente com a TFG, indicando que a nefrinúria é um marcador de disfunção renal (KOSTOVSKA et al., 2019). No mesmo estudo, foi sugerido que a nefrinúria pode ser útil como biomarcador precoce da DRC do que a albuminúria.

Até o momento, não há estudos avaliando os níveis de Nefrina no contexto da cirurgia cardíaca humana. Em um estudo com modelo experimental de lesão renal aguda de isquemia-reperfusão, a lesão de podócitos foi um alvo importante. Neste estudo, a lesão de isquemia-reperfusão de 30 min foi relacionada à diminuição da expressão da nefrina nos podócitos, aumento da proteinúria, declínio da função renal e aumento dos marcadores de fibrose, que contribuem para a disfunção permanente das células renais (CHEN et al., 2019).

No presente estudo, os níveis elevados de nefrina podem refletir a lesão podocitária não apenas na cirurgia cardíaca, mas especificamente na CRM, durante o procedimento com CEC, e esses níveis devem ser monitorados para investigar outras complicações renais relacionadas aos mecanismos de fibrose, como em doença renal crônica (DRC), na qual se distingue como importante biomarcador.

No presente estudo, níveis de MCP-1 urinário se correlacionaram com alteração da taxa de filtração glomerular nos grupos pré-operatório e pós-operatório na admissão à UTI após cirurgia cardíaca, o que não ocorreu no transoperatório. MCP-1 é um biomarcador de DRC bem reconhecido e tem sido associado a mecanismos de fibrose (HALLER et al., 2016; NTRINIAS et al., 2019).

Além disso, a MCP-1 parece contribuir para a inflamação renal e alterações na expressão da Nefrina, levando à lesão de podócitos e manifestações clínicas, como proteinúria, albuminúria e diminuição da TFG (FUFAA et al., 2015; TARABRA et al., 2009), o que corrobora os achados do estudo.

Em outro estudo, HAN e colaboradores constataram que podócitos e células tubulares produzem MCP-1 em resposta a altos níveis de glicose e produtos finais de glicosilação avançada (HAN et al., 2004). Tal fato, indiretamente, reforça a correlação positiva do aumento de Nefrina no grupo de cirurgia com CEC, no qual também se constatou diminuição da TFG relacionada ao MCP-1.

A ausência de correlação dos níveis desse biomarcador no período transoperatório pode estar relacionada com a dinâmica de fluidos que acontece durante a cirurgia com CEC. Como discutido anteriormente, há importante hemodiluição durante o uso da CEC, esta pode ser responsável por decair a concentração plasmática de biomarcador durante a cirurgia e este só se expressar mais positivamente após o procedimento, quando há novo balanceamento de líquidos com hemofiltração. Ao final da CEC, ocorre o processo de ultrafiltração ou hemoconcentração, e com este, novamente, pode haver alteração significativa nos níveis de biomarcadores renais a depender do tamanho das moléculas envolvidas e do diâmetro dos poros presentes nos filtros dos hemoconcentradores, (POND, 1991). O diâmetro médio dos poros das membranas capilares, oscila entre 10 e 35 Angstroms. Esses poros permitem a passagem da água e outras substâncias com peso molecular inferior a 20.000 Daltons. MCP1 é uma citocina quimiotática de baixo peso molecular (8 a 10 kDa) que está envolvida no recrutamento de monócitos para o local de inflamação (CHARO; TAUBMAN, 2004; SALLUSTO; MACKAY; LANZAVECCHIA, 2000; WEBER; SCHOBER; ZERNECKE, 2004). Deste modo, pode-se sugerir que há filtração das moléculas de MCP-1 durante esse processo alterando a concentração nos dados momentos da cirurgia.

No presente estudo, não se pode deixar de observar a ausência de correlação de KIM-1 com o contexto cirúrgico no estudo. É bem estabelecida a manifestação e maior expressão desse biomarcador na vigência de injúria renal bem estabelecida e, diferentemente de outros como NGAL, não se expressa em tecidos de outra natureza que não o tecido renal. Logo, diante do resultado negativo, pode-se levantar hipóteses dessa não correlação, como: limitação de pequena população do estudo frustrou poder estatístico de um dado. Outra explicação poderia ser a hemodiluição durante o procedimento pode ter levado a redução relativa do biomarcador na urina.

Assim, sugerimos que a lesão multifatorial (hiperfusão induzida; inflamatório-induzida; isquemia-reperfusão-induzida) relacionada a CRM com CEC pode

induzir alteração da função renal por lesão podocitária e mecanismos inflamatórios que persistem após a cirurgia e contribuem para levar a injúria renal e diminuição da TFG nas primeiras 48 horas.

No presente estudo, demonstrou-se que a CEC utilizada durante (CRM) cirurgia de revascularização do miocárdio foi associada ao aumento da expressão de biomarcadores diretamente relacionados a danos na estrutura glomerular e tubular do néfron. Os biomarcadores urinários foram úteis para mostrar que não somente o uso de CEC na revascularização estava associado a maior suscetibilidade para o desenvolvimento de doença renal, como sugerem o mecanismo de lesão à medida que se relacionam com componente renal-específico, apontando assim o alvo da injúria renal.

Este presente estudo teve limitações. Nosso estudo foi unicêntrico e apresentou um tamanho amostral pequeno, o que comprometeu a análise de regressão dos confundidores e caracterização de uma associação independente dos biomarcadores com déficit de taxa de filtração glomerular. Além disso, outros biomarcadores urinários, como proteinúria e albuminúria, não foram avaliados, o que pode auxiliar na avaliação das alterações da estrutura glomerular.

Dessa forma, os biomarcadores urinários podem ser úteis para mostrar que o uso de CEC na cirurgia de revascularização do miocárdio está associado a maior suscetibilidade para o desenvolvimento de doença renal em comparação com a cirurgia sem CEC. Por fim, a inflamação renal detectada pelo MCP-1 parece aumentar a suscetibilidade a progressão de doença renal, e esses pacientes devem ser monitorados no pós-operatório para evitar complicações renais futuras.

## **6. CONCLUSÕES**

### **6 CONCLUSÕES**

- Pacientes submetidos a CRM com CEC apresentaram perfil clínico mais grave mensurados tanto na FEVE, quanto no STS-score;
- A manipulação da Aorta ascendente foi maior nos pacientes submetidos a CRM com CEC
- Pacientes submetidos a CRM com CEC apresentaram níveis de novos biomarcadores renais (sNGAL, uNGAL e uNefrina) aumentados no período transoperatório
- Pacientes submetidos a CRM com CEC apresentaram níveis de NGAL urinário transoperatório aumentados e se correlacionaram com maior queda na taxa de filtração glomerular no período de 48 horas após o procedimento
- Nos pacientes submetidos a CRM com CEC, os níveis de MCP-1 urinário pré e pós-operatório se correlacionaram com maior queda na taxa de filtração glomerular no período de 48 horas após o procedimento
- Os níveis de KIM-1 não se correlacionaram às alterações de função renal

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKANKWASA, G. et al. Urine markers of podocyte dysfunction: a review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases. **Biomarkers in Medicine**, v. 12, n. 8, p. 927–935, ago. 2018.

AMANN, B.; TINZMANN, R.; ANGELKORT, B. ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1. **Diabetes care**, v. 26, n. 8, p. 2421–5, ago. 2003.

BARBUT, D. et al. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. **Stroke**, v. 25, n. 12, 1994.

BOLDT, J. et al. Influence of volume therapy with a modern hydroxyethylstarch preparation on kidney function in cardiac surgery patients with compromised renal function: A comparison with human albumin. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 12, 2007.

BOLDT, J. **Modern rapidly degradable hydroxyethyl starches: Current concepts** *Anesthesia and Analgesia*, 2009.

BONVENTRE, J. V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a specific and sensitive biomarker of kidney injury. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum**, v. 241, p. 78–83, 2008.

BORING, L. et al. Impaired monocyte migration and reduced type 1 (Th1) cytokine responses in C-C chemokine receptor 2 knockout mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 10, 1997.

BOSCH, J. P. **Renal reserve: A functional view of glomerular filtration rate** *Seminars in Nephrology*, 1995.

BOSTOM, A. G.; KRONENBERG, F.; RITZ, E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 8, 2002.

BOVE, T. et al. Acute renal failure and cardiac surgery. **HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia**, v. 1, n. 3, p. 13–21, 2009.

BRAIMBRIDGE, M. V. Equipment for inducing cold cardioplegic arrest. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 77, n. 2, 1979.

BRETSCHNEIDER, H. J. Myocardial protection. **Thoracic and Cardiovascular Surgeon**, v. 28, n. 5, 1980.

BUCKBERG, G. D. A proposed “solution” to the cardioplegic controversy. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 77, n. 6, 1979.

BULL, B. S. et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 69, n. 5, 1975.

BUONAFINE, M.; MARTINEZ-MARTINEZ, E.; JAISSE, F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. **Clinical Science**, v. 132, n. 9, p. 909–923, 16 maio 2018.

CALNE, R. Y. Manual on artificial organs. Volume II: The oxygenator. Yukihiro Nose. 285 × 225 mm. Pp. 350 + xv. Illustrated. 1973. London: Henry Kimpton. £17.70. **British Journal of Surgery**, v. 61, n. 11, 2005.

CEZAR, L. C. et al. Intraoperative systemic biomarkers predict post-liver transplantation acute kidney injury. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. Publish Ah, 2020.

CHARO, I. F.; TAUBMAN, M. B. **Chemokines in the pathogenesis of vascular disease** **Circulation Research**, 2004.

CHEN, Y. et al. The role of podocyte damage in the etiology of ischemia-reperfusion acute kidney injury and post-injury fibrosis. **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 106, 28 dez. 2019.

CHEUNG PASITPORN, W. et al. **Comparison of renal outcomes in off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials** **Nephrology**, 2015.

COCA, S. G. et al. Urinary biomarkers of AKI and mortality 3 years after cardiac surgery. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, n. 5, 2014.

CORESH, J. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 1, 2005.

CUSHING, S. D. et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte

chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 87, n. 13, 1990.

DAMMAN, K. et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 10, n. 10, 2008.

DAVIS, B. J. et al. Disparate effects of angiotensin II antagonists and calcium channel blockers on albuminuria in experimental diabetes and hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 21, n. 1, p. 209–216, jan. 2003.

DE GEUS, H. R. H. et al. The cardiac surgery–associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (CSA-NGAL) score: A potential tool to monitor acute tubular damage. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 151, n. 6, p. 1476–1481, jun. 2016.

DEFILIPPI, C. R. et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 304, n. 22, 2010.

DEVARAJAN, P. **Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury** *Nephrology*, 2010.

DIETL, C. A. et al. Myocardial revascularization using the “no-touch” technique, with mild systemic hypothermia, in patients with a calcified ascending aorta. **Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 36, n. 1, 1995.

DIMELING, G. et al. CABG: When, why, and how? **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 88, n. 5, p. 295–303, maio 2021.

ELNER, S. G. et al. Monocyte chemotactic protein gene expression by cytokine-treated human retinal pigment epithelial cells. **Laboratory Investigation**, v. 64, n. 6, 1991.

ENDRE, Z. H.; PICKERING, J. W.; WALKER, R. J. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). **American journal of physiology. Renal physiology**, v. 301, n. 4, p. F697-707,

1 out. 2011.

ERICHSEN, L. et al. Activation of the Renin–Angiotensin System Disrupts the Cytoskeletal Architecture of Human Urine-Derived Podocytes. **Cells**, v. 11, n. 7, p. 1095, 24 mar. 2022.

ERNEST, D.; BELZBERG, A. S.; DODEK, P. M. Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in cardiac surgical patients. **Critical Care Medicine**, v. 29, n. 12, 2001.

FAROOQ, V. et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. **The Lancet**, v. 381, n. 9867, p. 639–650, fev. 2013.

FAVALORO, R. G. Saphenous Vein Autograft Replacement of Severe Segmental Coronary Artery Occlusion. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 5, n. 4, p. 334–339, abr. 1968.

FEHRMAN-EKHOLM, I. et al. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: Results from a cross-sectional follow-up. **Transplantation**, v. 72, n. 3, 2001.

FILHO, H. G. L. et al. Intraoperative analysis of flow dynamics in arteriovenous composite Y grafts. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 31, n. 5, 2016.

FLOWER, D. R. The lipocalin protein family: structure and function. **The Biochemical journal**, v. 318 ( Pt 1, p. 1–14, 1996.

FUFAA, G. D. et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 and hepcidin and early diabetic nephropathy lesions in type 1 diabetes mellitus. **Nephrol Dial Transplant**, v. 30, p. 599–606, 2015.

GALBUT, D. L. et al. Bilateral internal thoracic artery grafting improves long-term survival in patients with reduced ejection fraction: A propensity-matched study with 30-year follow-up. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 143, n. 4, p. 844- 853.e4, abr. 2012.

GALIĆ, S. et al. Early biochemical markers in the assessment of acute kidney injury in children after cardiac surgery. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 26, n. 3, p. 583–593, 23 jun. 2022.

GALLAGHER, J. D. et al. Effects of colloid or crystalloid administration on pulmonary extravascular water in the postoperative period after coronary artery bypass grafting. **Anesthesia and Analgesia**, v. 64, n. 8, 1985.

GALLETTI, P. M.; MORA, C. T. Cardiopulmonary Bypass: The Historical Foundation, the Future Promise. In: **Cardiopulmonary Bypass**. New York, NY: Springer New York, 1995. p. 3–18.

GARATTI, A. et al. **CABG in patients with left ventricular dysfunction: indications, techniques and outcomes** **Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, 2018.

GOETZ, R. H. et al. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 41, p. 378–86, mar. 1961.

GOMES, O. .; CONCEIÇÃO, D. . **Circulação Extracorpórea - Histórico**. Segunda ed ed. Belo Horizonte: [s.n.].

GOURLAY, T. et al. **Inflammatory response of rat and human neutrophils exposed to Di-(2-ethyl-hexyl)-phthalate-plasticized polyvinyl chloride** **Artificial Organs**. **Anais...**2003

GURU, V.; FREMES, S. E.; TU, J. V. How many arterial grafts are enough? A population-based study of midterm outcomes. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 131, n. 5, p. 1021–1028, maio 2006.

HAASE-FIELITZ, A. et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery-A prospective cohort study. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 2, 2009.

HAASE, M. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute renal disease. **Current Opinion in Hematology**, v. 18, n. 1, 2011.

HAASE, M. et al. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 1, 2012.

HABIB, R. H. et al. Adverse effects of low hematocrit during, cardiopulmonary bypass in the adult: Should current practice be changed? **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 125, n. 6, 2003.

HABIB, R. H. et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: Implications on operative outcome. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 8, 2005.

HALLER, H. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 25, n. 1, p. 42–9, jan. 2016.

HAN, S. Y. et al. Effect of retinoic acid in experimental diabetic nephropathy. **Immunology and Cell Biology**, v. 82, n. 6, 2004.

HAN, W. K. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. **Kidney International**, v. 62, n. 1, p. 237–244, 2002.

HEAD, S. J. et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. **The Lancet**, v. 391, n. 10124, 2018.

HERRERA, J.; RODRIGUEZ-ITURBE, B. Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass. Evidence for a tubular functional reserve. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 13, n. 3, p. 623–629, 1 mar. 1998.

HO, J. et al. Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: A meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 66, n. 6, p. 993–1005, 2015.

HOBSON, C. E. et al. Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Long-Term Mortality After Cardiothoracic Surgery. **Circulation**, v. 119, n. 18, p. 2444–2453, 12 maio 2009.

- HOWELL, N. J. et al. Mild renal dysfunction predicts in-hospital mortality and post-discharge survival following cardiac surgery. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, v. 34, n. 2, 2008.
- HUDSON, C. et al. **Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery** *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2008.
- HUH, W. et al. Expression of nephrin in acquired human glomerular disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 17, n. 3, 2002.
- HUSAIN-SYED, F. et al. Advances in laboratory detection of acute kidney injury. **Practical Laboratory Medicine**, v. 31, p. e00283, ago. 2022.
- HYDE, J. A. J.; DELIUS, R. E. Physiology and pathophysiology of extracorporeal circulation. In: **Techniques in Extracorporeal Circulation, Fourth Edition**. [s.l.: s.n.].
- ICHIMURA, T. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 7, p. 4135–4142, 1998.
- ICHIMURA, T. et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. **American journal of physiology. Renal physiology**, v. 286, p. F552–F563, 2004.
- ICHIMURA, T. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. **Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 5, p. 1657–1668, 2008.
- JOHNSON, S. . **The History of Cardiac Surgery 1896-1955**. Baltimore: [s.n.].
- KAISER, G. C. et al. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). An observational study. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 89, n. 4, p. 513–24, abr. 1985.
- KANDASAMY, Y. et al. Nephrin – a biomarker of early glomerular injury. **Biomarker Research**, v. 2, n. 1, p. 21, 23 dez. 2014.
- KAO, M. P. C. et al. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical

sequelae and therapeutic options. **Journal of human hypertension**, v. 24, n. 1, p. 1–8, jan. 2010.

KAR, S. et al. Early Detection of Acute Kidney Injury by Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting with Cardiopulmonary Bypass. **Mymensingh medical journal : MMJ**, v. 30, n. 4, p. 1051–1059, out. 2021.

KARKOUTI, K. et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 129, n. 2, 2005.

KELLUM, J. A.; LAMEIRE, N.; KDIGO AKI GUIDELINE WORK GROUP. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). **Critical care (London, England)**, v. 17, n. 1, p. 204, 2013.

KESTILÄ, M. et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein - Nephrin - Is mutated in congenital nephrotic syndrome. **Molecular Cell**, v. 1, n. 4, 1998.

KIDHER, E. et al. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 9, n. 1, p. 89, 17 dez. 2014.

KIESER, T. M. et al. Outcomes Associated With Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting: The Importance of Age. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 92, n. 4, p. 1269–1276, out. 2011.

KIM, M. J.; TAM, F. W. K. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in renal disease. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 412, n. 23–24, p. 2022–30, 20 nov. 2011.

KOLESSOV, V. I. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 54, n. 4, p. 535–44, out. 1967.

KOSTOVSKA, I. et al. Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. **Journal of Medical Biochemistry**, 31

maio 2019.

KOWALEWSKI, M. et al. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 151, n. 1, 2016.

KUHN, L. A. Heart-lung bypass. Principles and techniques of extracorporeal circulation. **The American Journal of Cardiology**, v. 11, n. 6, 1963.

LAMY, A. et al. Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 16, 2012.

LAUER, A. et al. Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill patient. Clinical use and operational characteristics. **Annals of Internal Medicine**, v. 99, n. 4, 1983.

LAWTON, J. S. et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 145, n. 3, 18 jan. 2022.

LEIBIWITZ, J. O. **The History of Coronary Heart Disease**. Institute ed. United Kingdom: [s.n.].

LEONARD, E. J.; YOSHIMURA, T. **Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)** **Immunology Today**, 1990.

LEV-RAN, O. et al. Repeat Median Sternotomy After Prior Ante-Aortic Crossover Right Internal Thoracic Artery Grafting. **Journal of Cardiac Surgery**, v. 19, n. 2, p. 151–154, 16 mar. 2004.

LEVEY, A. S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Annals of internal medicine**, v. 130, n. 6, p. 461–70, 16 mar. 1999.

LEVITSKY, S.; FEINBERG, H. Myocardial Protection with Acellular Perfusates: State of the Art in 198. In: **Surgery fo the Complications of Myocardial Infarction**. New

York: [s.n.].

LICKER, M. et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. **Anesthesiology**, v. 84, n. 4, 1996.

LIMA, C.; MACEDO, E. Urinary biochemistry in the diagnosis of acute kidney injury. **Disease Markers**, v. 2018, 2018.

LUO, X. et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. **Critical Care**, v. 18, n. 4, 2014.

MAO, H. et al. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. **Cardiorenal Medicine**, v. 3, n. 3, p. 178–199, 2013.

MEADE, R. . **A History of Thoracic Surgery**. [s.l: s.n.].

MEHTA, R. L. Moderator's view: Patient-centered approaches for optimizing AKI management: the role of kidney biomarkers. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 32, n. 3, p. 419–422, 2017.

MENESES, G. C. et al. Urinary monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in leprosy patients: increased risk for kidney damage. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 451, 20 dez. 2014.

MISHRA, J. et al. Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. n. 8, p. 2534–2543, 2003.

MISHRA, J. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin ( NGAL ) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. **Lancet**, n. 365, p. 1231–1238, 2005.

MYERS, G. L. et al. **Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program** **Clinical Chemistry**, 2006.

MYERS, W. O. et al. Medical versus Early Surgical Therapy in Patients with Triple-Vessel Disease and Mild Angina Pectoris: A CASS Registry Study of Survival. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 44, n. 5, p. 471–486, nov. 1987.

- NABEL, E. G. The Development of Human Gene Therapy. **Nature Medicine**, v. 5, n. 7, p. 728–729, 1 jul. 1999.
- NEUMANN, F.-J. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. **European Heart Journal**, v. 40, n. 2, p. 87–165, 7 jan. 2019.
- NTRINIAS, T. et al. Biomarkers in Progressive Chronic Kidney Disease. Still a Long Way to Go. **Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki)**, v. 40, n. 3, p. 27–39, dez. 2019.
- O'NEAL, J. B.; SHAW, A. D.; BILLINGS, F. T. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 187, 4 dez. 2016.
- ORSZULAK, T. A. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Techniques of Ex-tracorporeal Circulation. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 71, n. 3, 1996.
- ORTEGA-LOUBON, C. et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. **Annals of Cardiac Anaesthesia**, v. 19, n. 4, p. 687, 2016.
- PARIKH, C. R. et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of aki after cardiac surgery. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, 2013.
- PARK, S.-J. et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. **The New England journal of medicine**, v. 364, n. 18, p. 1718–27, 5 maio 2011.
- PÄTÄRI, A. et al. Nephriuria in Diabetic Nephropathy of Type 1 Diabetes. **Diabetes**, v. 52, n. 12, 2003.
- PATEL, V. et al. Current Readings on Outcomes After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. **Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 31, n. 4, p. 726–733, 2019.
- POND, S. M. **Extracorporeal techniques in the treatment of poisoned patients** *Medical Journal of Australia*, 1991.

PRATES, P. R. Pequena história da cirurgia cardíaca: e tudo aconteceu diante de nossos olhos... **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 14, n. 3, p. 177–184, jul. 1999.

RANUCCI, M. **Perioperative renal failure: Hypoperfusion during cardiopulmonary bypass?** Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. **Anais...**2007

RONCO, C. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: Ready for routine clinical use? An international perspective. **Blood Purification**, v. 37, n. 4, p. 271–285, 2014.

RONCO, C.; KELLUM, J. A.; HAASE, M. Subclinical AKI is still AKI. **Critical Care**, v. 16, n. 3, 2012.

ROVIN, B. H.; YOSHIUMURA, T.; TAN, L. Cytokine-induced production of monocyte chemoattractant protein-1 by cultured human mesangial cells. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 148, n. 7, p. 2148–53, 1 abr. 1992.

SALLUSTO, F.; MACKAY, C. R.; LANZAVECCHIA, A. **The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses** *Annual Review of Immunology*, 2000.

SAMRA, M.; ABCAR, A. C. False estimates of elevated creatinine. **The Permanente journal**, v. 16, n. 2, 2012.

SCHMIDT-OTT, K. M. et al. **Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin** *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007.

SCHMIDT-OTT, K. M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury - Where do we stand today? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, n. 3, p. 762–764, 2011.

SCHRIER, R. W. et al. **Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy** *Journal of Clinical Investigation*, 2004.

SERTESER, M.; ALBERT, C. Novel biomarkers in the assessment of glomerular damage. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 55, 2017.

SHAO, X. et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: A meta-analysis. **PLoS ONE**, 2014.

SHARROD-COLE, H. et al. Utility of plasma NGAL for the diagnosis of AKI following cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 6436, 19 dez. 2022.

SHAW, A. Update on acute kidney injury after cardiac surgery. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 143, n. 3, 2012.

SHROYER, A. L. et al. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 7, 2017.

SONI, S. S. et al. NGAL: A biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. **International Urology and Nephrology**, v. 42, n. 1, p. 141–150, 2010.

STEVENS, L. M. et al. Influence of diabetes and bilateral internal thoracic artery grafts on long-term outcome for multivessel coronary artery bypass grafting☆. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 27, n. 2, p. 281–288, fev. 2005.

STOLF, N. A. G.; BRAILE, D. M. Euryclides de Jesus Zerbini. **REVISTA BRASILEIRA DE CIRURGIA CARDIOVASCULAR**, v. 27, n. 1, p. 137–147, 2012.

STONER, J. D. et al. O<sub>2</sub> delivery and redox state are determinants of compartment-specific reactive O<sub>2</sub> species in myocardial reperfusion. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 292, n. 1, 2007.

SUPAVEKIN, S. et al. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. **Kidney International**, v. 63, n. 5, 2003.

SUTTON, T. A.; FISHER, C. J.; MOLITORIS, B. A. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. **Kidney International**, v. 62, n. 5, 2002.

TAKAGI, K. et al. Impact of Residual Chronic Total Occlusion of Right Coronary Artery on the Long-term Outcome in Patients Treated for Unprotected Left Main Disease. **Circulation: Cardiovascular Interventions**, v. 6, n. 2, p. 154–160, abr. 2013.

- TAM, F. W. K. et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and connective tissue growth factor (CCN2) as prognostic markers for progression of diabetic nephropathy. **Cytokine**, v. 47, n. 1, 2009.
- TARABRA, E. et al. Effect of the Monocyte Chemoattractant Protein-1 / CC Chemokine Receptor 2 System on Nephryn Expression in. **Diabetes**, v. 58, n. September, p. 2109–2118, 2009.
- TRIMARCHI, H. Mechanisms of Podocyte Detachment, Podocyturia, and Risk of Progression of Glomerulopathies. **Kidney Diseases**, v. 6, n. 5, p. 324–329, 2020.
- TUFRO, A.; VERON, D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy. **Seminars in nephrology**, v. 32, n. 4, p. 385–93, jul. 2012.
- URBSCHAT, A.; OBERMÜLLER, N.; HAFERKAMP, A. Biomarkers of kidney injury. **Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals**, v. 16 Suppl 1, n. May, p. S22-30, 2011.
- VAIDYA, V. S. et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 290, n. 2, p. F517--F529, 2006.
- VAN BIESEN, W. et al. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: Implications for CKD management programmes. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 1, 2006.
- VAN TIMMEREN, M. M. et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 84, n. 12, 2007.
- VANMASSENHOVE, J. et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: An in-depth review of the literature. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 28, n. 2, p. 254–273, 2013.
- VERCAEMST, L. **Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm** **Journal of Extra-Corporeal Technology**, 2008.

VINEBERG, A.; MILLER, G. Internal mammary coronary anastomosis in the surgical treatment of coronary artery insufficiency. **Canadian Medical Association journal**, v. 64, n. 3, p. 204–10, mar. 1951.

WADA, T. et al. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. **Kidney international**, v. 58, n. 4, p. 1492–9, out. 2000.

WAIKAR, S. S.; SABBISSETTI, V. S.; BONVENTRE, J. V. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. **Kidney International**, v. 78, n. 5, p. 486–494, 2010.

WANG, S. X. et al. Patterns of nephrin and a new proteinuria-associated protein expression in human renal diseases. **Kidney International**, v. 61, n. 1, 2002.

WANNER, N. et al. Functional and Spatial Analysis of *C. elegans* SYG-1 and SYG-2, Orthologs of the Nephrin Cell Adhesion Module Directing Selective Synaptogenesis. **PLoS ONE**, v. 6, n. 8, p. e23598, 15 ago. 2011.

WEBER, C.; SCHOBBER, A.; ZERNECKE, A. **Key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2004.

WEI, C. et al. NF- $\kappa$ B mediated miR-21 regulation in cardiomyocytes apoptosis under oxidative stress. **Free Radical Research**, v. 48, n. 3, 2014.

WEISSE, A. B. Cardiac surgery: a century of progress. **Texas Heart Institute journal**, v. 38, n. 5, p. 486–90, 2011.

WHEELDON, D.; BETHUNE, DW; GILL, RD. Vortex pumping for routine cardiac surgery: A comparative study. **Perfusion**, v. 5, n. 2, 1990.

WU, I.; PARIKH, C. R. **Screening for kidney diseases: Older measures versus novel biomarkers** *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008.

YUEN, P. S. T. et al. Ischemic and nephrotoxic acute renal failure are distinguished by their broad transcriptomic responses. v. d, p. 375–386, 2006.

YUSUF, S.; ZUCKER, D.; CHALMERS, T. C. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 2 of 2. **The Online journal of current clinical trials**, v. Doc No 144, p. [3987 words; 31 paragraphs], 15 out. 1994.

ZHANG, P. L. et al. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. **Kidney international**, v. 73, n. 5, p. 608–14, 2008.

## **8. ANEXOS**

### **8 ANEXOS**

**Anexo 1- Parecer consubstanciado de aprovação do projeto de pesquisa**

UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DETECÇÃO PRECOCE DE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA PÓS-REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO COM USO DE BIOMARCADORES NO SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO

**Pesquisador:** Felipe Simão

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 19147219.6.0000.5045

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.592.596

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se da tese do doutorado de Antonio Felipe Leite Simão sendo orientado pelo Prof. Dr. José Glauco Lobo Filho. Cronograma: set/2019 a jan/2021; Orçamento: Total em R\$32.257,00 (financiamento próprio);

A doença cardiovascular, incluindo uma de suas principais formas de apresentação, a doença arterial coronária, permanece com uma das principais doenças do século 21 por sua morbidade e mortalidade. Com base na observação de estudos, estima-se a prevalência de angina em 12 a 14% dos homens, e em 10 a 12% das mulheres com idades entre 65 a 84 anos. A doença arterial coronariana (DAC) é a primeira causa de óbito nas sociedades modernas. Contudo, a população de pacientes que apresenta DAC vem aumentando progressivamente em todo o mundo, uma vez que eles vivem mais e são tratados adequadamente tratados em decorrência de quadros agudos, o que é verificado, no Brasil, pela tendência à redução de mortes por causa isquêmica do coração. O tratamento cirúrgico da cardiopatia isquêmica, através da cirurgia de revascularização miocárdica, tem-se mostrado efetivo no controle dos sintomas. Contudo, sabe-se que a lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum e grave após cirurgia cardíaca (LRA-ACC). De acordo com as definições atuais, LRA ocorre em até 40% de todos os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro, 1290  
**Bairro:** Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC**



Continuação do Parecer: 3.592.596

LRA requerendo terapia de substituição renal tem uma incidência de cerca de 3-6,5%. Embora creatinina sérica é conhecido por ser uma inadequada e marcador atrasado de alterações agudas na função renal, ele atualmente, ainda é aceito como "padrão ouro" para diagnosticar LRA devido à falta de outros biomarcadores confiáveis. Assim, sabe-se que existe uma clara necessidade de biomarcadores sensíveis e específicos permitindo a identificação precoce de pacientes com alto risco de LRA para iniciar intervenções preventivas ou terapêuticas. Esse estudo visa identificar possíveis associações entre lesão renal e técnica cirúrgica de revascularização do miocárdio com uso de novos biomarcadores, aplicar o escore de CSA-NGAL como ferramenta clínica para avaliar com maior precocidade a incidência e avaliar o impacto de um espectro da lesão renal aguda sobre a cirurgia de revascularização do miocárdio sob diversas técnicas

Tamanho da Amostra no Brasil: 50

**METODOLOGIA:**

Pós-operatório: Lactato durante as 1as 24h de pós-operatório imediato, duração da internação em UTI e hospitalar, mortalidade hospitalar, níveis biomarcadores séricos (NGAL, cistatina C, MCP-1 e VEGF e Syndecan-1), urinário (Kim-1) e biomarcadores inflamatórios (PCR, IFN- $\gamma$  e IL-6) em intervalos seriados, importante ressaltar que todas essas dosagens serão a partir de amostras que são rotineiramente coletadas para avaliação clínica dos pacientes, e não adicionaram nenhuma coleta a mais do que o procedimento padrão do curso normal do peri-operatório de uma cirurgia convencional.

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO GERAL**

- Avaliar a lesão renal aguda associada a cirurgia de revascularização do miocárdio

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Correlacionar as alterações da função renal relacionadas a cirurgia de revascularização do miocárdio com biomarcadores séricos
- Identificar alterações da função renal através de critérios RIFLE e AKIN e correlacionar com achado de biomarcadores clássicos e NGAL;
- Correlacionar a presença de LRA-ACC com tempo de internação em UTI, tempo de internação; mortalidade intra-hospitalar.
- Correlacionar o escore CSA-NGAL com disfunção renal pós-operatório de revascularização do

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-370

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8589

**Fax:** (85)99267-4630

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC**



Continuação do Parecer: 3.592.596

miocárdio e suas modalidades técnicas;

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS E DESCONFORTOS:** Os procedimentos utilizados (coleta de sangue e urina) para exame poderão trazer algum desconforto como dor no local da entrada da agulha para a coleta de sangue e sangramento na hora da coleta de sangue. O tipo de procedimento apresenta um risco mínimo, que será reduzido pelo funcionário do hospital que irá realizar a coleta, uma vez que o mesmo deverá ser um profissional experiente na área e irá minimizar ao máximo o risco destas complicações. Tais coletas já seriam feitas de rotina na programação do seu tratamento.

**BENEFÍCIOS:** Os benefícios esperados com o estudo são no sentido de detectar alguma doença nos rins, o que proporcionará um tratamento adequado para este problema mais rapidamente tanto para você quanto para demais pacientes beneficiados das conclusões deste estudo. Se você for diagnosticado com algum problema nos rins será submetido a tratamento especializado o mais brevemente possível neste hospital.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa interessante, factível de ser realizada

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

os seguintes termos foram apresentados

- informacoes basicas
- projeto
- curriculo
- fiel depositario
- carta de encaminhamento
- folha de rosto
- orçamento
- TCLE
- DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA DOS PESQUISADORES E DO USO DOS PRONTUARIOS
- CRONOGRAMA

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro,1290

**Bairro:** RodolfoTeófilo

**CEP:** 60.430-370

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8589

**Fax:** (85)99267-4630

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC**



Continuação do Parecer: 3.592.596

- TERMO DE CIENCIA DO LOCAL ONDE SERA REALIZADA A PESQUISA

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

pesquisa sem óbices éticos

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Pesquisa sem óbices éticos. O pesquisador deverá inserir o relatório ao término da presente pesquisa na plataforma Brasil, através de notificação. Além disso, recomenda-se envio deste relatório final para o e mail deste CEP: cephuwc@huwc.ufc.br

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1385323.pdf	09/08/2019 15:44:50		Aceito
Outros	CV_Jose_Glauco_Lobo_Filho.pdf	09/08/2019 15:43:49	Felipe Simão	Aceito
Outros	CV_Antonio_Felipe.pdf	09/08/2019 15:43:39	Felipe Simão	Aceito
Outros	Fiel_depositario_drantoniofelipe.pdf	09/08/2019 15:43:29	Felipe Simão	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_drfelipe.pdf	09/08/2019 15:36:21	Felipe Simão	Aceito
Outros	00_Carta_de_Encaminhamento_drfelipe.docx	09/08/2019 15:36:10	Felipe Simão	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Antonio_Felipe.pdf	12/07/2019 11:06:06	Felipe Simão	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	doutorado_projeto.doc	07/07/2019 11:36:58	Felipe Simão	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	07/07/2019 11:35:35	Felipe Simão	Aceito
Orçamento	orcamento_detalhado.docx	07/07/2019 11:34:14	Felipe Simão	Aceito
Declaração de	decla_concordanUsodeprotuarios.pdf	07/07/2019	Felipe Simão	Aceito

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-370

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8589

**Fax:** (85)99267-4630

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC



Continuação do Parecer: 3.592.596

Pesquisadores	decla_concordanUsodeprotuarios.pdf	11:21:32	Felipe Simão	Aceito
Declaração de Pesquisadores	decla_concord_pesquisa.pdf	07/07/2019 11:21:21	Felipe Simão	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_concord_centrocirurgico.pdf	07/07/2019 11:21:00	Felipe Simão	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declar_concordancia_uti.pdf	07/07/2019 11:20:48	Felipe Simão	Aceito
Cronograma	doutorado_cronograma.docx	07/07/2019 11:05:32	Felipe Simão	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 23 de Setembro de 2019

---

**Assinado por:**  
**Maria Helane Costa Gurgel**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Capitão Francisco Pedro, 1290  
**Bairro:** Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

**Anexo 2 – TCLE (Termo de consentimento livre e esclarecido)****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)****IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:**

Nome: \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_  
 Data de Nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo ( ) M ( ) F  
 Naturalidade: \_\_\_\_\_ Procedência \_\_\_\_\_  
 Endereço \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_  
 Profissão \_\_\_\_\_ Cor \_\_\_\_\_  
 Escolaridade \_\_\_\_\_

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: **Antônio Felipe Leite Simão**

Prezado(a) Colaborador(a),

**DADOS SOBRE A PESQUISA:**

Você está sendo convidado pelo Dr. Antônio Felipe Leite Simão como participante de uma pesquisa de um programa de doutorado intitulada “**DETECÇÃO PRECOCE DE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA PÓS-REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO – USO DE BIOMARCADORES E SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO**”.

Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

**1.PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA:** Ao participar desta pesquisa você irá realizar alguns exames laboratoriais, por meio da coleta de sangue e urina, para a pesquisa de alterações no funcionamento de seus rins. A coleta de sangue e urina será realizada pelos funcionários do laboratório do hospital no qual você é atendido, da mesma maneira em que são realizados seus exames de rotina.

Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado o(a) os(as) (ENTREVISTA, AVALIAÇÕES, EXAMES ETC.) sem nenhum prejuízo para você.

Serão avaliados os dados relativos à cirurgia de revascularização do miocárdio realizada em você e será acompanhado por 7 dias após a realização do procedimento.

**2.RISCOS E DESCONFORTOS:** Os procedimentos utilizados (coleta de sangue e urina) para exame poderão trazer algum desconforto como dor no local da entrada da agulha para a coleta de sangue e sangramento na hora da coleta de sangue. O tipo de procedimento apresenta um risco mínimo, que será reduzido pelo funcionário do hospital que irá realizar a coleta, uma vez que o mesmo deverá ser um profissional experiente na

área e irá minimizar ao máximo o risco destas complicações. Tais coletas já seriam feitos de rotina na programação do seu tratamento.

**3.BENEFÍCIOS:** Os benefícios esperados com o estudo são no sentido de detectar alguma doença nos rins, o que proporcionará um tratamento adequado para este problema mais rapidamente tanto para você quanto para demais pacientes beneficiados das conclusões deste estudo. Se você for diagnosticado com algum problema nos rins será submetido a tratamento especializado o mais brevemente possível neste hospital.

**4.FORMAS DE ASSISTÊNCIA:** Se você precisar de algum tratamento, orientação ou encaminhamento por se sentir prejudicado por causa da pesquisa, ou se o pesquisador descobrir que você tem alguma coisa que precise de tratamento, você será encaminhado(a) pelo Dr. Antônio Felipe Leite Simão (telefone: (85) 3101.4114) para o acompanhamento ambulatorial de cardiologia ao Hospital de Messejana

**5.CONFIDENCIALIDADE:** Todas as informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer ou que sejam conseguidas por exames serão utilizadas somente para esta pesquisa. Seus dados ficarão em segredo e o seu nome não aparecerá em lugar nenhum das fichas de avaliação nem quando os resultados forem apresentados.

**6.ESCLARECIMENTOS:** Se tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa e/ou dos métodos utilizados na mesma, pode procurar a qualquer momento o pesquisador responsável.

**7.RESSARCIMENTO DAS DESPESAS:** Caso o(a) Sr.(a) aceite participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira.

**8.CONCORDÂNCIA NA PARTICIPAÇÃO:** Se o(a) Sr.(a) estiver de acordo em participar deverá preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue, e receberá uma cópia deste Termo.

**RESUMO DO PROJETO:** A doença arterial coronariana (DAC) é a primeira causa de óbito nas sociedades modernas. Contudo, o universo de pacientes que apresenta DAC vem aumentando progressivamente em todo o mundo, uma vez que eles vivem mais em decorrência do tratamento dos quadros agudos, o que é verificado, no Brasil, pela tendência à redução de mortes por causa isquêmica do coração. (1) No nosso estado, a doença coronariana apresenta-se, sem dúvidas, como a primeira causa de óbito por morte natural. O tratamento cirúrgico da cardiopatia isquêmica, através da cirurgia de revascularização miocárdica, tem-se mostrado efetivo no controle dos sintomas (10,11). Contudo, sabe-se que a lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum e grave após cirurgia cardíaca (LRA-ACC). De acordo com as definições atuais, AKI ocorre em até 40% de todos os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca [1]. AKI requerendo terapia de substituição renal tem uma incidência de cerca de 3-6,5%. Embora creatinina sérica é conhecido por ser uma inadequada e marcador atrasado de alterações agudas na função renal, ele atualmente, ainda é aceito como "padrão ouro" para diagnosticar LRA devido à falta de outros biomarcadores confiáveis. Assim, sabe-se que existe uma clara necessidade de biomarcadores sensíveis e específicos permitindo a identificação precoce de pacientes com alto risco de AKI para iniciar intervenções preventivas ou terapêuticas

[5-7]. **Esse estudo visa aplicar o escore de CSA-NGAL como ferramenta clínica para avaliar com maior precisão a incidência e impacto de um espectro de lesão renal aguda associada a cirurgia cardíaca, nesse caso específico com a cirurgia de revascularização do miocárdio sob os mais diversos métodos de realização e identificar possíveis associações entre lesão renal e técnica cirúrgica de revascularização.**

Importante lembrar que este estudo é observacional e não tem nenhum mecanismo de teste de drogas, procedimentos ou cirurgias a acrescentar do que já foi submetido o paciente. O paciente não será submetido a nenhum tratamento arriscado devido a pesquisa em questão.

A qualquer momento, o participante poderá recusar a continuar participando da pesquisa e, também poderá retirar o seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo. Garantir que as informações conseguidas através da sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto aos responsáveis pela pesquisa, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

**Dados do pesquisador:**

Nome: Dr. Antônio Felipe Leite Simão

Av. Frei Cirilo, 3480 - Messejana, Fortaleza - CE, 60840-285 / Rua Prof. Costa Mendes, 1608 - Rodolfo Teófilo - CEP 60430-140

Instituição: Hospital do Coração Dr. Carlos Alberto Studart / UFC

Endereço: Av. Frei Cirilo, 3480 - Messejana, Fortaleza - CE, 60840-285

Telefones para contato: (85) 3366.8063 - Fax: (85) 3366.8064 Centro cirúrgico/HM:3101.4114

**ATENÇÃO:** Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a sua participação na pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC contato: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo fone: 3366-8344.

## CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

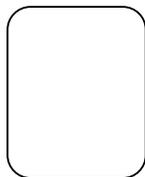
Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr.(a) \_\_\_\_\_, portador(a) da cédula de identidade \_\_\_\_\_, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Fortaleza-Ce., \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Ou Representante legal



Impressão dactiloscópica

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador