



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**CANDICE TORRES DE MELO BEZERRA CAVALCANTE**

***SYNDECAN-1*: PREDITOR DE LESÃO RENAL AGUDA GRAVE APÓS CIRURGIA  
CARDÍACA PEDIÁTRICA**

**FORTALEZA**  
**2016**

**CANDICE TORRES DE MELO BEZERRA CAVALCANTE**

***SYNDECAN-1*: PREDITOR DE LESÃO RENAL AGUDA GRAVE APÓS CIRURGIA  
CARDÍACA PEDIÁTRICA**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Doutorado em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório.

**FORTALEZA  
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

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

---

- C364s Cavalcante, Candice Torres de Melo Bezerra.  
Syndecan- 1: preditor de lesão renal aguda grave após cirurgia cardíaca pediátrica / Candice Torres de Melo Bezerra Cavalcante. – 2016.  
101 f.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2016.  
Orientação: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório .
1. lesão renal aguda . 2. glicocálix . 3. biomarcadores. 4. cirurgia cardíaca pediátrica . I. Título.  
CDD 610
-

**CANDICE TORRES DE MELO BEZERRA CAVALCANTE**

**SYNDECAN-1: PREDITOR DE LESÃO RENAL AGUDA GRAVE APÓS CIRURGIA  
CARDÍACA PEDIÁTRICA**

Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovada em 06/06/2016.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.Dr. Alexandre Braga Libório  
(Orientador – Universidade Federal do Ceará)

---

Prof. Dr. Arnaldo Aires Peixoto Junior  
(Universidade Federal do Ceará)

---

Prof.Dra. Elizabeth de Francesco Daher  
(Universidade Federal do Ceará)

---

Prof.Dr.Felyppe de Carvalho Barreto  
(pontifícia Universidade católica do Paraná)

---

Profa. Dra.Klébia Magalhães Pereira Castello Branco  
(Hospital de Messejana)

*A Deus, por me guiar nos momentos difíceis.*

*Aos meus pais, Arnaldo e Cândida, que me ensinaram a importância do estudo, do trabalho, da honestidade e da perseverança, contribuindo de forma essencial na minha formação pessoal e acadêmica. A eles, minha eterna gratidão e admiração.*

*Ao meu marido, Marcelo, companheiro nessa jornada, amigo nas horas difíceis, meu porto seguro.*

*Aos meus amados filhos, Marcela e Davi, minhas fontes de motivação e inspiração diárias. Razões de todo meu esforço.*

*Às minhas irmãs, Daniella e Adriana, que, mesmo a distância, rezam e torcem por mim.*

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar o meu agradecimento e reconhecimento especial a todas as pessoas e amigos que colaboraram, de alguma forma, para a concretização deste trabalho.

À minha família, pela presença constante e apoio durante todo o processo para realização deste sonho. Obrigada pelo incentivo, carinho e amor incondicionais.

Ao professor Alexandre Braga Libório, orientador, pela sua disponibilidade, pelos seus ensinamentos, pelas suas sugestões sempre valiosas e, sobretudo, pela paciência demonstrada na fase final da conclusão da tese.

Aos amigos do Hospital de Messejana, por me fazerem acreditar que eu tinha uma contribuição a dar e um projeto a consolidar. Vocês foram essenciais na conclusão deste trabalho.

Aos pacientes e suas famílias por fazer possível e dar sentido a esta pesquisa.

À equipe de enfermagem do Hospital de Messejana, pela contribuição para concretização deste projeto.

À Fernanda Neves e Gdayllon Cavalcante, pela ajuda na etapa laboratorial e por compartilhar as angústias das disciplinas e obrigações do curso.

A todas as pessoas que contribuíram de alguma forma para essa conquista.

*“Um objetivo não é mais do que um sonho com um prazo”*

(Joe L. Griffith)

## RESUMO

**Introdução:** A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum após cirurgia cardíaca pediátrica e está associada com resultados desfavoráveis. *Syndecan-1* é um biomarcador do dano ao glicocálix endotelial e seu aumento precoce após cirurgia pode estar associado à LRA. **Objetivos:** avaliar o *Syndecan-1* e outros biomarcadores como preditores precoces de LRA grave após cirurgia cardíaca. **Metodologia:** Estudo de coorte prospectivo com 289 pacientes menores de 18 anos submetidos à cirurgia cardíaca em uma instituição de referência. Nas primeiras duas horas de cirurgia, foram realizadas as dosagens dos biomarcadores: *Syndecan-1*, *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), e-Selectina e *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL). O diagnóstico de LRA grave foi definido de acordo com a classificação da *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) estágio 2 ou 3 (duplicação dos valores de creatinina sérica em relação aos valores pré-operatórios ou necessidade de diálise durante internamento). As análises foram ajustadas de acordo um modelo clínico de estratificação de risco para LRA, com inclusão das seguintes variáveis: idade, sexo, pressão arterial sistólica na admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), taxa de filtração glomerular pré-operatória, tipo de cirurgia, uso e tempo de circulação extracorpórea maior que 120 minutos e componentes do Índice de Angina Renal (diminuição precoce do clearance de creatinina estimado em relação à linha de base e aumento, em porcentagem, do acúmulo de líquido no primeiro dia de pós-operatório - PO). **Resultados:** *Syndecan-1* plasmático dosado nas primeiras 2 horas de PO foi independentemente associado com LRA grave. A acurácia do *Syndecan-1* PO para diagnóstico de LRA grave foi moderada (área sob curva ROC de 0,77, IC 95% 0,68 – 0,85). A adição do *Syndecan-1* melhorou a capacidade discriminatória do modelo clínico de 0,80 para 0,86 ( $p=0,004$ ) e também aumentou a predição de risco para LRA, utilizando o *Net reclassification improvement* (NRI) e o *Integrated discrimination improvement* (NDI). O *Syndecan-1* PO apresentou associação direta com os tempos de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) e hospitalar. Os outros marcadores de ativação endotelial e o NGAL não apresentam associação LRA e nem com outros desfechos clínicos. **Conclusão:** *Syndecan-1* plasmático está associado com LRA grave subsequente e piores desfechos clínicos em crianças submetidas a cirurgias cardíacas. Pode ser um biomarcador precoce útil para identificação de pacientes com risco elevado de LRA após cirurgias cardíacas.

**Palavras-Chave:** Lesão renal aguda. Glicocálix. Cirurgia cardíaca pediátrica. Biomarcadores.

## ABSTRACT

**Background:** Acute kidney injury (AKI) is common after pediatric cardiac surgery and is associated with adverse patient outcomes. Syndecan-1 is a biomarker of endothelial glycocalyx damage and its early increment after surgery can be associated with AKI. **Objectives:** evaluate Syndecan-1 and others biomarkers as predictors of severe AKI after pediatric cardiac surgery. **Methods:** Prospective cohort study with 289 patients less than 18 years old submitted to cardiac surgery at one reference institution. Postoperative plasma syndecan-1, intercellular adhesion molecule -1 (ICAM-1), e-selectine and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) were measured within the first 2 hours after cardiac surgery. Severe AKI –defined according Kidney Disease Improvement Global Outcome (KDIGO) stage 2 or 3- doubling of serum creatinine from the preoperative value or need for dialysis during hospitalization- was the main outcome. Analyses were adjusted for clinical variables for AKI risk stratification, including age, sex, preoperative estimated glomerular filtration rate, type of surgery, use of and cardiopulmonary bypass time longer than 120 minutes and “renal angina index” components - early decrease in estimated creatinine clearance from baseline and increase in % ICU fluid overload in the first day postoperative. **Results:** Plasma syndecan-1 measured early postoperative was independently associated with severe AKI. The accuracy of postoperative syndecan-1 for diagnosis of severe AKI was moderate (AUC-ROC of 0.77, 95% CI 0.68 – 0.85). The addition of syndecan-1 improved the discrimination capacity of a clinical model from 0.80 to 0.86 (p=0.004) and it also improved risk prediction as measured by net reclassification improvement (NRI) and integrated discrimination improvement (IDI). Postoperative syndecan-1 was also independently associated with longer length of ICU and hospital stay. N-GAL, e-selectine and ICAM -1 were not associated with AKI and other outcomes. **Conclusions:** Postoperative plasma syndecan-1 is associated with subsequent severe AKI and poor outcomes among children undergoing cardiac surgery. It may be useful to identify patients who are at increased risk for AKI after cardiac surgery.

**Keywords:** Acute kidney injury. Glycocalyx. Pediatric cardiac surgery. Biomarkers.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1	Sistemas de classificação utilizados para diagnóstico de lesão renal aguda .....	25
QUADRO 2	Mortalidade hospitalar de acordo com as categorias do escore RACHS-1.....	45
FIGURA 1	Prevalência das cardiopatias congênitas ao nascimento.....	22
FIGURA 2	Fatores de risco associados com LRA-CC.....	27
FIGURA 3	Índice de angina renal.....	29
FIGURA 4	Representação esquemática do glicocálix endotelial.....	33
FIGURA 5	Ilustração do glicocálix e selectina.....	34
FIGURA 6	Ativação leucocitária:Função das moléculas de adesão.....	35
FIGURA 7	Lesão endotelial na lesão renal aguda.....	36
FIGURA 8	Estrutura do <i>syndecan</i> .....	37
FIGURA 9	Seleção de pacientes.....	50

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	Distribuição dos quartis do <i>syndecan-1</i> pós-operatório: associação gradual com risco de lesão renal aguda grave.....	52
GRÁFICO 2	Dosagens séricas da <i>Intercellular adhesion molecule-1</i> em crianças com e sem lesão renal aguda grave.....	54
GRÁFICO 3	Dosagens séricas da e-selectina em crianças com e sem lesão renal aguda grave.....	54
GRÁFICO 4	Desempenho dos valores plasmáticos do <i>Syndecan-1</i> , <i>Intercellular adhesion molecule -1</i> e e-Selectina para diagnóstico de lesão renal aguda grave.....	55
GRÁFICO 5	Desempenho diagnóstico do modelo clínico* e modelo clínico associado ao <i>Syndecan-1</i> .....	56
GRÁFICO 6	Associação dos quartis do <i>Syndecan-1</i> pós-operatório com tempo de permanência hospitalar.....	61
GRÁFICO 7	Associação dos quartis do <i>Syndecan-1</i> pós-operatório com tempo de permanência em unidade de terapia intensiva.....	62
GRÁFICO 8	Associação dos quartis do <i>Syndecan-1</i> pós-operatório com tempo de permanência em ventilação mecânica.....	62

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Descrição e comparação das características demográficas das crianças com e sem lesão renal aguda grave.....	51
TABELA 2	Associação do <i>Syndecan-1</i> pós-operatório e lesão renal aguda grave.....	53
TABELA 3	Desempenho diagnóstico, <i>Net reclassification improvement</i> e <i>Integrated discrimination improvement</i> categóricos do modelo clínico com e sem adição de biomarcadores pós-operatórios.....	57
TABELA SUPLEMENTAR 1	Associação do <i>Syndecan-1</i> pós-operatório e lesão renal aguda grave em crianças maiores de 30 dias e submetidas a cirurgias com escore RACHS-1 $\geq 2$ .....	58
TABELA SUPLEMENTAR 2	Desempenho diagnóstico e <i>Net reclassification improvement</i> categórico do modelo clínico com e sem adição de biomarcador pós-operatório em crianças maiores de 30 dias e submetidas a cirurgias com escore RACHS-1 $\geq 2$ .....	59
TABELA SUPLEMENTAR 3	Associação do <i>Syndecan-1</i> pós-operatório e lesão renal aguda grave em crianças submetidas a cirurgias com clampeamento aórtico .....	59
TABELA SUPLEMENTAR 4	Desempenho diagnóstico e <i>Net reclassification improvement</i> categórico do modelo clínico com e sem adição de biomarcador pós-operatório em crianças submetidas a cirurgias com clampeamento aórtico.....	60

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CC	Cardiopatias congênitas
RNV	Recém-nascido vivo
RN	Recém-nascido
LRA	Lesão renal aguda
UTI	Unidade de terapia intensiva
TSR	Terapia de substituição renal
DMOS	Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas
RIFLE	<i>Risk, injury, Failure, Loss of kidney function, End stage disease</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
pRIFLE	<i>Pediatric RIFLE</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
SCr	Creatinina sérica
TFG	Taxa de filtração glomerular
PO	Pós-operatório
LRA-CC	Lesão renal aguda associada a cardiopatias congênitas

CEC	Circulação extra-corpórea
SH	Sobrecarga hídrica
SBDC	Síndrome de baixo débito cardíaco
IAR	Índice de angina renal
OR	<i>Odds ratio</i>
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
CysC	Cistatina C
KIM-1	<i>Kidney injury molecule-1</i>
L-FABP	<i>Liver fatty acid-binding protein</i>
IL-6	Interleucina-6
IL-18	Interleucina-18
TRIBE-AKI	<i>Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in Acute Kidney Injury</i>
AUC-ROC	<i>Area under curve operator characteristic curve</i>
GAG	Glicosaminoglicano
CAM	<i>Cellular adhesion molecule</i>
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule-1</i>

PECAM-1	<i>Plaquet-endothelial cell adhesion molecule – 1</i>
ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule – 1</i>
PHS	Proteoglicanos heparano-sulfato
HS	Heparano-sulfato
CS	Condroitina-sulfato
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
RACHS-1	<i>Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery – 1</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent kit</i>
SPSS	<i>Statistic Package for the Social Sciences</i>
IVS	Escore intrópico ( <i>inotropic vasopressor score</i> )
PC	Peso corporal
DP	Desvio padrão
IQR	Intervalo inter-quartil
Q1	Primeiro quartil
Q2	Segundo quartile
Q3	Terceiro Quartil

Q4	Quarto quartile
RR	Risco relative
IC	Intervalo de confiança
EP	Erro padrão

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	21
<b>1.1 Epidemiologia das cardiopatias congênitas</b> .....	21
<b>1.2 Lesão renal aguda</b> .....	23
<i>1.2.1 Definição e epidemiologia</i> .....	23
<i>1.2.2 Classificação da lesão renal aguda</i> .....	24
<b>1.3 Lesão renal aguda associada à cirurgia cardíaca</b> .....	26
<b>1.4 Sobrecarga hídrica</b> .....	28
<b>1.5 Índice de angina renal</b> .....	29
<b>1.6 Biomarcadores de lesão renal</b> .....	30
<i>1.6.1 Biomarcadores de LRA no pós-operatório de cirurgias cardíacas pediátricas</i> .....	30
<b>1.7 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)</b> .....	31
<b>1.8 Endotélio e glicocálix</b> .....	32
<i>1.8.1 Definição e composição</i> .....	32
<i>1.8.2 Moléculas de adesão</i> .....	33
<i>1.8.3 Glicocálix e LRA</i> .....	36
<i>1.8.4 Syndecan</i> .....	37

<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>40</b>
<b>2.1 Objetivo geral.....</b>	<b>40</b>
<b>2.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>40</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>42</b>
<b>3.1 Tipo de estudo.....</b>	<b>42</b>
<b>3.2 Local do estudo.....</b>	<b>42</b>
<b>3.3 população do estudo.....</b>	<b>42</b>
<b>3.4 Critérios de inclusão e exclusão.....</b>	<b>42</b>
<i>3.4.1 Critérios de inclusão.....</i>	<i>42</i>
<i>3.4.2 Critérios de exclusão.....</i>	<i>43</i>
<b>3.5 Coleta de dados e procedimentos do estudo.....</b>	<b>43</b>
<i>3.5.1 Variáveis do período pré-operatório.....</i>	<i>43</i>
<i>3.5.2 Variáveis do período trans-operatório.....</i>	<i>44</i>
<i>3.5.3 variáveis do período pós-operatório.....</i>	<i>44</i>
<i>3.5.4 Variáveis laboratoriais.....</i>	<i>44</i>
<i>3.5.5 Procedimentos.....</i>	<i>45</i>
<i>3.5.6 Dosagem de biomarcadores.....</i>	<i>46</i>

<b>3.6 Desfechos.....</b>	<b>46</b>
<b>3.7 Análise estatística.....</b>	<b>46</b>
<b>3.8 Aspectos éticos.....</b>	<b>48</b>
<b>4.RESULTADOS.....</b>	<b>50</b>
<b>4.1 Características do estudo de coorte.....</b>	<b>50</b>
<b>4.2 Associação do Syndecan-1 pós-operatório com variáveis clínicas cirúrgicas.....</b>	<b>52</b>
<b>4.3 Associação do Syndecan-1 pós-operatório e LRA grave .....</b>	<b>52</b>
<b>4.4 Teste diagnóstico.....</b>	<b>55</b>
<b>4.5 Aumento da capacidade de predição de LRA ao se adicionar Syndecan-1 pós-operatório ao modelo clínico e biomarcadores.....</b>	<b>56</b>
<b>4.6 Análise de sensibilidade.....</b>	<b>58</b>
<b>4.7 Syndecan-1 e eventos não renais.....</b>	<b>61</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>64</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>69</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>71</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>90</b>

# INTRODUÇÃO

---

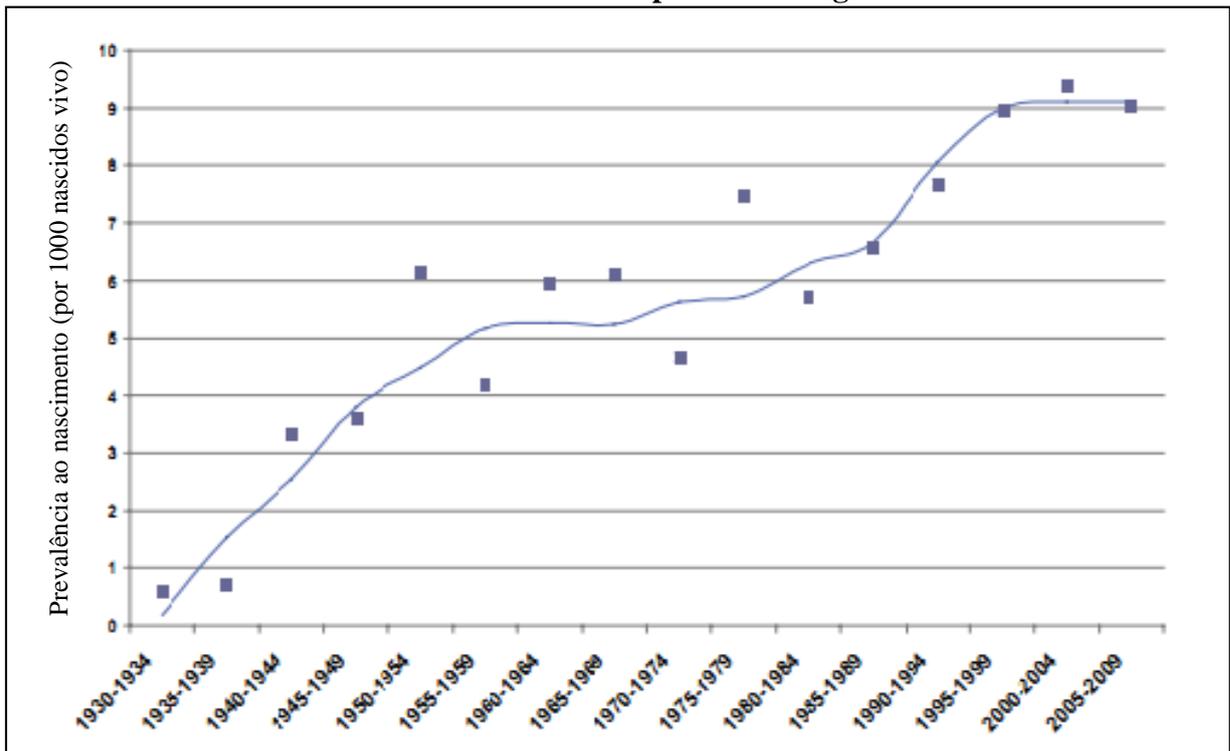
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Epidemiologia das cardiopatias congênitas

A doença cardíaca congênita consiste em uma anormalidade estrutural do coração ou dos grandes vasos intratorácicos, com repercussões funcionais significativas ou potencialmente significativas ( MITCHELL *et al.*, 1970; HOFFMAN; KAPLAN, 2002).

As cardiopatias são as anomalias congênitas com maior prevalência ao nascimento. Aproximadamente 28 % de todas as anomalias congênitas maiores são defeitos cardíacos (DOLK; LOANE; GARNE, 2011; VAN DER LINDE *et al.*, 2011). São as malformações de maior impacto na morbi-mortalidade das crianças e nos custos com serviços de saúde. Elas representam a principal causa de morte entre as malformações congênitas (BOSI *et al.*, 2003). Com uma taxa anual mundial de cerca de 150 milhões de nascimentos, isto corresponde a cerca de 1,35 milhões de nascidos vivos com cardiopatias congênitas (CC) a cada ano, representando um importante problema de saúde pública (LINDE *et al.*, 2011).

A prevalência relatada das CC ao nascimento varia nos estudos entre 6 a 13 por 1.000 recém nascidos vivos (RNV), observando-se um aumento substancial de 0,6 por 1.000 RNVs, entre 1930 a 1934 para 9,1 por 1.000 RNVs após 1995, com posterior estabilização nos últimos 20 anos (LINDE *et al.*, 2011) (FIGURA 1). Na estimativa mais aceita, calcula-se que cerca de 8 em cada 1.000 RNV sejam afetados por alguma má-formação cardíaca. Entre os recém-nascidos (RN) mortos, essa prevalência aumenta em até dez vezes ( AMORIM *et al.*, 2008a; BERNIER *et al.*, 2010; LINDE *et al.*, 2011)

**FIGURA 1- Prevalência das cardiopatias congênicas ao nascimento**

Fonte: (VAN DER LINDE *et al.*, 2011), adaptado.

No Brasil, estudos apontam prevalência de 5,4 a 9,8 casos para cada 1.000 RNV. Desta forma, estima-se o surgimento de quase 30.000 novos casos de CC no país por ano (GUITTI, 2000; AMORIM *et al.*, 2008).

No último século, os conhecimentos sobre diagnóstico e tratamentos das CC aumentaram consideravelmente, elevando as taxas de sobrevivência devido aos avanços principalmente nas áreas da cirurgia cardiovascular, anestesia, da terapia intensiva e da cardiologia pediátrica (EDLER; LINDSTROM, 2004; RELLER *et al.*, 2005).

As cardiopatias congênicas graves são definidas como aquelas que requerem cirurgia ou intervenção por cateter no primeiro mês de vida e correspondem à aproximadamente 25% de todas as CC (SCHULTZ *et al.*, 2008). Sabe-se que cerca de 50% dos portadores de CC devem ser operados no primeiro ano de vida. Em torno de 20% dos casos de CC a cura é espontânea, estando relacionados a defeitos menos complexos e de menor repercussão hemodinâmica. A necessidade média anual de cirurgia cardiovascular para correção de defeitos congênitos, no Brasil, é em torno de 23.000 procedimentos (PINTO JÚNIOR; RODRIGUES; MUNIZ, 2009).

## 1.2 Lesão renal aguda

### 1.2.1 Definição e epidemiologia

Lesão renal aguda (LRA) é uma desordem complexa, caracterizada por um aumento geralmente reversível na concentração sanguínea de creatinina e produtos nitrogenados, e pela incapacidade do rim de manter a homeostasia dos fluidos e eletrólitos adequadamente. Pode apresentar diferentes manifestações clínicas, variando desde disfunção leve até completa falência renal anúrica (ANDREOLI, 2009).

A LRA é um fator de risco importante para mortalidade, tempo de permanência hospitalar e custos hospitalares em adultos e crianças criticamente enfermos (BELLOMO *et al.*, 2004; HOSTE *et al.*, 2006; AKCAN-ARIKAN *et al.*, 2007). Os pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) estão expostos a inúmeras condições que podem resultar em comprometimento renal. Nesses pacientes, a incidência de LRA varia de 20 a 30% (ANDREOLI, 2009).

Dos pacientes pediátricos internados em UTI que apresentam diagnóstico de LRA, aproximadamente 6% irão necessitar de terapia de substituição renal (TSR) e estes têm taxas de mortalidade muito elevadas, podendo chegar a 80% em alguns estudos, principalmente naqueles com sepse, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) (BRESOLIN *et al.*, 2009; HSU; SYMONS, 2010).

A epidemiologia da LRA vem se modificando ao longo das últimas décadas com os avanços nos cuidados primários de saúde e nas tecnologias médicas. Dados pediátricos mais recentes revelam uma mudança da epidemiologia da LRA, sendo as causas mais comuns decorrentes de isquemia renal, geralmente após cirurgias cardíacas, sepse e uso de drogas nefrotóxicas (WAIKAR; LIU; CHERTOW, 2008; FREIRE *et al.*, 2010).

### 1.2.2 Classificação da LRA

Recentemente, com objetivo de padronizar a definição de LRA, grupos interdisciplinares especializados propuseram a criação de sistemas de classificações baseados em mudanças na creatinina séricas e alterações na diurese: classificação “*Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End stage kidney disease*” (RIFLE) onde “R” corresponde a Risco; “I”, Injúria; “F”, Falência; “L”, Perda e “E”, Doença renal fase final e a classificação da *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) (BELLOMO *et al.*, 2004; KELLUM *et al.*, 2005).

O critério RIFLE já foi validado em mais de 500.000 pacientes, sobretudo, no pós-operatório (PO) de cirurgias cardíacas, em UTI ou em pacientes com sepse. (BELLOMO *et al.*, 2004; UCHINO *et al.*, 2006; BASTIN *et al.*, 2013). Modificações do RIFLE foram realizadas para aplicação em população pediátrica - *pediatric RIFLE* (pRIFLE), com boa capacidade preditora para morbidade e mortalidade em crianças criticamente enfermas (AKCAN-ARIKAN *et al.*, 2007).

Diversos estudos em crianças submetidas à cirurgia cardíaca utilizaram a classificação AKIN e demonstraram a associação entre LRA com maior mortalidade e tempo de permanência hospitalar e de ventilação mecânica mais prolongados (ZAPPITELLI *et al.*, 2009; ZAPPITELLI *et al.*, 2015). Porém, estudos não usaram o critério da diurese por ser frequentemente influenciado pela técnica de ultra-filtração modificada no trans-operatório e pelo uso de diuréticos devido à sobrecarga hídrica, limitando a utilização da diurese na detecção de LRA nesta população (BELLOMO *et al.*, 2004; DOS SANTOS EL HALAL; CARVALHO, 2013).

A iniciativa *The Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) produziu recentemente a classificação KDIGO, que essencialmente combina os critérios de RIFLE e AKIN e propôs a combinação da classificação AKIN e o pRIFLE para população pediátrica (KDIGO, 2012). O novo sistema foi recentemente validado em estudos com crianças com CCs (MEHTA *et al.*, 2007; BLINDER *et al.*, 2012).

As principais diferenças entre os sistemas de classificação podem ser visualizadas no quadro 1.

**QUADRO 1 – Sistemas de classificação utilizados para diagnóstico de lesão renal aguda**

Diurese	<b>KDIGO</b> <sup>a</sup> Creatinina sérica (SCr)		<b>AKIN</b> <sup>b</sup> Creatinina sérica (SCr)		<b>RIFLE</b> <sup>c</sup> Creatinina sérica (SCr) ou TFG		<b>pRIFLE</b> <sup>d</sup>	
	TFG	Diurese	TFG	Diurese	TFG	Diurese	TFG	Diurese
< 0,5 ml/Kg/h por > 6 h	Estágio 1	Aumento de 1,5 - 1,9 x SCr basal ou aumento $\geq$ 0,3 mg/dl	Estágio 1	Aumento > 150 -200% (1,5 - 2x) da SCr basal ou aumento $\geq$ 0,3 mg/dl	Risco	Aumento 1,5 Scr ou diminuição da TFG > 25 %	Diminuição da TFG $\geq$ 25%	< 0,5 ml/kg/h em 8 h
< 0,5 ml/kg/h por >12 h	Estágio 2	Aumento de 2 - 2,9 x SCr basal	Estágio 2	Aumento > 200-300 % da SCr basal	Injúria	Aumento 2x SCr ou diminuição da TFG > 50%	Diminuição da TFG $\geq$ 50%	< 0,5ml/kg/h em 16 h
<0,3 ml/kg/h por > 24 h ou anúria por >12 h	Estágio 3	Aumento > 3x SCr basal ou SCr $\geq$ 4 mg/dl ou TSR	Estágio 3	Aumento > 300 % da SCr basal ou SCr $\geq$ 4 mg/dl ou TSR ou aumento agudo > 0,5 mg/dl	Falência	Aumento 3x SCr ou SCr $\geq$ 4 mg/dl ou aumento > 0,5 mg/dl ou diminuição da TFG > 75 %	Diminuição da TFG em 75% ou TFG < 35 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	< 0,3 ml/kg/h em 24h ou anúria por 12 horas

Fonte: (<sup>a</sup> KDIGO, 2012; <sup>b</sup> MEHTA *et al.*, 2007; <sup>c</sup> BELLOMO *et al.*, 2004; <sup>d</sup> AKCAN-ARIKAN *et al.*, 2007), adaptado.

Nota: SCr, creatinina sérica; ml/Kg/h, ml por quilograma de peso por hora; TSR, terapia de substituição renal; TFG, taxa de filtração glomerular.

Apesar dos avanços nos sistemas de classificação, o diagnóstico da LRA ainda permanece complicado, uma vez que é baseado em duas anormalidades funcionais: creatinina e diurese, ambas as conseqüências tardias da injúria e não marcadores da lesão em si (ASKENAZI; AMBALAVANAN; GOLDSTEIN, 2009; LIBÓRIO; CASTELLO BRANCO; TORRES DE MELO BEZERRA, 2014).

A creatinina não é um marcador preciso da taxa de filtração glomerular (TFG) e sofre influência de diversos fatores não-renais, apresentando elevações consideráveis apenas após perda de aproximadamente 50% da função do rim (MISHRA *et al.*, 2005; SCHWARTZ; WORK, 2009; PARK *et al.*, 2010). Diagnósticos de LRA baseado em alterações na creatinina sérica são particularmente limitados em RNs, devido à influência da creatinina sérica materna, baixas TFG e o efeito da bilirrubina no soro no próprio ensaio (ASKENAZI; AMBALAVANAN; GOLDSTEIN, 2009).

Desta maneira, o diagnóstico da LRA ainda é um desafio. A identificação precoce dos pacientes sob risco de desenvolver LRA poderia favorecer a implantação de estratégias para

reduzir a morbidade e mortalidade (MOLITORIS, 2003; DENT *et al.*, 2007; DEVARAJAN, 2011; BASU *et al.*, 2014).

### **1.3 LRA associada à cirurgia cardíaca pediátrica**

Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e no manejo intra e pós-operatório de cirurgias cardíacas pediátricas, a mortalidade por complicações e DMOS, dentre elas a LRA, ainda permanece elevada (BOINGER *et al.*, 2004; PEDERSEN *et al.*, 2008; AYDIN *et al.*, 2011; BLINDER *et al.*, 2012). A LRA é uma complicação comum e potencialmente grave após cirurgias para correção de CC. Ocorre devido às alterações intra-operatórias do fluxo sanguíneo renal, síndrome de baixo débito cardíaco (SBDC) no PO e diminuição da auto-regulação (SETHI *et al.*, 2011; THIESSEN-PHILBROOK *et al.*, 2012; BLINDER *et al.*, 2012; MORGAN *et al.*, 2012; HAZLE *et al.*, 2013b). A presença de injúria renal pode levar a uma série de complicações, incluindo distúrbios hídricos e eletrolíticos, dificuldade de manutenção de nutrição adequada e desordens no metabolismo de drogas (ANDREOLI, 2009; Li *et al.*, 2012)

Estudos anteriores revelaram que mesmo pequenas alterações na função renal estão associadas com pior prognóstico em pacientes criticamente enfermos, incluindo crianças submetidas às cirurgias cardíacas (KOYNER *et al.*, 2008; ZAPPITELLI *et al.*, 2009; BLINDER *et al.*, 2012).

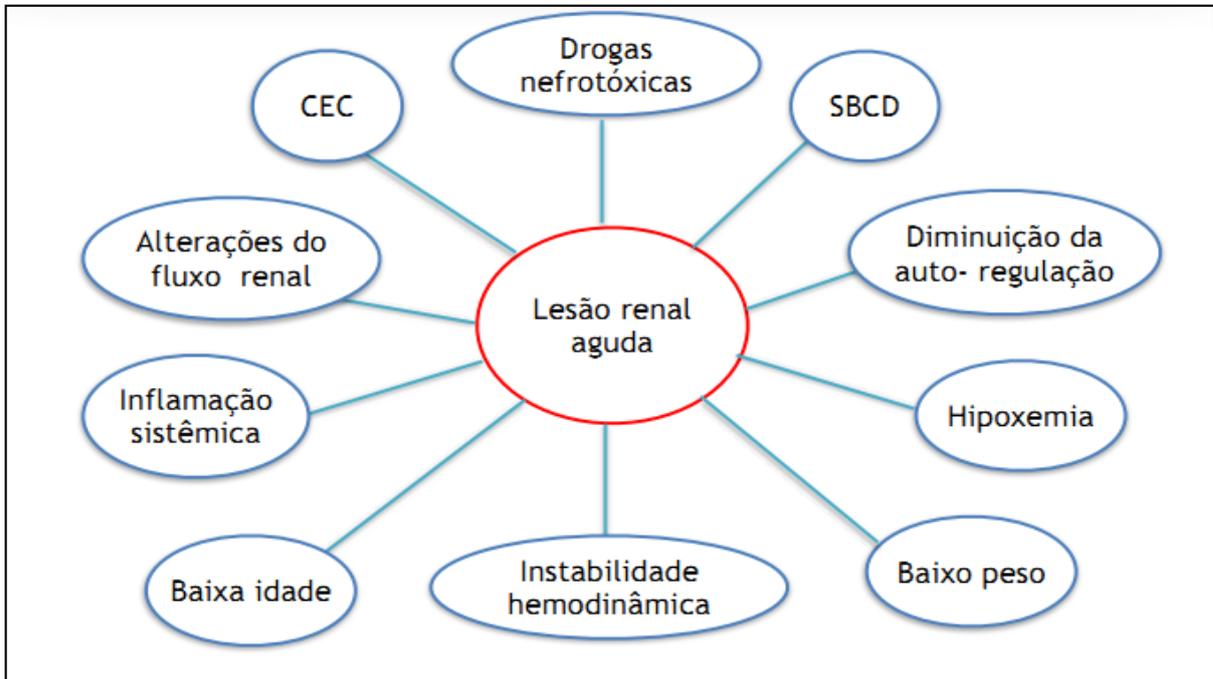
A incidência da LRA associada à cirurgia cardíaca pediátrica (LRA-CC) é de aproximadamente 3 a 42 %, nos estudos mais recentes, mas depende da população estudada e do critério de classificação utilizado (AYDIN *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2012; PEDERSEN, 2012). Está associada a taxas elevadas de mortalidade, variando de 20 a 79%, assim como a um maior tempo de ventilação mecânica, internamento em UTI, permanência e custos hospitalares e risco de desenvolvimento de doença renal crônica (PEDERSEN *et al.* 2007, ZAPPITELLI *et al.*, 2009; BLINDER *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2012; ZHENG *et al.*, 2013).

A incidência de LRA-CC que requer TSR varia entre 1,6 a 50 %, com mortalidade a curto-prazo elevada (BOIGNER *et al.*, 2004; ALKAN *et al.*, 2006; ZAPPITELLI *et al.*, 2007; PEDERSEN *et al.*, 2008; BLINDER *et al.*, 2012; ALABBAS *et al.*, 2013). Essas crianças apresentam um risco maior de lesão renal residual, embora estudos recentes apontem um bom prognóstico em longo prazo (MEL; DAVIDOVITS; DAGAN, 2014).

Alguns fatores de risco peri-operatórios para LRA-CC já foram bem definidos como baixa idade, baixo peso, tempo aumentado de circulação extra-corpórea (CEC), hipoxemia,

inflamação sistêmica, uso de drogas nefrotóxicas e instabilidade hemodinâmica pós-operatória (BLINDER *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2012; ALABBAS *et al.*, 2013; RICCI *et al.*, 2013; GIL-RUIZ GIL-ESPARZA *et al.*, 2014) (FIGURA 2).

**FIGURA 2- Fatores de risco associados com LRA-CC**



Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Nota: CEC, circulação extra-corpórea; SBDC, Síndrome de baixo débito cardíaco.

A CEC é necessária para realização de cirurgias de correção ou palição de CC, porém, apesar do aperfeiçoamento de suas técnicas nas últimas décadas, pode levar a uma significativa inflamação e estresse oxidativo que contribuem para a disfunção de múltiplos órgãos. Com a melhoria das técnicas cirúrgicas e manejo trans-operatório, procedimentos mais complexos estão sendo realizados em pacientes menores, levando a tempo de CEC mais prolongado e maiores complicações (ZHENG *et al.*, 2011).

Os mecanismos envolvidos na patogênese da LRA-CC com uso de CEC são complexos e multifatoriais, com comprometimento de células endoteliais, epiteliais e inflamatórias (LIU *et al.*, 2009). Geralmente envolvem estresse oxidativo devido à geração de hemoglobina livre e ferro (decorrentes da hemólise pela exposição do sangue a um circuito não endotelizado e ao mecanismo de cisalhamento), comprometimento da oferta de oxigênio para uma medula renal já hipóxica, alterações nos mediadores de inflamação sistêmicos causados pela isquemia local, ausência de pulsatilidade do fluxo sanguíneo renal da CEC e eventos embólicos durante a cirurgia (SETHI *et al.*, 2011; BOJAN *et al.*, 2013).

#### 1.4 Sobrecarga hídrica

A sobrecarga hídrica (SH) tem sido associada ao aumento da morbidade e da mortalidade de adultos e crianças em uma variedade de doenças, como LRA, lesão pulmonar aguda, sepse e após transplante de medula óssea. O grau de SH no momento do início da TSR é um fator preditor independente de mortalidade (GOLDSTEIN *et al.*, 2005; HAYES *et al.*, 2009; HASSINGER; WALD; GOODMAN, 2013). Um balanço hídrico muito positivo está associado com piora dos índices de oxigenação, maior dificuldade de desmame do respirador e maior tempo de ventilação mecânica em crianças com lesão pulmonar aguda (SUTHERLAND *et al.*, 2010; ARIKAN *et al.*, 2012; HASSINGER; WALD; GOODMAN, 2013). Estudos em pacientes pediátricos com choque séptico e DMOS demonstraram mortalidade mais elevada naqueles com SH maior (BOYD *et al.*, 2011; HASSINGER; WALD; GOODMAN, 2013).

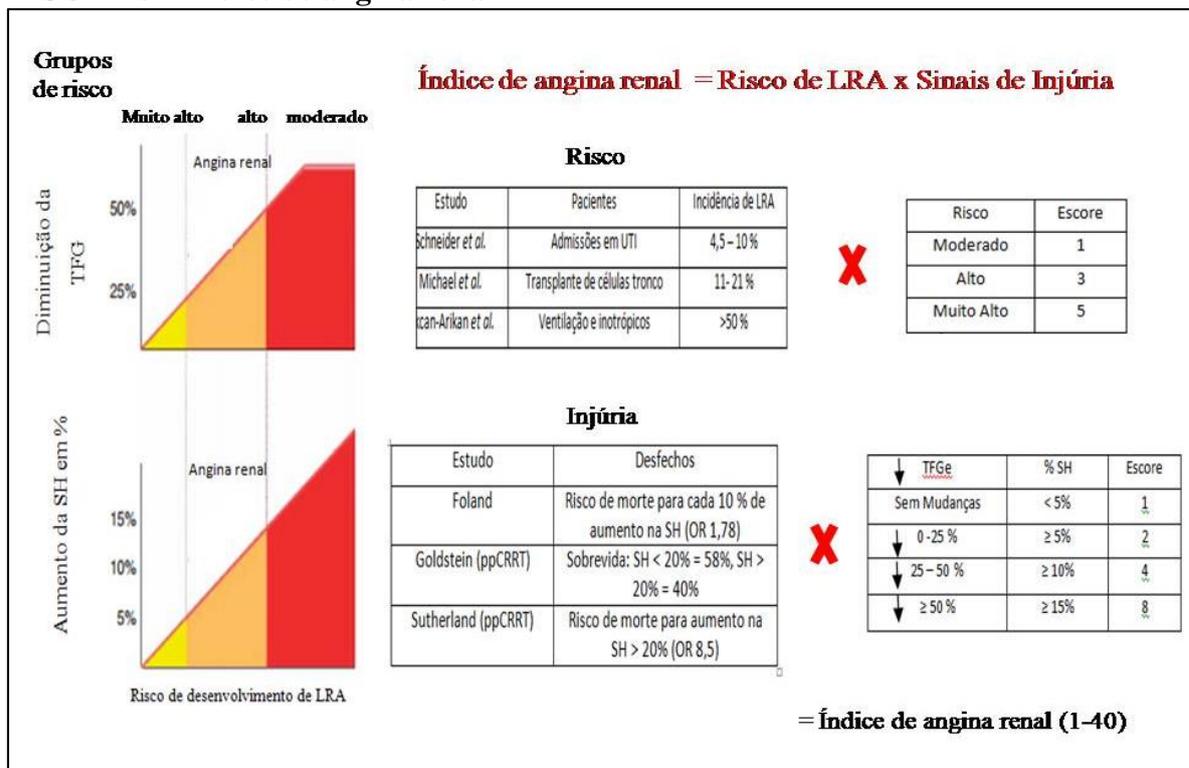
A SH é uma complicação comum na população pediátrica submetida à cirurgia cardíaca devido ao processo inflamatório, liberação de hormônio anti-diurético, perdas capilares, à síndrome de baixo débito cardíaco (SBDC) e LRA. O acúmulo excessivo de líquidos tem impacto nos desfechos clínicos desta população por prejudicar as funções pulmonares, renais e o estado nutricional, prolongando o tempo de ventilação mecânica, retardando o fechamento do tórax após procedimentos complexos realizados no período neonatal e dificultando o aporte nutricional adequado (SHI *et al.*, 2008; HASSINGER; WALD; GOODMAN, 2013; HAZLE *et al.*, 2013a). Em uma pesquisa retrospectiva realizada em crianças submetidas a cirurgias cardíacas, foi demonstrado que aquelas com maior SH 72 horas após o procedimento tinham um risco 10 vezes maior de ventilação mecânica mais prolongada (HASSINGER *et al.*, 2014). Um estudo prospectivo realizado com 49 crianças submetidas à CEC evidenciou que a SH maior que 10%, nos primeiros três dias, esteve associada a piores desfechos, como maior necessidade de TSR, maiores tempos de ventilação mecânica e de permanência hospitalar e mortalidade (HAZLE *et al.*, 2013). Evidenciaram ainda que SH (definida como balanço hídrico positivo 5% acima do peso corporal) está independentemente associada com piores prognósticos em crianças submetidas às cirurgias cardíacas e é um bom preditor de LRA. Evidências apontam que o início precoce de TSR pode diminuir significativamente a mortalidade em neonatos e crianças com LRA (JOURNOIS *et al.*, 2012).

### 1.5 Índice de angina renal (IAR)

Em 2010, foi proposta a criação de um modelo clínico empírico de angina renal para identificar quais pacientes criticamente enfermos estariam sob maior risco de desenvolver LRA. Usando dados demográficos e sinais precoces de injúria, o conceito de angina renal ajudaria a diferenciar pacientes com risco para uma subsequente LRA grave daqueles com baixo risco (GOLDSTEIN; CHAWLA, 2010).

Em 2013, foi desenvolvido o IAR para crianças, baseado em dados existentes sobre LRA pediátrica. Foi criada uma estratificação, onde valores foram atribuídos para “risco” e “sinais” de injúria renal. Quanto aos “riscos”, o estudo propôs a divisão das crianças em três grupos de acordo com os dados epidemiológicos. O pior parâmetro entre mudanças na TFG e porcentagem de acúmulo de líquidos foi utilizado para produzir um escore de injúria. Os pacientes são classificados em uma das categorias do “risco” e em uma categoria de “injúria” (baseado na diminuição da TFG ou no aumento da sobrecarga hídrica), atribuindo para cada uma um escore. Posteriormente, realiza-se a multiplicação dos pontos, que podem variar de 1 a 40. Um ponto de corte de  $\geq 8$  foi utilizado para determinar o preenchimento dos critérios para diagnóstico de angina renal (BASU *et al.*, 2014b)(FIGURA 3).

FIGURA 3 – Índice de angina renal



Fonte: (BASU *et al.*, 2013), adaptado.

Nota: LRA, lesão renal aguda; TFG, taxa de filtração glomerular; SH, sobrecarga hídrica; OR, *odds ratio*.

Publicações posteriores demonstraram que a incorporação de biomarcadores para LRA ao IAR aumenta a sua capacidade discriminatória para LRA grave, melhorando a utilização dos mesmos em uma população heterogênea de pacientes criticamente enfermos (KRAWCZESKI *et al.*, 2011; BASU *et al.*, 2014a).

## 1.6 Biomarcadores de lesão renal

Mesmos com os avanços na classificação da LRA, o diagnóstico precoce ainda é um desafio na atualidade, por se basear nas alterações séricas da creatinina e na diminuição da diurese (MEHTA; CHERTOW, 2003;. HAASE *et al.*, 2009). A creatinina não é um marcador precoce da disfunção renal porque pode sofrer influência de diversos outros fatores como peso, raça, idade, sexo, graus de hidratação, volume corporal total, ingestão de proteínas e metabolismo. Logo, aumentos substanciais nos valores séricos podem demorar até 48-72 horas para ocorrer, limitando o uso da creatinina para detecção precoce da LRA (COCA *et al.*, 2008; MÅRTENSSON; MARTLING; BELL, 2012).

Nas últimas décadas, as pesquisas estão direcionadas para a descoberta e validação de novos biomarcadores. Na LRA, as células produzem marcadores de lesão que podem ser identificados em estágios iniciais da doença. O uso de marcadores moleculares permitiria o diagnóstico precoce, antecedendo a manifestação da síndrome clínica e aumentando as possibilidades de intervenções terapêuticas (COCA *et al.*, 2008; MÅRTENSSON; MARTLING; BELL, 2012).

### 1.6.1 Biomarcadores de LRA no pós-operatório de cirurgias cardíacas pediátricas

A LRA é uma complicação comum em crianças submetidas a cirurgias cardiovasculares. A associação entre CEC e LRA é bem reconhecida, embora a fisiopatologia seja complexa e ainda não completamente compreendida (ABU-OMAR; RATNATUGA, 2006; PROWLE *et al.*, 2011). O diagnóstico precoce de LRA poderia facilitar o início de medidas de suporte e de novas estratégias terapêuticas. Muitos candidatos a biomarcadores têm sido testados nesta população, como o *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), Cistatina C (CysC), *Kidney injury molecule -1* (KIM-1), *Liver fatty acid-binding protein* (L-FABP), Interleucinas 6 e 18 (IL-6 e IL-18, respectivamente).

Um estudo prospectivo recente avaliou o desempenho de alguns biomarcadores como preditores de LRA em 112 crianças submetidas a cirurgias cardíacas e concluíram que a CysC sérica, NGAL urinário e L-FABP urinários foram bons preditores de LRA após CEC (PECO-ANTIC *et al.*, 2013).

Em um estudo prospectivo multicêntrico (consórcio TRIBE-AKI) envolvendo 311 crianças após cirurgias para reparo de cardiopatias congênitas, concluíram que a IL-18 urinária e NGAL urinária estiveram associadas com o desenvolvimento de LRA subsequente e piores desfechos clínicos (PARIKH *et al.*, 2011).

Um estudo avaliou 374 RN e crianças submetidas a cirurgias cardíacas com CEC e concluíram que o NGAL (tanto sérico como urinário) foi preditor de LRA e outros defechos clínicos (KRAWCZESKI *et al.*, 2011). Em 2007, Portilla *et al.* avaliaram o L-FABP como biomarcador de LRA em quarenta crianças com cardiopatias congênitas submetidas à cirurgia e concluíram que o L-FABP apresentou boa sensibilidade para diagnóstico de LRA.

### **1.7 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)**

O biomarcador NGAL, membro da superfamília lipocalina, é uma proteína de 25 kDa, composta por 178 aminoácidos, ligada covalentemente à gelatinase em neutrófilos. Geralmente, é expressa em baixas concentrações e encontra-se bastante elevada nas células tubulares renais, sendo facilmente detectada na urina e no plasma após episódios de isquemia, sepse, cirurgias cardíacas e transplantes. Vários estudos demonstraram que o aumento da NGAL ocorre 24 a 48 horas antes da creatinina e as dosagens séricas e urinárias funcionam como bons marcadores de LRA. Contudo, as *Area under operator characteristic curve* (AUC-ROC) para detecção de LRA, através do marcador NGAL, variaram amplamente de 0,61 a 0,96, dependendo da população estudada. A capacidade preditora do NGAL também depende da gravidade da LRA e, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, apresenta melhores resultados em pacientes com função renal basal normal (ZAPITELLI *et al.*, 2007; DEVARAJAN, 2011; FADEL *et al.*, 2012).

Em diversos estudos prospectivos em crianças submetidas a cirurgias cardíacas com CEC, demonstrou-se aumento dos níveis séricos de NGAL após cirurgia (2 a 6 horas) mais precocemente em comparação aos níveis de creatinina (1 a 3 dias) (MISHRA *et al.*, 2005; DENT *et al.*, 2007; FADEL *et al.*, 2012). Uma recente publicação com 374 crianças após cirurgias com CEC, a NGAL dosada duas horas após cirurgia apresentou-se como marcador

independente de LRA e fortemente associado com gravidade da lesão e tempo de permanência hospitalar. Os níveis séricos e urinários permaneceram elevados por pelo menos 48 horas após cirurgia (KRAWCZESKI *et al.*, 2011).

## **1.8 Endotélio e glicocálix**

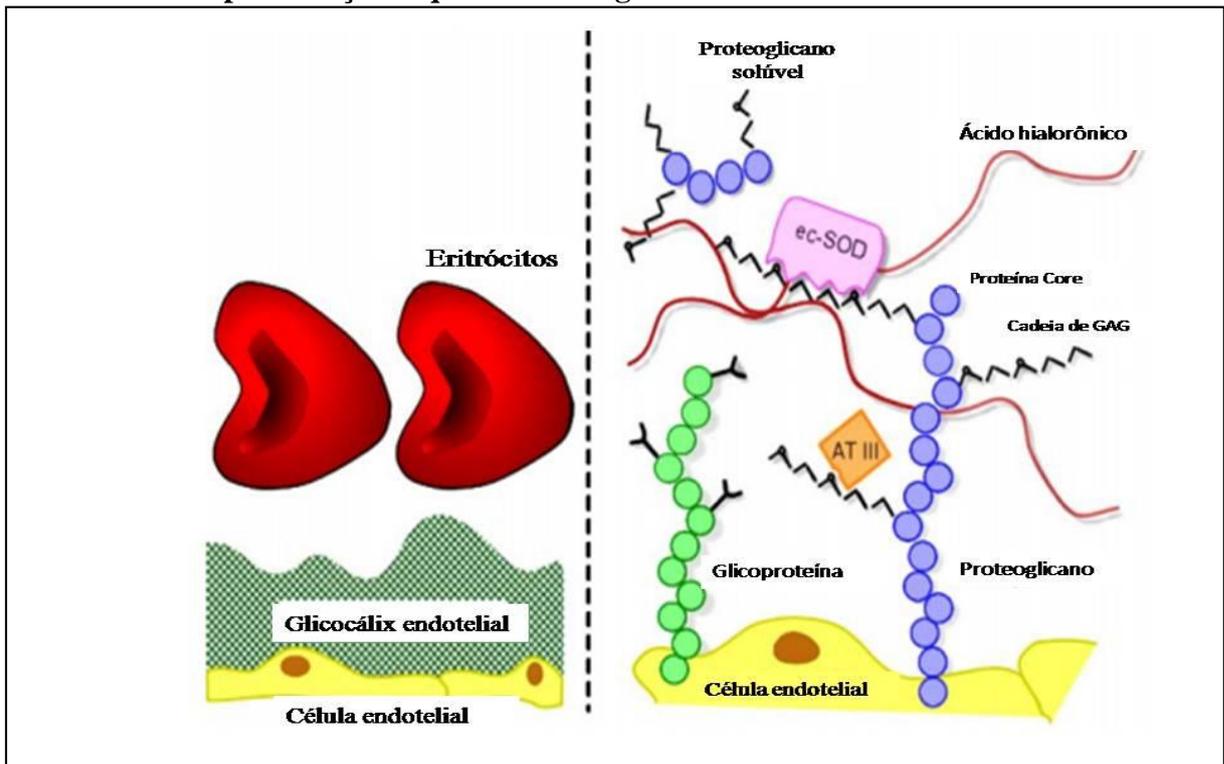
### *1.8.1 Definição e composição*

Tem-se demonstrado que o endotélio é uma peça fundamental para regulação da homeostasia vascular. Não funciona apenas como uma barreira, mas age como regulador de processos metabólicos, hemodinâmicos e inflamatórios, modificando a função e a morfologia da parede vascular. As células endoteliais estão envolvidas em inúmeras funções específicas como controle do tônus vascular, da coagulação e fibrinólise local, interações com adesividade leucocitárias e plaquetárias, através da produção de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras (RABELINK *et al.*, 2010; BRODSKY, 2013).

O glicocálix é uma camada de revestimento do endotélio, localizado na superfície luminal. É composto por uma malha carregada negativamente de proteoglicanos, glicosaminoglicanos (GAG), glicoproteínas e glicolípídeos. Estes formam uma rede em que as moléculas solúveis derivadas do plasma ou do endotélio são incorporadas. Mais próximo ao lúmen, o glicocálix é formado por componentes solúveis do plasma, ligados um ao outro de modo direto ou através de proteoglicanos e/ou GAG. Abrigam também uma grande variedade de enzimas e proteínas que contribuem na regulação do balanço fluido intersticial e promovem um efeito anti-aterogênico na parede da superfície vascular (NIEUWDORP *et al.*, 2005; REITSMA *et al.*, 2007).

Existe um equilíbrio dinâmico entre esta camada de componentes solúveis e o fluxo sanguíneo, afetando continuamente a composição e espessura do glicocálix, sendo difícil defini-lo geometricamente como uma figura estática. Em vez disso, a camada como um todo é muito dinâmica, com moléculas ligadas a membrana sendo constantemente substituídas (PRIES; SECOMB; GAEHTGENS, 2000) (FIGURA 4).

**FIGURA 4 – Representação esquemática do glicocálix endotelial**



Fonte: (REISTMA *et al.*, 2007), adaptada.

As funções do glicocálix incluem a manutenção da barreira de permeabilidade vascular, mediação da produção de óxido nítrico, armazenamento de enzimas protetoras (ex. superóxido dismutase) e uma grande variedade de fatores inibidores da coagulação. Também participa da modulação da resposta inflamatória, prevenindo a adesão leucocitária e outras citocinas. Tem sido demonstrado que a ruptura desta estrutura leva a um aumento da permeabilidade capilar, levando a acentuada inflamação e edema tissular (BRUEGGER *et al.*, 2015).

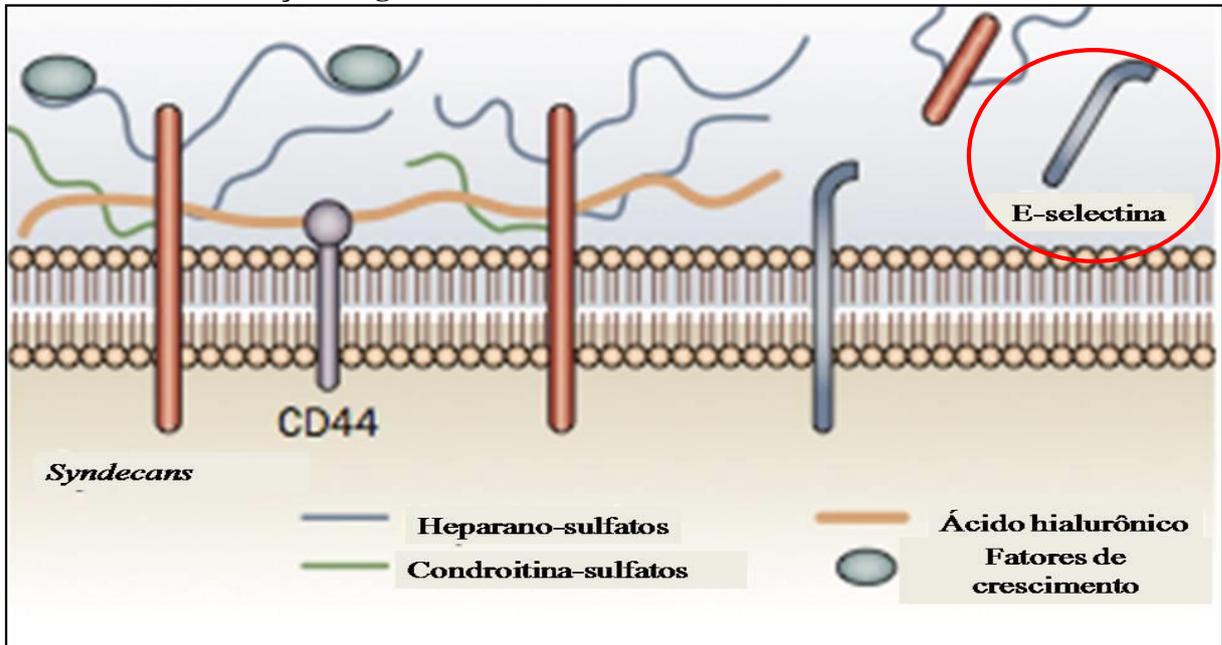
### 1.8.2 Cellular Adhesion Molecule (CAM)

As CAM são glicoproteínas expressas na superfície celular, com função de mediar adesão intercelular ou entre células e a matriz extra-celular, de recrutamento e de migração seletiva de células inflamatórias dos vasos até o local da lesão. O processo de adesão é essencial e ocorre em vários eventos biológicos. As CAM funcionam ainda como moléculas sinalizadoras e exercem importante papel na regulação da inflamação e da resposta imune (GUMBINER, 1996).

As CAM estão divididas em quatro classes, dependendo das características moleculares: integrinas, selectinas, imunoglobulinas e caderinas (FRANCISCHETTI *et al.*, 2010). Dentre as

selectinas, estão a l-selectina, e-selectina e p-selectina, localizadas nos leucócitos, células endoteliais e plaquetas, respectivamente (FIGURA 5).

**FIGURA 5 – Ilustração do glicocálix e selectinas**



Fonte: (RABELINK *et al.*, 2010), adaptado.

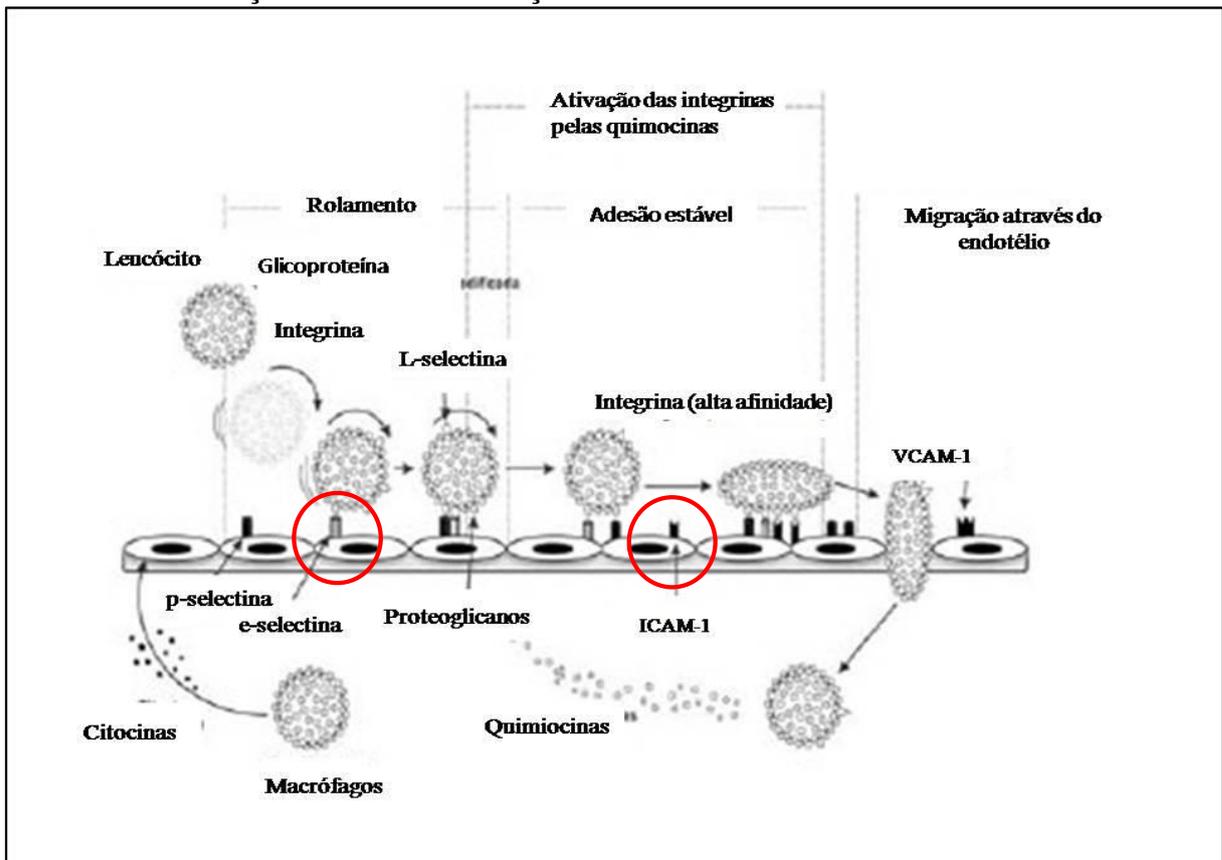
Na classe das imunoglobulinas, encontramos moléculas expressas no endotélio vascular, importantes processo de adesão celular, como a *vascular adhesion molecule-1* (VCAM-1) e *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) (RABB *et al.*, 1997). O ICAM-1 é um biomarcador de ativação endotelial e tem um papel importante na fisiopatologia da LRA (EDELSTEIN; AKCAY; NGUYEN, 2009) (FIGURA 6).

Nas cirurgias cardíacas, as alterações mecânicas do fluxo sanguíneo e a hemodiluição decorrentes do uso de CEC, podem causar ativação dos leucócitos e plaquetas, sendo o principal mecanismo ativador deste processo o contato do sangue com as superfícies artificiais da CEC (FRANCISCHETTI *et al.*, 2010).

Os leucócitos são as principais células sanguíneas envolvidas na resposta inflamatória após cirurgias com CEC. Durante o processo inflamatório, tanto as células endoteliais como os leucócitos são ativados pelas substâncias inflamatórias circulantes. Inicia-se a fase de rolamento dos leucócitos ao longo do endotélio e posterior adesão e transmigração para o tecido. Após ligação às células endoteliais, os leucócitos são ativados e liberam vários mediadores inflamatórios, metabólitos tóxicos de oxigênio e produtos da fosfolipase, que estão envolvidos

no aumento da permeabilidade do endotélio. Este complexo processo é iniciado e mantido pela interação dos leucócitos com as células endoteliais através de CAM específicas. No início do processo de rolamento, destacam-se as selectinas, dentre elas a l-selectina (participação no início do processo de adesão dos leucócitos ao endotélio), a p-selectina (participação apenas no rolamento) e a e-selectina (participação no rolamento e na adesão leucocitária). Em seguida, ocorre a forte adesão com participação das integrinas nos leucócitos e as imunoglobulinas nas células endoteliais. As imunoglobulinas são expressas nas células endoteliais como receptores para integrinas leucocitárias, dentre elas a VCAM-1 e a ICAM-1. Após a forte adesão, ocorre a migração dos leucócitos para os sítios de inflamação (FIGURA 6) (FRANCISCHETTI *et al.*, 2010).

**FIGURA 6- Ativação leucocitária: função das moléculas de adesão**



Fonte: (FRANCISCHETTI *et al.*, 2010), adaptado.

As formas solúveis destas moléculas podem ser encontradas no sangue sob várias circunstâncias. Em adultos com sepse, funcionaram como marcadores de ativação ou dano endotelial, assim como preditores de mortalidade. Mudanças nos níveis séricos das moléculas

de adesão foram raramente documentadas em estudos em crianças (BOLDT *et al.*, 1995; HUNSCHE; MOLOSSI, 2002; FRANCISCHETTI *et al.*, 2010).

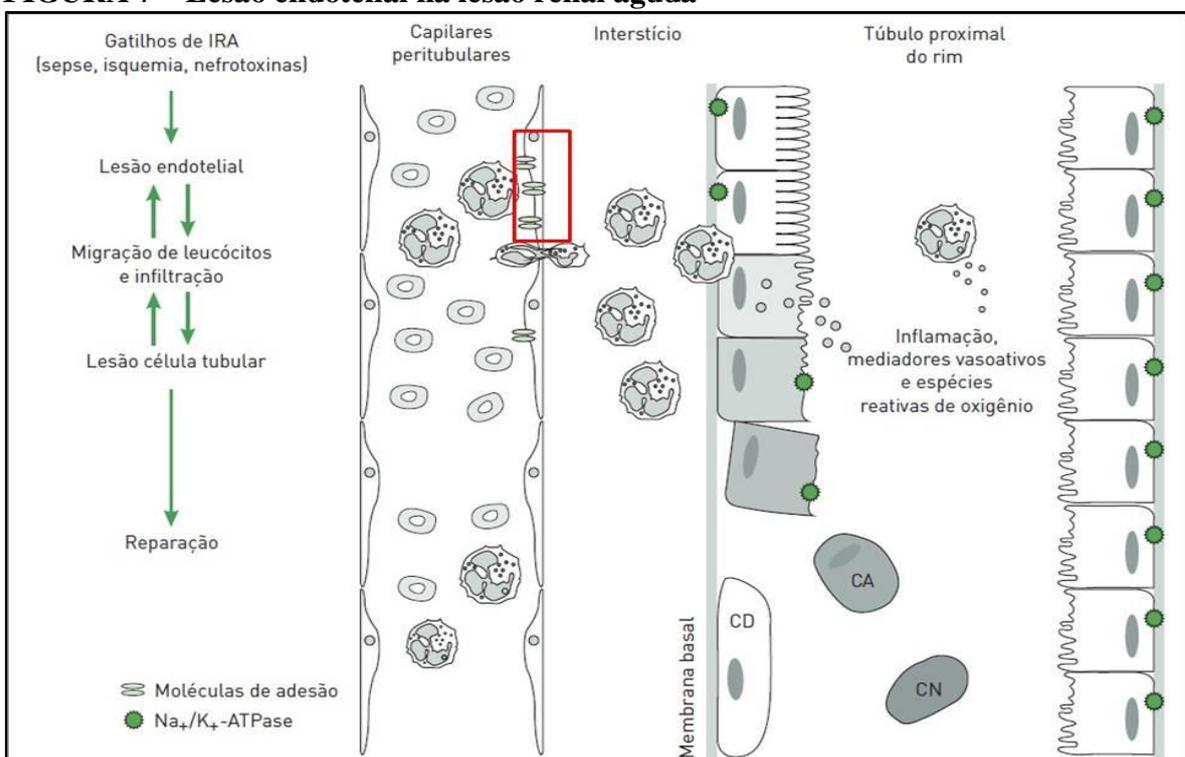
### 1.8.3 Glicocálix e LRA

Independente do tipo de insulto e do ambiente clínico, a resposta inflamatória parece desempenhar papel crucial na iniciação da LRA.

O glicocálix tem uma participação importante na regulação da função renal. (RABELINK; BOER; ZONNEVELD, 2010). As células endoteliais renais iniciam resposta inflamatória precoce, devido contato com vários agentes prejudiciais. Tem sido demonstrado que lesões isquêmicas prejudicam a função de barreira do endotélio, resultando em desorganização da integridade endotelial, aumentando a permeabilidade vascular e facilitando a infiltração de leucócitos no parênquima renal (EDELSTEIN; AKCAY; NGUYEN, 2009).

A ativação das células endoteliais está associada com liberação de componentes do glicocálix, moléculas de adesão e micro-partículas endoteliais na circulação. Marcadores da ativação endotelial podem ser detectados na circulação e representar um novo marcador de lesão de parede vascular (EDELSTEIN; AKCAY; NGUYEN, 2009; BONVENTRE; YANG, 2011) (FIGURA 7).

**FIGURA 7 – Lesão endotelial na lesão renal aguda**

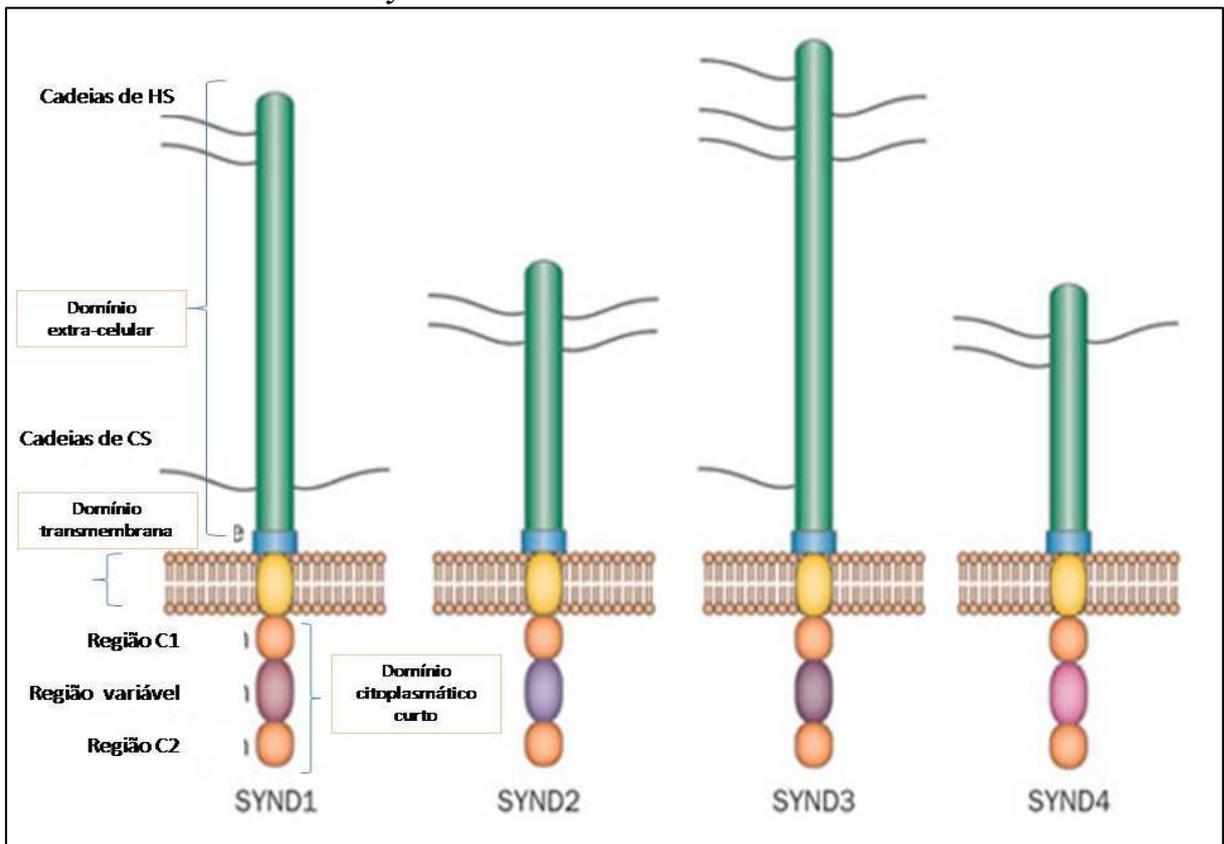


Fonte: (FRANCISCHETTI *et al.*, 2010), adaptado.

### 1.8.4 Syndecan

*Syndecans* são proteoglicanos heparano-sulfatos (PHS), compostos de um esqueleto protéico modificado por cadeias de heparano-sulfato (HS) e condroitina-sulfato (CS). A presença das cadeias de HS permite interação com um grande número de moléculas (TKACHENKO; RHODES, SIMONS, 2005). Cada *Syndecan* possui um domínio citoplasmático curto, um trans-membrana e um extra-celular. O domínio extracelular contém um esqueleto protéico que varia de tamanho de 20 a 45 kDa e é muito divergente devido à variedade de ligação com as cadeias de GAG. Diferentemente, os domínios trans-membrana e citoplasmáticos são bem conservados e uma característica comum do grupo. Nos vertebrados, estão presentes quatro genes para *Syndecan* (*Syndecan* -1, -2, -3 e -4). Cada membro da família do *Syndecan* tem um padrão de expressão espacial e temporal distintos. *Syndecan-1* é principalmente expresso no endotélio e células plasmáticas (ALEXOPOULOU; MULTHAUPT; COUCHMAN, 2007) (FIGURA 8).

**FIGURA 8 – Estrutura do *Syndecan***



Fonte: (PAP; BERTRAND, 2013), adaptado.

A destruição aguda do glicocálix endotelial, e conseqüente liberação de seus componentes para circulação sanguínea (dentre eles o *Syndecan-1*), têm sido demonstradas em estudos recentes com adultos submetidos a transplante hepático, a cirurgias cardíacas, em pacientes com choque séptico, após infarto agudo do miocárdio, choque cardiogênico, vítimas de traumas graves e depois de parada cardíaca (REHM *et al.*, 2007; GRUNDMANN *et al.* 2012; OSTROWSKI *et al.*, 2013; JOHANSEN *et al.*, 2015; JUNG *et al.*, 2015; RAHBAR *et al.*, 2015; SCHIEFER *et al.*, 2015).

O *Syndecan-1*, quando mensurado no sangue, é um marcador de lesão do glicocálix endotelial. A cirurgia cardíaca pode lesar o glicocálix endotelial de diversas maneiras: através da CEC, induzindo um estado pró-inflamatório ou ativação simpática. Considerando que o glicocálix endotelial tenha um importante papel na fisiopatologia da LRA-CC, seria o *Syndecan-1*, quando mensurado precocemente no pós-operatório, um bom preditor de LRA em crianças submetidas a cirurgias cardíacas?

# **OBJETIVOS**



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar se o *Syndecan-1* é um preditor de LRA grave em crianças submetidas a cirurgias cardíacas quando dosado precocemente no período pós-operatório.

### **2.2 Objetivos específicos**

Avaliar a capacidade preditora dos biomarcadores NGAL, e-selectina e ICAM-1 para LRA grave e seus benefícios adicionais a modelos clínicos.

Determinar se o *Syndecan-1* fornece um benefício adicional a modelos clínicos para predição de LRA grave.

Avaliar a associação do *Syndecan-1* com desfechos clínicos (tempos de permanência em ventilação mecânica, em UTI e hospitalar).

# **MATERIAL E MÉTODOS**

---

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Tipo de estudo**

Estudo de coorte, prospectivo e observacional de pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular para correção de cardiopatias congênitas e/ou adquiridas na faixa etária pediátrica em um hospital público no Estado do Ceará, no período de 01 de setembro de 2013 a dezembro de 2014.

#### **3.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pós-operatória pediátrica do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (Hospital de Messejana), no Estado do Ceará.

A UTI pós-operatória pediátrica é composta por oito leitos e destina-se, exclusivamente, para admissão de pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular. O perfil dos pacientes atendidos são crianças e adultos com cardiopatias congênitas e/ou adquiridas na faixa etária pediátrica.

#### **3.3 População do estudo**

A população do estudo foi constituída por todos os pacientes menores de 18 anos internados na UTI pós-operatória provenientes do centro cirúrgico para realização de cirurgia cardiovascular, em uma lista fornecida pelo serviço de arquivo médico-estatístico do hospital, do período de 01 de setembro de 2013 a 30 de dezembro de 2014.

#### **3.4 Critérios de inclusão e exclusão**

##### *3.4.1 Critérios de inclusão*

Foram incluídos todos os pacientes menores de 18 anos admitidos na UTI pós-operatória após realização de cirurgia cardiovascular, no período de 01 de setembro de 2013 a 30 de dezembro de 2014.

### 3.4.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Portadores de doença renal crônica pré-existente ou doença renal em estágio final;
- Crianças que evoluíram para óbito com menos de 24 horas de internamento na UTI;
- Crianças submetidas a transplante cardíaco, por apresentarem particularidades durante o internamento, como uso de drogas imunossupressoras/nefrotóxicas e um período de hospitalização prolongado;
- Crianças submetidas à cirurgia de ligadura de canal arterial e implante de marcapasso, por caracterizarem-se como procedimentos simples, com tempos de permanência na UTI e hospitalar curtos;
- Pacientes que foram transferidos para outros serviços por desconhecimento do desfecho clínico;
- Pacientes cujos responsáveis não preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Pacientes que não tiveram amostras de sangue coletadas durante o estudo.

## 3.5 Coleta de dados e procedimentos do estudo

Os participantes foram recrutados no período pré-operatório e seguidos após realização do procedimento cirúrgico. Os dados demográficos e as histórias médicas foram coletados a partir dos prontuários, baseados em protocolo previamente criado (APÊNDICE A).

As variáveis analisadas foram divididas em quatro grupos: variáveis pré-operatórias, variáveis da assistência intra-operatória, variáveis do período pós-operatório e variáveis laboratoriais.

### 3.5.1 Variáveis do período pré-operatório

- Idade do paciente à admissão hospitalar (dias);
- Sexo;
- Peso (quilogramas);
- Estatura (centímetros);
- Diagnóstico;

### 3.5.2 Variáveis do período intra-operatório

- Data da cirurgia;
- Cirurgia realizada;
- Tempo de CEC (minutos);
- Tempo de anóxia (minutos);
- Balanço hídrico (mililitros);
- Balanço sanguíneo (mililitros);
- Uso de drogas vasoativas (sim ou não);
- Escore *Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery* (RACHS-1), (ANEXO A), (JENKINS *et al.*, 2002).

### 3.5.3 Variáveis do período pós-operatório

- Pressão sistólica sanguínea na admissão na UTI (em percentis para sexo e idade);
- Tempo de ventilação mecânica (dias);
- Uso de terapias de substituição renal (TSR) (sim ou não);
- Cálculo diário do débito urinário a cada 12 horas e 24 horas (ml/kg/h);
- Cálculo do balanço hídrico-venoso diário (mililitros);
- Cálculo do acúmulo de líquidos em porcentagem para peso corporal nas primeiras 24 horas do PO;
- Escore inotrópico máximo nas primeiras 48 horas (GAIES, 2010);
- Dosagem de lactato no momento da admissão na UTI;
- Tempo de internamento na UTI (dias);
- Tempo de internamento do pacientes no hospital (dias);
- Idade do óbito (dias).

### 3.5.4 Variáveis laboratoriais

- Dosagem de uréia;
- Dosagem de creatinina (método Jaffé);
- Dosagem de *Syndecan-1*, e-selectina, ICAM-1;

- Dosagem de NGAL.

### 3.5.5 Procedimentos

Foram calculadas as TFG pré-operatórias, utilizando a fórmula de *Schwartz* com base na estatura de cada paciente (SCHWARTZ; BRION; SPITZER, 1987).

Fórmula de *Schwartz*:

$$\text{TFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{K x altura (cm)}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Sendo K uma constante que varia de acordo com a idade da criança (K = 0,45 para recém-nascidos a termo e crianças até dois 2 de idade; K =0,55 para crianças entre 2 e 12 anos e meninas entre 13 e 21 anos e K= 0,70 para meninos entre 13 e 21 anos).

Posteriormente foram determinados os percentis das TFG em relação à idade do paciente, baseado em um estudo publicado sobre função renal normal em 651 crianças (PIEPSZ; TONDEUR; HAM, 2006). Foram também calculados os acúmulos de líquidos, em porcentagem para peso corporal, nas primeiras 24 horas de PO e o declínio da TFG em relação à pré-operatória, utilizando a primeira creatinina sérica disponível 24 horas após cirurgia.

O RACHS-1 é um escore que propõe uma estratificação de risco dos procedimentos cirúrgicos cardíacos pediátricos. Contém seis categorias baseadas nos risco para mortalidade de cada procedimento (JENKINS *et al.*, 2002).

#### QUADRO 2- Mortalidade hospitalar de acordo com as categorias do escore RACHS-1

<b>Categoria do escore RACHS-1</b>	<b>Mortalidade estimada</b>
<b>Categoria 1</b>	<b>0,4 %</b>
<b>Categoria 2</b>	<b>3,8 %</b>
<b>Categoria 3</b>	<b>8,5 %</b>
<b>Categoria 4</b>	<b>19,4 %</b>
<b>Categoria 5</b>	<b>-</b>
<b>Categoria 6</b>	<b>47,7 %</b>

As amostras de sangue foram coletadas na admissão na UTI para dosagem de biomarcadores (*Syndecan-1*, e-selectina, ICAM-1) em um período máximo de 2 horas, simultaneamente à coleta dos exames de rotina já estabelecidos pelo serviço. As creatininas séricas foram dosadas na admissão do paciente na UTI, no primeiro e segundo dia PO de forma

sistemática (rotina do serviço); e, posteriormente, de acordo com a necessidade de cada paciente a critério dos médicos assistentes.

As amostras de sangue para dosagem dos biomarcadores foram centrifugadas e as alíquotas de plasma, armazenadas a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  até a data da análise. Cada paciente tinha uma dosagem de creatinina antes e após a cirurgia, utilizando o mesmo laboratório e o mesmo método de dosagem (Método de Jaffé).

### 3.5.6. Dosagem dos biomarcadores

O *Syndecan-1* foi dosado como biomarcador de lesão do glicocálix endotelial (Abcam, camBridge, MA, USA). A variação de detecção do *Syndecan-1* é de 8 a 256 ng/ml e o coeficiente de variação é de 6,2%. O ICAM-1, um marcador de ativação da célula endotelial, foi mensurado por um kit comercial disponível *Enzyme-linked immunosorbent assay kit* (ELISA) (*Life Technologies* Brasil, São Paulo, Brasil). A e-selectina, uma molécula de adesão endotelial, também foi dosada pelo método de ELISA (Abcam). Adicionalmente, foi utilizado o NGAL como biomarcador renal por ser um dos mais utilizados biomarcador de lesão renal após cirurgia cardíaca. O NGAL também foi dosado utilizando o método de ELISA (Abcam).

## 3.6. Desfechos

O principal desfecho analisado foi a LRA grave (estágio 2 e 3), baseado no escore KDIGO (QUADRO 1). Os desfechos secundários foram o tempo de ventilação mecânica e tempo de UTI.

## 3.7. Análise estatística

As variáveis contínuas foram comparadas utilizando o *T test* ou o *Mann-Whitney* teste, e as variáveis dicotômicas, com o teste qui-quadrado ou *Fisher. Pos hoc test* após o teste de  $\chi^2$  foi realizado quando mais de duas categorias estavam presentes. As correlações foram realizadas utilizando o *Spearman rank*. Para avaliar a associação dos biomarcadores com LRA, a coorte foi dividida em quartis, com base na dosagem do *Syndecan-1* na admissão do PO. Tendências ajustadas foram avaliadas através de regressão linear ou logística, dependendo do desfecho avaliado (*Wald  $X^2$  test*). Para avaliar a associação entre biomarcadores e LRA,

modelos de regressão logística foram utilizados. Utilizamos um modelo clínico ajustado para as principais variáveis associadas à LRA no PO de cirurgia cardíaca: idade, sexo, TFG basal, complexidade da cirurgia, uso e tempo de duração da CEC. Também foram incluídos componentes do IAR- diminuição precoce do clearance de creatinina estimado em relação ao valor de base e aumento, em porcentagem, do acúmulo de líquidos no primeiro dia de PO. Todas estas variáveis foram utilizadas para um modelo clínico para prever LRA grave.

As AUC-ROC foram calculadas para os biomarcadores e para o modelo clínico. Em relação ao *Syndecan-1*, o ponto ótimo foi definido de acordo com maior *Youden index*, que é calculado da seguinte maneira:  $[1 - (1 - \text{sensibilidade}) + (1 - \text{especificidade})]$  Posteriormente, o *Syndecan-1* foi adicionado ao modelo clínico e as AUC-ROC foram comparadas utilizando o método de De-long (DeLONG; DeLONG; CLARKE-PEARSON, 1988).

Para avaliar também o efeito na predição de LRA, determinamos o *Net reclassification improvement* (NRI) e o *Integrated discrimination improvement* (IDI) (COOK, 2008; PENCINA; DÁGOSTINO; STEYERBERG, 2011). Comparando o modelo clínico ao biomarcador, uma melhora na reclassificação é definida como um movimento de um paciente com LRA para uma categoria de risco (*up*LRA) ou um paciente sem LRA para uma categoria de risco mais baixa (*down*LRA). Para análise da NRI sobre a predição de LRA grave, categorias de risco foram definidas com baixa (< 10%), média (10 a 25 %) ou alta (>25%), baseado no modelo clínico (PARIKH *et al.*, 2011).

Similarmente, uma pior reclassificação ocorre se um paciente com LRA for reclassificado para uma categoria de risco mais baixa e se um paciente sem LRA for classificado para uma categoria de risco mais elevada. A NRI é a diferença na proporção de melhora de reclassificação e a proporção de piora na reclassificação  $(NRI = (p_{upLRA} - p_{downLRA}) + (p_{down\text{n}\tilde{a}o-LRA} - p_{up\text{n}\tilde{a}o-LRA}))$ , onde  $p_{upLRA}$  é o número de pacientes com LRA com reclassificação para uma categoria de risco maior dividido pelo número total de pacientes com LRA; e  $p_{downLRA}$  é o número de pacientes com LRA redefinidos para uma categoria de menor risco dividido pelo número total de pacientes com LRA. O mesmo processo ocorre com os pacientes sem LRA ( $p_{up\text{n}\tilde{a}o-LRA}$  é o número de pacientes sem LRA realocados em uma categoria de maior risco dividido pelo total de pacientes sem LRA; e o  $p_{down\text{n}\tilde{a}o-LRA}$ , número de pacientes sem LRA redirecionados para uma categoria menor, dividido pelo número total de pacientes sem LRA).

As análises dos dados foram realizadas utilizando o programa de estatística SPSS versão 19.0 para Windows (Chicago, IL, USA) e Versão R 2.14.1 (R *Development Core Team*, Viena, Áustria).

### **3.8 Aspectos Éticos.**

O projeto em estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará e do Centro de Estudos do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes. Foram observados todos os dispostos acerca da ética em pesquisa com seres humanos, conforme preconizado pela Resolução nº. 466/12 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, com parecer favorável sob o número 12950413.7.0000.5039

# RESULTADOS

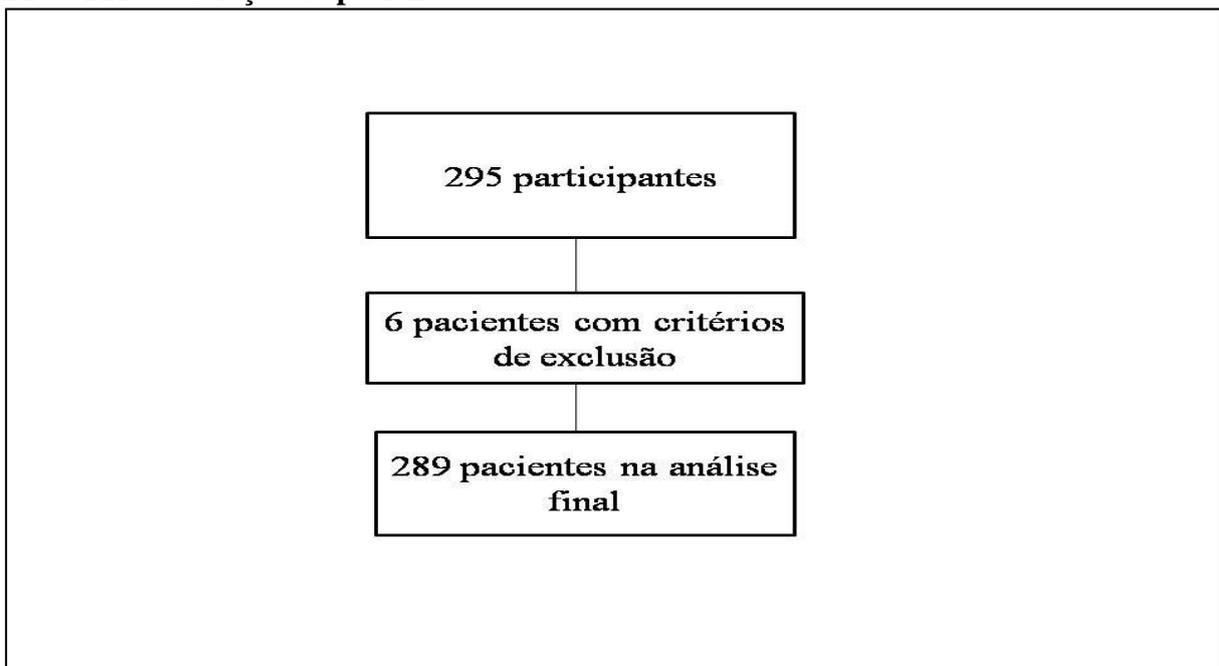
---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características do estudo de coorte

Foram selecionados 295 pacientes, porém seis pacientes foram excluídos por não apresentarem TCLE (n=1) ou amostras de sangue (n=5) (FIGURA 9). Na análise final, 289 pacientes participaram do estudo. Maioria das crianças (62 %) tinha idade menor que dois anos e 52,7% eram do sexo feminino. A maioria dos pacientes (72%) foi submetida a cirurgias com CEC. A média da TFG pré-operatória foi de  $92,7 \pm 72,1$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Durante os primeiros sete dias após cirurgia, 37 (12,8%) pacientes desenvolveram LRA severa. Dezenove participantes (6,6%) receberam terapias de substituição renal e 22 (7,6%) pacientes morreram. Aqueles que desenvolveram LRA grave tiveram escore RACHS-1 mais elevado, tempo de CEC mais prolongado e pressão arterial média mais baixa no momento da admissão na UTI. Em relação ao escore IAR, LRA esteve associado a um acúmulo de líquido mais acentuado e maior declínio da TFG no primeiro dia de pós-operatório (PO). A maioria dos pacientes com LRA grave apresentou diagnóstico após três dias de cirurgia (n=35, 94,6%) (TABELA 1).

**FIGURA 9 – Seleção de pacientes.**



**TABELA 1- Descrição e comparação das características demográficas das crianças com e sem lesão renal aguda grave**

	<b>Todos os pacientes (n= 289)</b>	<b>Sem LRA grave (n= 252)</b>	<b>Com LRA grave (n= 37)</b>	<b>P</b>
<b>Idade no dia da cirurgia (anos), média ± DP</b>	3,0±4,4	2,1±4,2	3,1±4,5	0,19
<b>Idade no dia da cirurgia, n (%)</b>				
< 1 mês	36 (12,4)	29 (11,5)	7 (18,9)	ns
1 mês a 2 anos	143 (49,5)	123 (48,8)	20 (54,1)	ns
2 to 13 anos	90 (31,1)	82 (32,5)	8 (21,6)	ns
13 to 18 anos	20 (6,9)	18 (7,1)	2 (5,4)	ns
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	137 (47,3)	120 (47,6)	17 (45,9)	0,86
<b>Função renal</b>				
<b>TFG pré-operatória (ml/min per 1.73m<sup>2</sup>), média ± DP</b>	93 ±72	92 ±76	99 ±71	0,65
<b>Escore RACHS-1, n (%)</b>				
1	48 (16,6)	48 (19)	0	<0,05
2	94 (32,5)	87 (34,5)	7 (18,9)	< 0,05
3	107 (37)	86 (34,1)	21 (56,8)	< 0,05
4	38 (13,1)	29 (11,5)	9 (24,3)	ns
<b>Não categorizado</b>	2 (0,8)	2 (0,9)	0	ns
<b>Uso de CEC, n (%)</b>	208 (72,0)	178 (70,6)	30 (81,1)	
<b>Tempo de CEC (min), média ± DP</b>	75 ±39	71 ±36	98 ±47	<0,001
<b>Tempo de clampeamento (min), média ± DP</b>	45 ±31	43 ±29	55 ±39	<0,001
<b>Pressão sanguínea sistólica na admissão na UTI (percentil para sexo e idade), média ± DP</b>	38 ±12	40 ±12	35 ±12	0,03
<b>Lactato sérico na admissão na UTI (mmol/l), média ± DP</b>	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,9	4,6 ± 3,3	<0,01
<b>Escore IVS máximo, mediana (IQR)</b>	0 (0-7)	0 (0-6)	9(0-24)	< 0,01
<b>Acúmulo de líquido nas primeiras 24 h (% do PC), média ± DP</b>	1,1±3,5	0,8±3,1	3,1±4,9	<0,01
<b>Desfechos</b>				
<b>Tempo de ventilação mecânica (dias), mediana (IQR)</b>	1 (1-5)	1(1-3)	9 (2-26)	<0,001
<b>Tempo de permanência em UTI (dias), mediana (IQR)</b>	5 (2-13)	4(2-10)	19 (7-40)	<0,001
<b>Tempo de permanência hospitalar (dias), mediana (IQR)</b>	15 (9-28)	14 (9-25)	32 (20-64)	<0,001
<b>Diálise, n (%)</b>	19 (6,6)	-	19 (51,3)	-
<b>Mortalidade, n (%)</b>	22 (7,6)	11 (4,6)	11(30,6)	<0,001

Fonte:Elaborado pelo próprio autor.

Nota:LRA grave é definida pelo uso de diálise ou duplicação da creatinina sérica durante a hospitalização. TFG, taxa de filtração glomerular; DP, desvio-padrão; Percentil da TFG foi calculada baseada em uma publicação sobre medida de função renal normal em crianças através de quantificação da TFG de 651 por medicina nuclear (ref). O escore RACHS-1 categoriza a complexidade dos procedimentos cirúrgicos. Procedimentos não categorizados pelo escore RACHS-1 não foram incluídos na análise contínua. CEC, circulação extracorpórea; UTI, unidade de terapia intensiva;IVS, escore inotrópico; PC, peso corporal; IQR, intervalo inter-quartile.

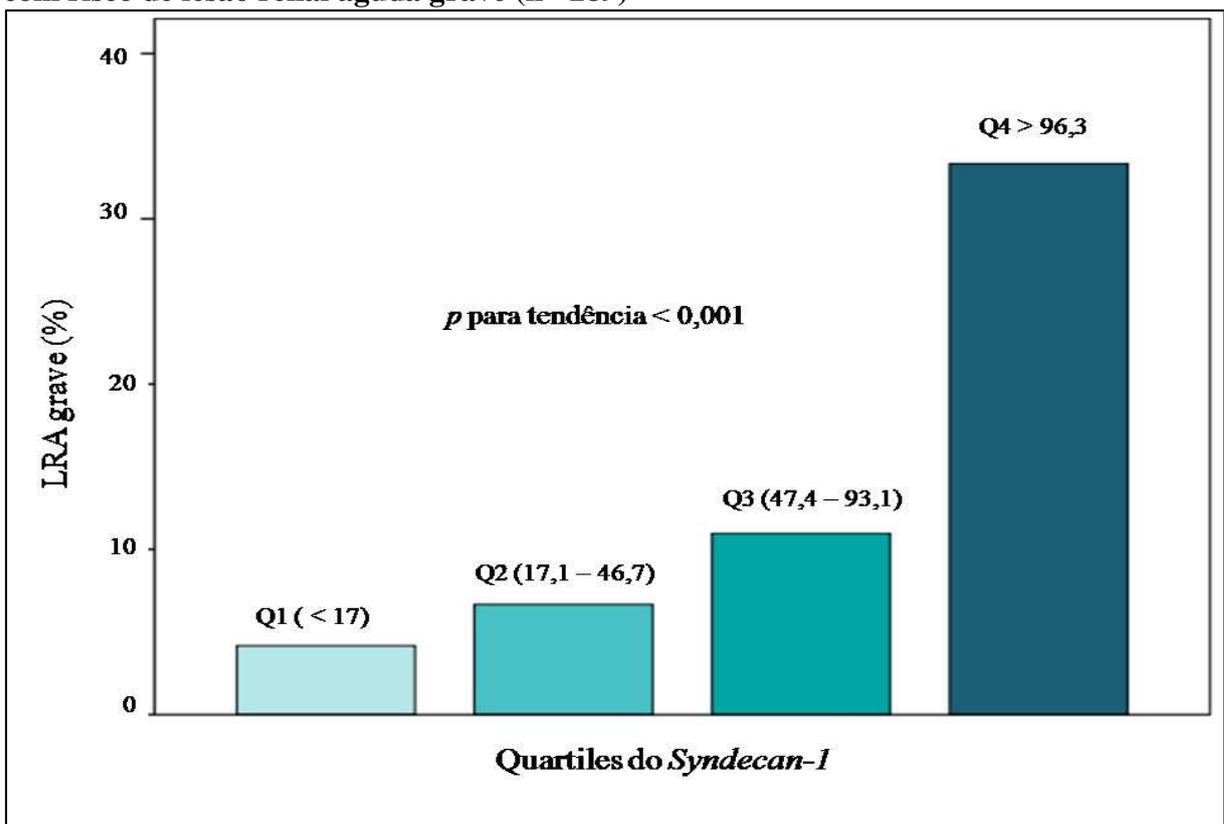
#### 4.2 Associações do *Syndecan-1* pós-operatório com variáveis clínicas e cirúrgicas

Os valores de *Syndecan-1* no PO (0 a 2 horas) após admissão na UTI apresentaram uma fraca, mas significativa associação com a TFG pré-operatória ( $r = 0,145$ ,  $p = 0,016$ ), pressão arterial sistólica na admissão ( $r = 0,144$ ,  $p = 0,018$ ) e apenas uma tendência com o acúmulo de líquidos no primeiro dia de PO ( $r = 0,107$ ,  $p = 0,07$ ). Não houve nenhuma associação linear com o tempo de CEC nem com os resultados de outros biomarcadores endoteliais medidos (e-selectina e ICAM-1;  $p = 0,75$  e  $p = 0,85$ , respectivamente).

#### 4.3 Associação do *Syndecan-1* pós-operatório e LRA grave

A mediana dos valores de *Syndecan-1* pós-operatório foram mais elevados em pacientes com LRA grave (103,6 ng/ml IQR 61,2 – 228,7 ng/ml versus 42,3 ng/ml IQR 15,3 – 78, ng/ml,  $p < 0.001$ ). As associações entre os valores do *Syndecan-1* pós-operatório, categorizadas em quartis, com o risco de LRA são apresentadas no gráfico 1.

**GRÁFICO 1 – Distribuição dos quartis do *Syndecan-1* pós-operatório: associação gradual com risco de lesão renal aguda grave (n= 289)**



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Nota: Nota: Q1, primeiro quartil; Q2, segundo quartil; Q3, terceiro quartil; Q4, quarto quartil; RR, risco; IC, intervalo de confiança.

Os quartis do *Syndecan-1* tiveram uma relação gradual com o risco para LRA, variando de 4,2 a 30,6% (valor de  $p$  para tendência  $< 0,001$ ). Após ajuste para variáveis clínicas, o quarto quartil foi significativamente associado com LRA grave (TABELA 2).

**TABELA 2 - Associação do *Syndecan-1* pós-operatório e lesão renal aguda grave**

Quartil do <i>Syndecan-1</i> (ponto de corte em ng/mL)	RR não ajustado (IC 95%)	RR ajustado para todas as características demográficas analisadas <sup>b</sup> (IC 95%)
Q1 (<17,0)	1 (referência)	1 (referência)
Q2 (17,1-46,7)	1,64 (0,38-7,14)	1,42 (0,29-7,00)
Q3 (47,4 – 93,1)	2,83 (0,72-1,13)	2,05 (0,45-9,29)
Q4 (> 96,3)	11,50 (3,29-0,20)	8,87 (2,31-34,03)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor. Valores em média  $\pm$  DP.

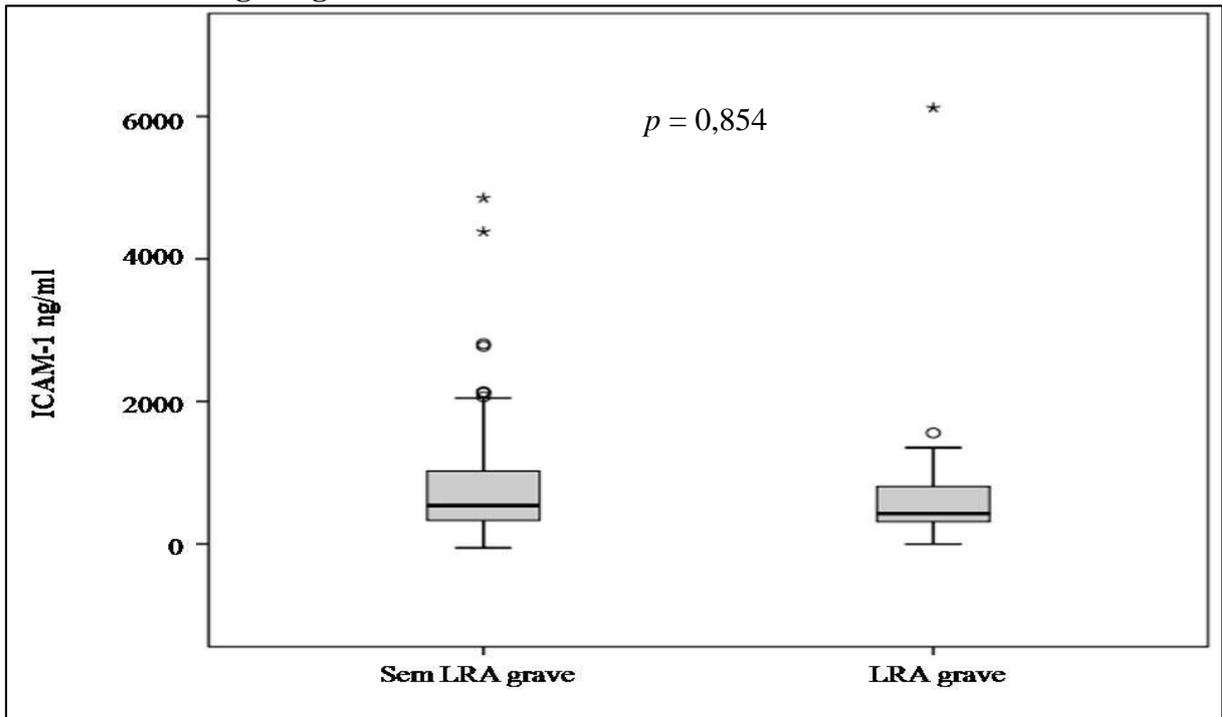
<sup>a</sup>LRA grave é definida com uso de diálise ou duplicação dos níveis de creatinina sérica durante hospitalização.

<sup>b</sup>Ajustado por idade (por ano), sexo, tempo de CEC  $\geq 120$  min, RACHS-1  $\geq 3$ , escore inotrópico máximo nas primeiras 48 h, lactato na admissão na UTI, percentil da TFG pré-operatória, diminuição da TFG em relação ao nível de base no primeiro dia de pós-operatório e acúmulo de líquido, em porcentagem, no primeiro dia de pós-operatório.

Nota: Q1, primeiro quartil; Q2, segundo quartil; Q3, terceiro quartil; Q4, quarto quartil; RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança.

Não houve nenhuma diferença entre as dosagens séricas do ICAM-1 ou da e-selectina em crianças com ou sem LRA (GRÁFICO 2 e GRÁFICO 3).

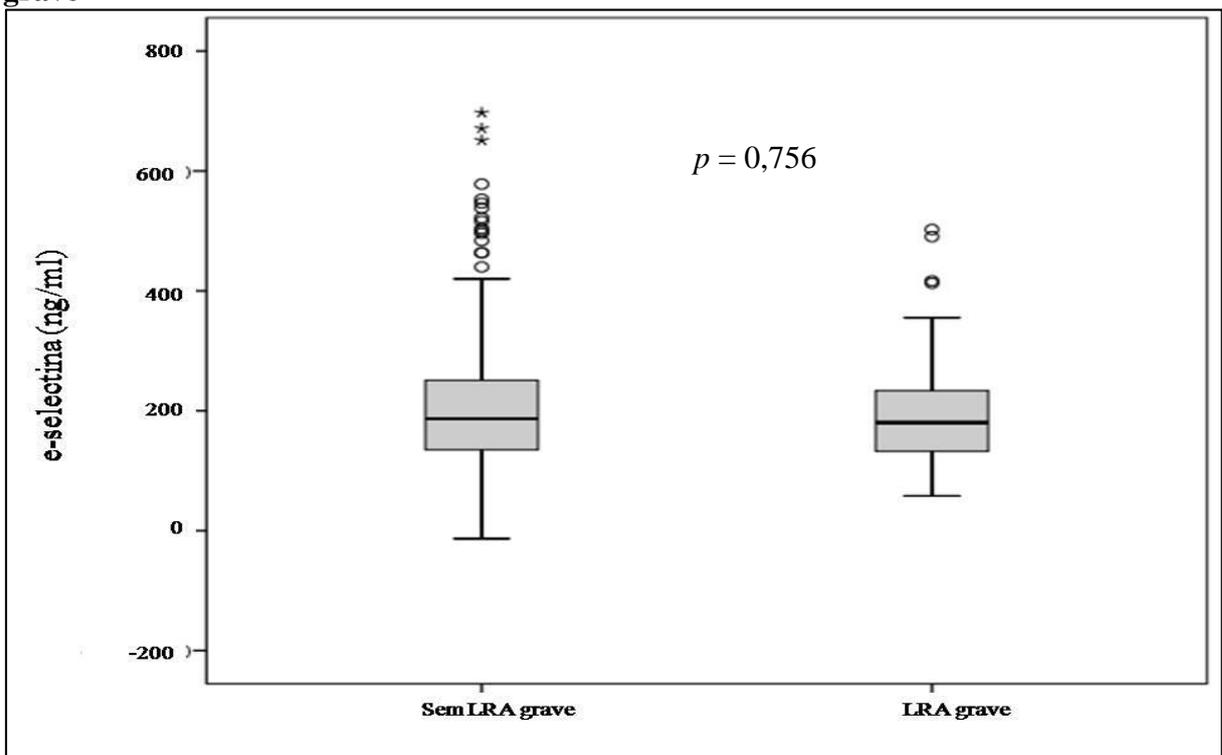
**GRÁFICO 2 - Dosagens séricas da *Intercellular adhesion molecule-1* em crianças com e sem lesão renal aguda grave**



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Nota: ICAM-1, *intercellular adhesion molecule- 1*; LRA, lesão renal aguda.

**GRÁFICO 3: Dosagens séricas da e-Selectina em crianças com e sem lesão renal aguda grave**



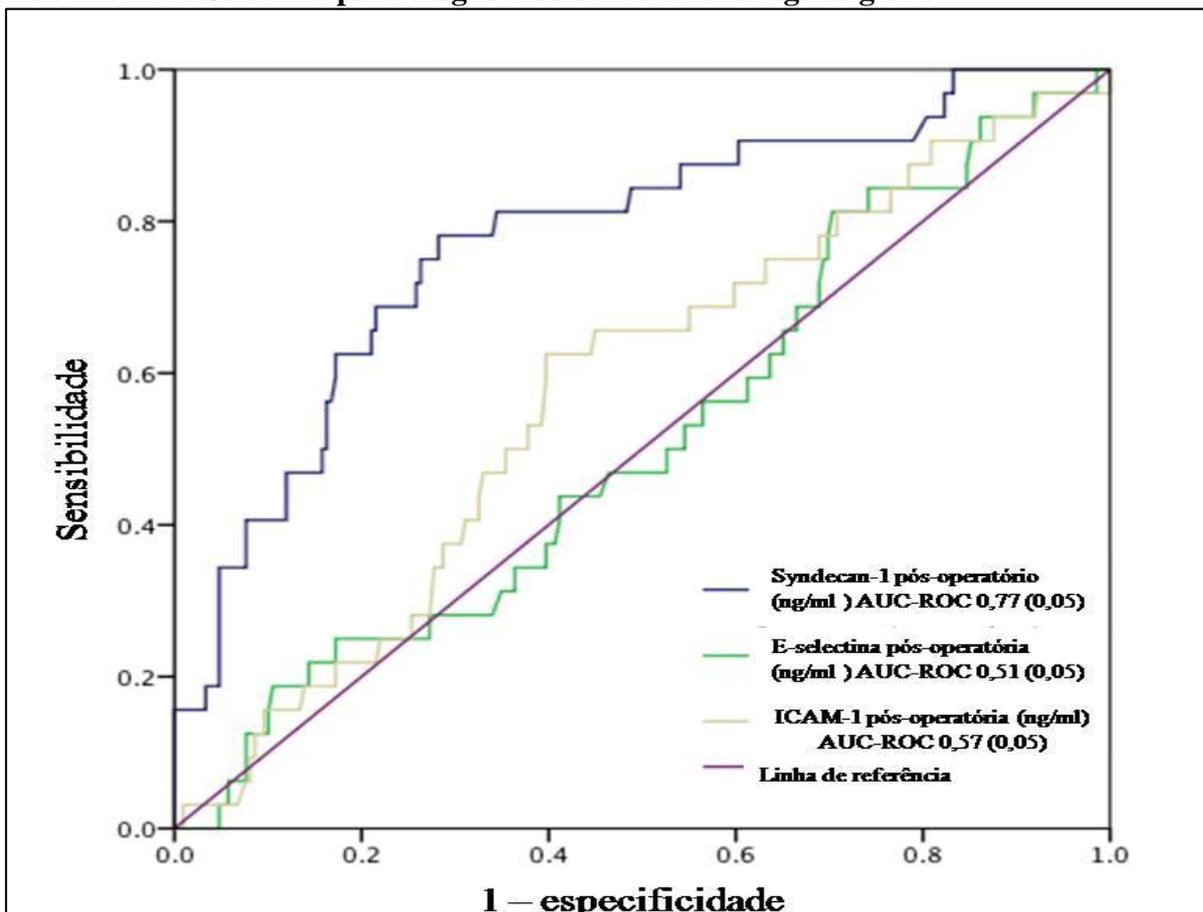
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Nota: LRA, lesão renal aguda .

#### 4.4 Teste diagnóstico

As AUC-ROC para o *Syndecan-1*, ICAM-1 e e-selectina estão mostradas no gráfico 4. Enquanto o ICAM-1 e a e-selectina não apresentaram valores discriminatórios para predição de LRA grave, o *Syndecan-1* teve uma AUC-ROC de 0,77. O valor de corte do *Syndecan-1* com máxima sensibilidade e especificidade foi 66,4 ng/ml (sensibilidade de 75,7% e especificidade de 69,1%).

**GRÁFICO 4 - Desempenho dos valores plasmáticos do *Syndecan-1*, *Intercellular adhesion molecule-1* e e-Selectina para diagnóstico de lesão renal aguda grave**



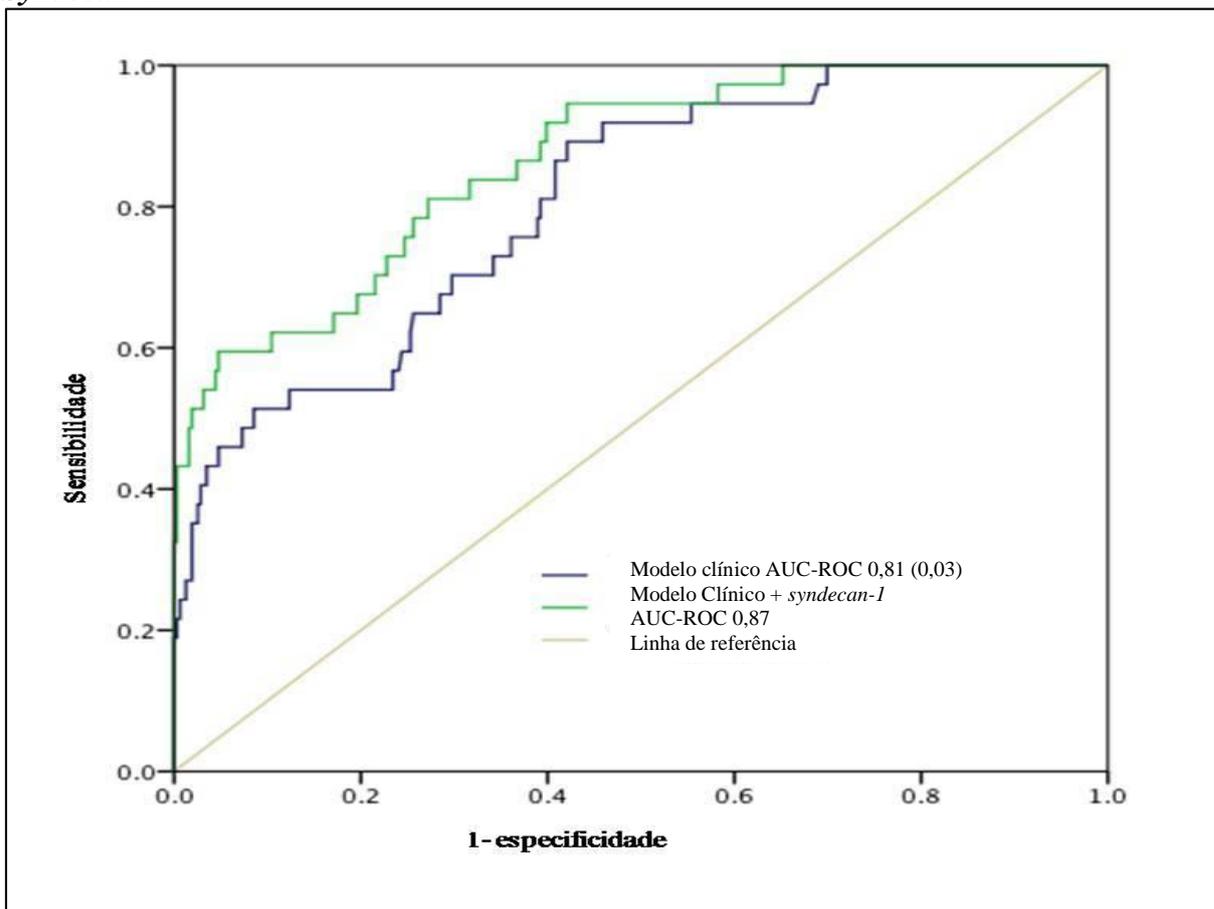
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Nota: AUC-ROC, *area under curve ROC*.

#### 4.5 Aumento da capacidade de predição de LRA ao se adicionar *Syndecan-1* pós-operatório ao modelo clínico e biomarcadores

O modelo clínico de predição com variáveis peri-operatórias (incluindo variáveis do IAR) para LRA apresentou uma AUC-ROC de 0,81. A adição do *Syndecan-1* pós-operatório, como um biomarcador, ao modelo clínico aumentou o poder de discriminação para 0,87 ( $p = 0,0034$  para comparação entre as curvas ROC) (GRÁFICO 5).

**GRÁFICO 5-**Desempenho diagnóstico do modelo clínico\* e modelo clínico associado com *Syndecan-1*



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Nota: \*- Modelo clínico: inclui idade, sexo, uso de CEC, tempo de CEC >120 minutos, RACHS1  $\geq 3$ , TFG pré-operatória (em percentil), pressão sanguínea sistólica na admissão da UTI (em percentil) e componentes do Índice de angina renal (diminuição precoce do clearance de creatinina estimado em relação aos valores basais e acúmulo de líquidos (em porcentagem) na admissão na UTI no primeiro dia de pós-operatório, adicionando ou não *Syndecan-1* plasmático pós-operatório

O *Syndecan-1* pós-operatório também melhorou a precisão de reclassificação de previsão de LRA. O NRI conferido pelo biomarcador foi aumentado tanto para reclassificação de pacientes sem LRA (p. ex. participantes sem LRA – NRI 0,08) como para crianças com LRA (p.ex. participantes com LRA grave – NRI 0,13). Em média, O NRI foi de 0,21. Como comparação, nós incorporamos o NGAL sérico ao modelo clínico e não houve melhora adicional (AUC-ROC 0,81). O NRI conferido pela inclusão do NGAL sérico foi de 0,01 em pacientes sem LRA e 0,02 no grupo com diagnóstico de LRA. Um resumo completo dos testes diagnósticos pode ser encontrado na tabela 3.

**TABELA 3 - Desempenho diagnóstico, *Net reclassification improvement* e *Integrated discrimination improvement* categóricos do modelo clínico\* com ou sem adição de biomarcadores pós-operatórios**

Lesão renal aguda grave								
	AUC-ROC (IC 95%)	<i>p</i>	Pacientes sem LRA NRI (EP)	Pacientes com LRA NRI (EP)	NRI total	Pacientes sem LRA IDI (EP)	Pacientes com LRA IDI (EP)	IDI total
NGAL plasmático (ng/ml)	0,67 (0,58 -0,77)	-	-	-	-			
<i>Syndecan-1</i> plasmático	0,77 (0,68 -0,85)	-	-	-	-			
Modelo clínico	0,81 (0,74 -0,88)							
Modelo clínico + NGAL	0,81 (0,74– 0,86)	0,319 <sup>a</sup>	0,01 (0,01) <sup>a</sup>	0,02 (0,02) <sup>a</sup>	0,03 <sup>a</sup>	< 0,01 (0,01) <sup>a</sup>	0,01 (0,01) <sup>a</sup>	0,012 <sup>a</sup>
Modelo clínico + <i>Syndecan-1</i>	0,87 (0,79 – 0,92)	< 0,05 <sup>b</sup>	0,08 (0,02) <sup>a</sup>	0,13 (0,05) <sup>a</sup>	0,21 <sup>a</sup>	0,03 (0,01) <sup>a</sup>	0,06 (0,06) <sup>a</sup>	0,09 <sup>a</sup>
Modelo clínico + NGAL + <i>Syndecan-1</i>	0,87 (0,79 – 0,91)	0,651 <sup>c</sup>	0,01 (0,01) <sup>c</sup>	0,03 (0,03) <sup>c</sup>	0,02 <sup>c</sup>	0,01 (0,01) <sup>c</sup>	0,01 (0,01) <sup>c</sup>	0,01 <sup>c</sup>

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Nota: Modelo clínico: idade, sexo, uso de circulação extra-corpórea (CEC), tempo de CEC > 120 minutos, RACHS1 ≥ 3, TFG pré-operatória (em percentil), pressão sanguínea sistólica na admissão na UTI (em percentil) e os componentes do Índice de angina renal (diminuição precoce do clearance de creatinina estimado em relação aos valores basais e acúmulo de líquidos (em porcentagem) na admissão na UTI no primeiro dia de pós-operatório).

<sup>a</sup> vs. modelo clínico.

<sup>b</sup> vs. modelo clínico e modelo clínico + NGAL.

<sup>c</sup> vs. modelo clínico + *Syndecan-1*.

IDI: *integrated discrimination improvement*; NRI: *net reclassification improvement*.

#### 4.6 Análise de sensibilidade

Os RNs apresentam características fisiológicas diferentes das crianças maiores, tornando o diagnóstico de LRA ainda mais complicado neste grupo. Pacientes submetidos às cirurgias classificadas na categoria 1 do escore RACHS-1 apresentam bons resultados, com baixas taxas de complicações e mortalidade próxima a zero pela menor complexidade dos procedimentos.

Como muitos estudos melhoraram suas populações analisadas, selecionamos uma sub-população constituída de pacientes submetidos a cirurgias com escores RACHS-1  $\geq 2$  e crianças com idade maior que um mês. Realizamos uma análise de sensibilidade utilizando esta sub-população (n = 203) e outra sub-população apenas com pacientes submetidos ao clampeamento aórtico (n = 189). Nestas sub-populações, o *Syndecan-1* pós-operatório continuou independentemente associado com LRA. Um resumo dos principais achados nesta sub-população podem ser encontrados nas tabelas suplementares 1 a 3.

**TABELA SUPLEMENTAR 1: Associação do *Syndecan-1* pós-operatório e lesão renal aguda grave em crianças maiores de 30 dias e submetidas a cirurgias com escore RACHS-1  $\geq 2$**

Quartil do <i>Syndecan-1</i> (ponto de corte em ng/mL)	Lesão renal aguda grave <sup>a</sup>		
	RR não ajustado (IC 95%)	RR ajustado para algumas variáveis demográficas <sup>b</sup> (IC 95%)	RR ajustado para todas as variáveis demográficas <sup>c</sup> (IC 95%)
Q1 (<17,0)	1 (referência)	1(referência)	1 (referência)
Q2 (17,1-46,7)	0,72 (0,11-4,50)	0,68 (0,11-4,29)	0,83(0,12-5,63)
Q3 (47,4 – 93,1)	1,91 (0,45-8,12)	1,91 (0,45-8,18)	1,90 (0,41-8,88)
Q4 (> 96,3)	8,00 (2,17-29,44)	7,93 (2,14-29,41)	6,64 (1,69-26,03)

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Nota: <sup>a</sup>LRA grave é definida pelo uso de diálise ou duplicação da creatinina sérica durante a hospitalização.

<sup>b</sup>Ajustado for idade (em ano), sexo, tempo de CEC > 120 min, RACHS1  $\geq 3$ , TFG pré-operatória (em percentil), diminuição do clearance de creatinina estimado em relação aos valores basais no primeiro dia de pós-operatório e acúmulo de líquidos (em porcentagem) no primeiro dia de pós-operatório na UTI.

RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança.

**TABELA SUPLEMENTAR 2-Desempenho diagnóstica e *Net reclassification improvement* categórico do modelo clínico\* com e sem adição de biomarcador pós-operatório em crianças maiores de 30 dias e submetidas a cirurgias com escore RACHS-1  $\geq 2$**

**Lesão renal aguda grave**

	AUC-ROC (EP)	<i>p</i>	Sem evento NRI (EP)	Evento NRI (EP)	Total NRI
NGAL plasmático (ng/mL)	0,69 (0,06)	-	-	-	-
<i>Syndecan-1</i> plasmático	0,81 (0,05)	-	-	-	-
Modelo clínico	0,79 (0,05)	-	-	-	-
Modelo clínico + NGAL	0,80 (0,04)	0,340 <sup>a</sup>	0,01 (0,01) <sup>a</sup>	0,03 (0,03) <sup>a</sup>	0,04 <sup>a</sup>
Modelo clínico + <i>Syndecan-1</i>	0,85 (0,04)	<0,05 <sup>b</sup>	0,06 (0,02) <sup>a</sup>	0,14 (0,06) <sup>a</sup>	0,20 <sup>a</sup>
Modelo clínico + NGAL + <i>Syndecan-1</i>	0,86 (0,04)	0,308 <sup>c</sup>	0,01 (0,01) <sup>c</sup>	0,07 (0,05) <sup>c</sup>	0,08 <sup>c</sup>

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Notas: \* Modelo clínico: idade, sexo, uso de circulação extra-corpórea (CEC); tempo de CEC >120 minutos; RACHS1  $\geq 3$ , TFG pré-operatória em percentil, pressão sanguínea sistólica na admissão na UTI (em percentil) e componentes do Índice de angina renal (IAR- diminuição precoce do clearance de creatinina estimado em relação aos valores basais no primeiro dia de pós-operatório e acúmulo de líquidos em porcentagem no primeiro dia de pós-operatório na UTI.

<sup>a</sup> vs. modelo clínico.

<sup>b</sup> vs. modelo clínico e modelo clínico + NGAL.

<sup>c</sup> vs. modelo clínico + *Syndecan-1*.

EP, erro padrão; NRI, *Net reclassification improvement*.

**TABELA SUPLEMENTAR 3-Associação do *Syndecan-1* pós-operatório e lesão renal aguda grave em crianças submetidas a cirurgias com clampeamento aórtico**

**Lesão renal aguda grave<sup>a</sup>**

Quartil do <i>Syndecan-1</i> (ponto de corte em ng/ml)	RR não ajustado (IC 95%)	RR ajustado <sup>b</sup> (IC 95%)
Q1 (<17,0)	1 (referência)	1 (referência)
Q2 (17,1 -46,7)	0,72 (0,11 - 4,50)	0,95 (0,18 -5,44)
Q3 (47,4 - 93,1)	1,91 (0,45 - 8,12)	1,78 (0,39 - 7,54)
Q4 (>96,3)	8,00 (2,17 - 29,44)	5,30 (1,76 - 16,28)

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Nota: <sup>a</sup>LRA grave é definida pelo uso de diálise ou duplicação da creatinina sérica durante a hospitalização.

<sup>b</sup>Ajustado for idade (em ano), sexo, tempo de CEC > 120 min, RACHS1  $\geq 3$ , TFG pré-operatória (em percentil), diminuição do clearance de creatinina estimado em relação aos valores basais no primeiro dia de pós-operatório e acúmulo de líquidos (em porcentagem) no primeiro dia de pós-operatório na UTI.

**TABELA SUPLEMENTAR 4 - Desempenho diagnóstico e *Net reclassification improvement* categórico do modelo clínico\* adicionando ou não de biomarcadores pós-operatório em crianças submetidas a cirurgias com clampeamento aórtico**

	AUC-ROC (EP)	<i>P</i>	Pacientes sem LRA NRI (EP)	Pacientes com LRA NRI (EP)	NRI Total
NGAL plasmático (ng/ml)	(0,59) (0,06)	-	-	-	-
<i>Syndecan-1</i> plasmático	0,78 (0,05)	-	-	-	-
Modelo clínico	0,77 (0,04)				
Modelo clínico + NGAL	0,78 (0,05)	0,59 <sup>a</sup>	0,01 (0,01) <sup>a</sup>	0,02 (0,02) <sup>a</sup>	0,03 <sup>a</sup>
Modelo clínico + <i>Syndecan-1</i>	0,83 (0,04)	< 0,05 <sup>b</sup>	0,06 (0,02) <sup>a</sup>	0,15 (0,05) <sup>a</sup>	0,21 <sup>a</sup>
Modelo clínico + NGAL + <i>Syndecan-1</i>	0,83 (0,04)	0,610 <sup>c</sup>	0,01 (0,01) <sup>c</sup>	0,04 (0,03) <sup>c</sup>	0,05 <sup>c</sup>

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Notas: \* Modelo clínico: idade, sexo, uso de circulação extra-corpórea (CEC); tempo de CEC >120 minutos; RACHS1 ≥ 3, TFG pré-operatória em percentil, pressão sanguínea sistólica na admissão na UTI (em percentil) e componentes do Índice de angina renal (IAR- diminuição precoce do clearance de creatinina estimado em relação aos valores basais no primeiro dia de pós-operatório e acúmulo de líquidos em porcentagem no primeiro dia de pós-operatório na UTI.

<sup>a</sup> vs. modelo clínico.

<sup>b</sup> vs. modelo clínico e modelo clínico + NGAL.

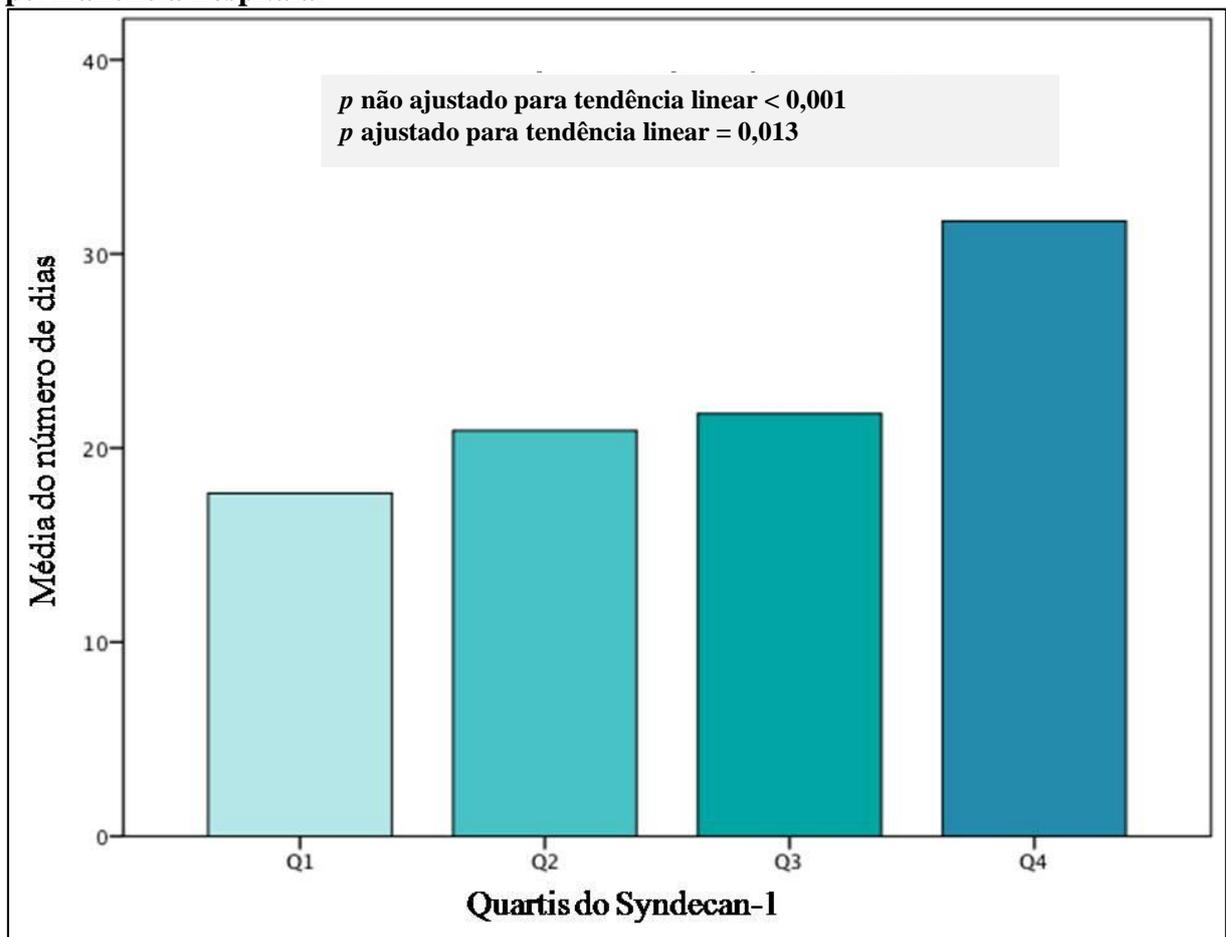
<sup>c</sup> vs. modelo clínico + *Syndecan-1*.

EP, erro padrão; NRI, *Net reclassification improvement*.

#### 4.7 *Syndecan-1* e eventos não-renais

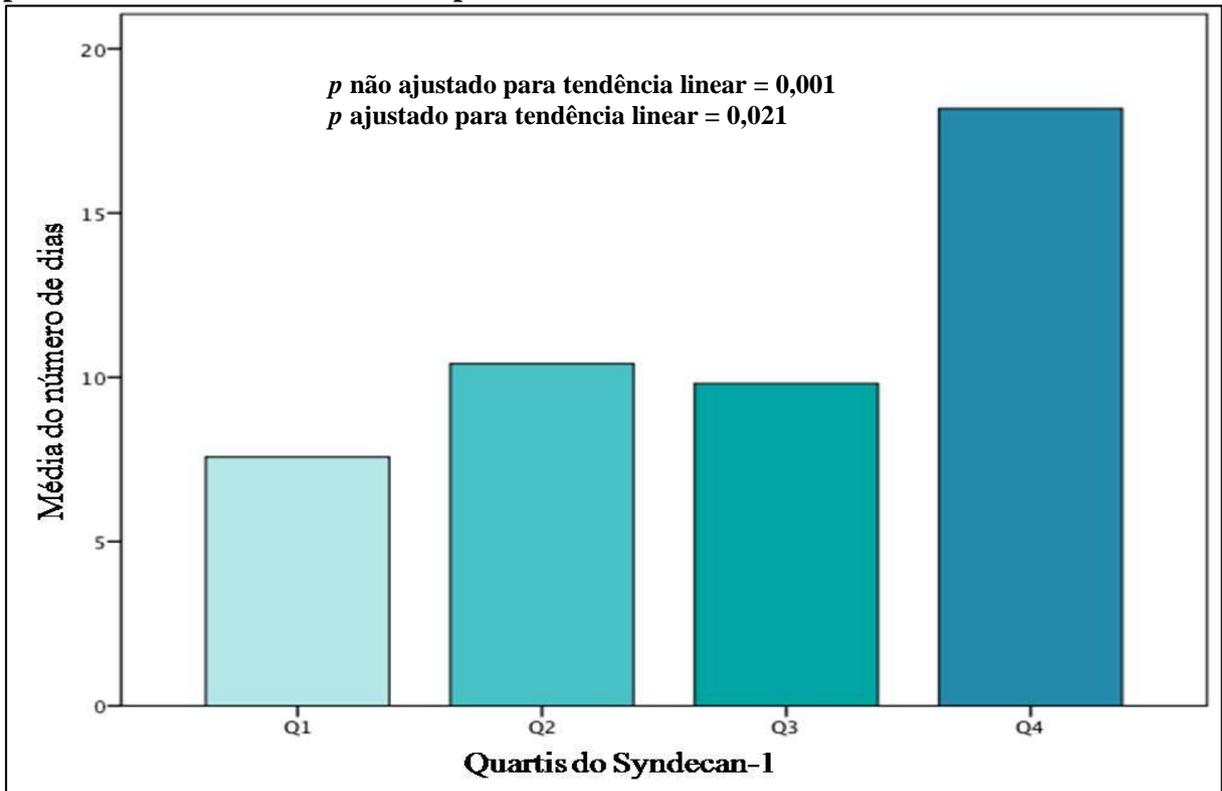
O *Syndecan-1* esteve linearmente associado com maiores tempos de permanência em UTI e hospitalar, após ajuste para outros fatores prognósticos. Em relação ao tempo de ventilação mecânica, houve apenas uma tendência de associação com os quartis de *Syndecan-1* após análise multivariada (GRÁFICOS 6,7 e 8).

**GRÁFICO 6- Associação dos quartis do *Syndecan-1* pós-operatório com tempo de permanência hospitalar**



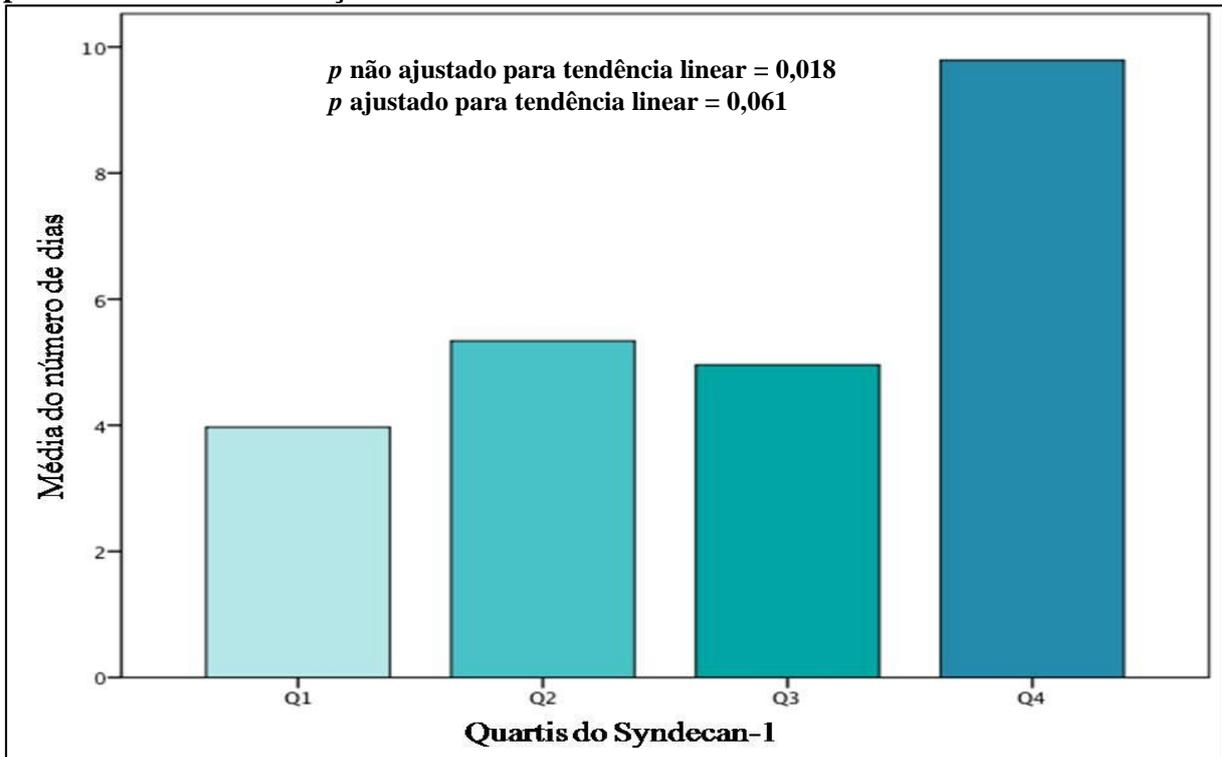
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

**GRÁFICO 7 - Associação entre os quartis do *Syndecan-1* pós-operatório com tempo de permanência em unidade de terapia intensiva**



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

**GRÁFICO 8- Associação entre os quartis do *Syndecan-1* pós-operatório com tempo de permanência em ventilação mecânica**



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

# DISCUSSÃO

---

## 5. DISCUSSÃO

Neste estudo, avaliamos três marcadores endoteliais em relação as suas capacidades de predição de LRA grave após cirurgias cardíacas pediátricas. Embora ICAM-1 plasmático e a e-selectina (marcadores da ativação de células endoteliais) não estivessem aumentados nos pacientes com LRA grave, o *Syndecan-1* foi forte e independentemente associado LRA após cirurgia cardíaca. Além disso, quando adicionado a um modelo clínico que incluiu, além de variáveis clínicas tradicionais, os componentes do IAR, ele melhorou a discriminação entre pacientes que desenvolveram ou não LRA.

O glicocálix endotelial age como um componente da barreira celular, regulando a permeabilidade, e como interface anti-agregante com o sangue. O rompimento desta estrutura leva a um aumento da permeabilidade capilar, agregação de leucócitos e plaquetas, levando a edema tissular, aumento do processo inflamatório e do estado pró-coagulante (ALPHONSUS; RODSETH, 2014).

*Syndecan -1* é um marcador de lesão do glicocálix endotelial, que está aumentado após cirurgias cardíacas (REHM *et al.*, 2007; SEVENNEVIG *et al.*, 2008). Embora o *Syndecan-1* não seja um biomarcador renal específico, houve um aumento nas evidências de que a injúria endotelial tem uma importante participação na fisiopatologia da LRA (VERNA; MOLITORIS, 2015). Outros biomarcadores não-renais específicos têm sido testados como preditores de LRA com resultados variáveis (LIU, 2014; BUCHOLZ, 2015). Anteriormente, o *Syndecan-1* apresentou-se como preditor de LRA em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e teve associação com LRA em pacientes com leptospirose (NEVES *et al.*, 2015; LIBÓRIO *et al.*, 2015).

Estudos anteriores já avaliaram o aumento do *Syndecan-1* no curso de cirurgias cardíacas com ou sem CEC. Em adultos e crianças, o pico do valor do *Syndecan -1* foi alcançado precocemente após o desclameamento (SEVENNEVIG *et al.*, 2008; BRUEGGER *et al.* 2015). Esse conhecimento sobre o aumento precoce dos níveis de *Syndecan-1* nos levou a escolha de um momento precoce para coleta das amostras de sangue no período pós-operatório (0 a 2 horas).

Apenas um estudo foi realizado avaliando o *Syndecan-1* em crianças submetidas a cirurgias cardíacas anteriormente. Eles demonstraram maior liberação de componentes do glicocálix endotelial (*Syndecan-1* e ácido hialurônico) devido à lesão por isquemia/reperfusão,

similarmente ao processo encontrado em adultos. Os valores do *Syndecan-1* no período pós-operatório (5 minutos depois da retirada de CEC e na admissão na UTI) foram substancialmente mais elevados em relação aos do pré-operatório. Porém, nesta pesquisa, não foram realizadas análises do *Syndecan-1* com desfechos clínicos (BRUEGGER *et al.*, 2015) Em nosso trabalho, evidenciamos ainda a associação do *Syndecan-1* com maiores tempos de permanência em UTI e hospitalar. A demonstração do aumento dos níveis séricos do *Syndecan-1* em pacientes com LRA grave, proporciona uma indicação da presença de lesão do glicocálix renal em crianças submetidas a cirurgias cardíacas.

Os valores de *Syndecan-1* apresentaram relação com o uso de CEC, porém não se evidenciou co-linearidade com sua duração no presente estudo. Na publicação de Bruegger *et al.*(2015), os níveis de *Syndecan-1* encontraram-se mais elevados em pacientes submetidos a cirurgias com CEC associada com clampeamento aórtico e hipotermia (BRUEGGER *et al.*2015).

Em comparação a outros biomarcadores renais e cardíacos avaliados no período peri-operatório de cirurgias cardíacas, o *Syndecan-1* isolado apresentou, pelo menos, um desempenho similar a outros biomarcadores renais e superiores a biomarcadores cardíacos em prever eventos renais (ZAPITELLI *et al.*, 2011; PARIKH *et al.*, 2011; ZAPITELLI *et al.*, 2012; PARIKH *et al.*, 2013). Num estudo avaliando diferentes biomarcadores renais, a melhor área sob curva ROC alcançada no período pós-operatório precoce foi a da interleucina 18 (IL-18) urinária (AUC-ROC 0,72) (PARIKH *et al.*, 2011). Um dos biomarcadores renais mais promissores neste cenário, a cistatina-C, teve uma AUC-ROC de 0,80 para prever LRA, quando mensurada precocemente no período pós-operatório (ZAPITELLI *et al.*, 2011). Um recente estudo avaliou biomarcadores cardíacos como preditores de LRA no período pré e pós-operatório e concluíram que o *Heart fatty acid binding protein* (h-FABP) teve a melhor AUC-ROC quando adicionado a um modelo clínico (AUC-ROC 0,80) (BUCHOLZ *et al.*,2015).

Avaliamos também um modelo clínico que incluiu variáveis já previamente utilizadas em estudos anteriores, mas adicionamos variáveis recentemente descritas do IAR (BASU *et al.*, 2014). Embora o IAR tenha sido desenvolvido para crianças criticamente enfermas, utilizamos seus componentes e consideramos todos os pacientes no pós-operatório no mesmo grupo de risco e incluímos mudanças precoces na TFG estimada e sobrecarga hídrica. Ao se adicionar estas variáveis, alcançamos um desempenho muito bom com o modelo clínico (para comparação, no consórcio TRIBE-AKI, o modelo clínico teve uma AUC-ROC de 0,75)

(ZAPITELLI *et al.*, 2011). Embora grandes mudanças nos valores de AUC-ROC não sejam esperadas quando comparados modelos semelhantes, principalmente quando o primeiro modelo já atingiu uma boa AUC-ROC, o *Syndecan-1* foi capaz de melhorar a capacidade discriminatória no nosso modelo clínico estendido.

Ao contrário dos biomarcadores renais, o aumento do *Syndecan-1* plasmático ocorreu independente da injúria tubular. Então, nós admitimos a hipótese de que ao se adicionar um biomarcador do tecido renal, seria possível proporcionar uma substancial informação preditiva adicional. Para avaliar esta hipótese, mensuramos também o NGAL plasmático. Embora não tenha ocorrido uma diferença no desempenho quando o NGAL foi adicionado ao modelo clínico com *Syndecan-1*, este resultado deve ser visto com cuidado. Embora o NGAL plasmático tenha sido escolhido por ser o mais estudado biomarcador renal, no nosso estudo apresentou apenas uma moderada AUC-ROC, adicionando apenas um discreto benefício ao modelo clínico (ZHOU *et al.*, 2015). Pode ser possível que outros biomarcadores renais possam ter importância quando usados em combinação com o *Syndecan-1*.

Além de avaliar o potencial uso do *Syndecan-1* pós-operatório na estratificação de risco para LRA grave após cirurgia cardíaca pediátrica, nosso estudo também demonstrou uma provável participação da lesão do glicocálix na fisiopatologia da LRA-CC. A manutenção da integridade do glicocálix pode ser um objetivo para reduzir a LRA neste cenário.

As medidas de outros biomarcadores endoteliais (ICAM-1 e e-selectina) não estiveram associados com LRA em nosso estudo. Nossos dados estão de acordo com estudos anteriores que falharam em demonstrar quaisquer diferenças entre estas moléculas de adesão em pacientes com sepse com ou sem LRA (POWELL, 2014). Em cirurgias cardíacas, a ausência de associação entre o aumento do ICAM-1 e LRA pode ser, pelo menos em parte, explicado pela redução observada nos seus níveis após a CEC quando comparados as amostras pré-operatórias (BOLDT, 1995). Embora as moléculas de adesão tenham um papel importante na fisiopatologia da LRA (LEDORZE, 2009), nós especulamos que os níveis séricos pós-operatórios não reflitam suas expressões locais no tecido renal.

Embora seu uso na prática clínica dependa de estudos adicionais, o *Syndecan-1* tem algumas características que facilitam o uso em larga escala: pode ser realizado pelo método ELISA, uma técnica laboratorial amplamente utilizada; o custo para realização do exame foi

menor que doze dólares no nosso estudo e pode ser ainda mais barato com o uso em larga escala; e, finalmente, leva menos de uma hora para conseguir o resultado.

Biomarcadores que permitem o diagnóstico precoce de LRA podem ser utilizados na prática clínica para evitar a exposição de pacientes sob risco de LRA a drogas nefrotóxicas, por exemplo. Igualmente, terapias farmacológicas para prevenção e tratamento da LRA têm sido mal sucedidas apesar dos benefícios comprovados como visto em estudos pré-clínicos e selecionar pacientes com elevado risco de desenvolvimento de LRA ajudará a avaliar o real potencial de novos agentes terapêuticos em futuros estudos clínicos. Finalmente, acreditamos que o próximo desafio para o *Syndecan-1* e outros biomarcadores de LRA seja testar suas habilidades para direcionar intervenções terapêuticas ou outras condutas clínicas.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, mas pelo menos duas devem ser abordadas. Primeiramente, este estudo foi realizado em apenas um centro de referência para tratamento de cardiopatias congênitas. Embora nossa incidência de LRA grave esteja próxima às taxas descritas em outras publicações, nossas taxas de diálise e mortalidade foram três vezes maiores, respectivamente, que em outras pesquisas realizadas em países desenvolvidos (PARIKH *et al.* 2011; ZAPITELLI *et al.*, 2011; RICCI *et al.*, 2013). Entretanto, nossas taxas foram semelhantes a encontradas em países em desenvolvimento (LARRAZABAL *et al.*, 2007; EKURE *et al.*, 2015). Sugerimos que outras variáveis fora do período pós-operatório, como retardo no diagnóstico de cardiopatias congênitas e a dificuldade de acesso aos cuidados especializados, possam contribuir para esta mortalidade mais elevada

O segundo ponto a ser analisado é que nossas dosagens do *Syndecan-1* foram realizadas em apenas um momento precoce do período pós-operatório. Estudos anteriores têm demonstrado que há um grande aumento de *Syndecan-1* plasmático após CEC e estes níveis se mantêm estáveis além do momento da admissão do paciente na UTI. Este mesmo estudo descreveu o valor médio do *Syndecan-1* pré-operatório de crianças com cardiopatias congênitas de 37.4 ng/ml, um valor três vezes menor do que nossos valores no período pós-operatório (BRUEGGER *et al.*, 2015). Devido a este significativo incremento nos valores do pós-operatório, é improvável que os valores do *Syndecan-1* pré-operatórios tenham impacto significativo nos nossos resultados.

# CONCLUSÃO

---

## 6 CONCLUSÃO

Em conclusão, o *Syndecan-1*, quando dosado precocemente no período pós-operatório, é um marcador útil para prever o desenvolvimento de LRA grave após cirurgias cardíacas em crianças. Ao acrescentar o *Syndecan-1* pós-operatório a um modelo clínico, mesmo em um que já tenha variáveis do IAR, houve um significativo aumento da capacidade preditora de LRA grave.

O *Syndecan-1* também mostrou associação com os tempos de permanência em UTI e hospitalar e uma tendência com o tempo de ventilação mecânica.

O ICAM-, a e-selectina e o NGAL não apresentaram uma boa capacidade preditora para LRA e nem proporcionaram benefício adicional a modelos clínicos.

## **REFERÊNCIAS**

---

ABU-OMAR, Y.; RATNATUGA, C. Cardiopulmonary bypass and renal injury. **Perfusion**, v. 21, n.4, p.209-213, Jul. 2006.

AKCAN-ARIKAN, A; ZAPITELLI, M.; FOFTIS, L.; WASHBURN, K.; FEFFERSON, L.S.; GOLDSTEIN, S. L. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. **Kidney International**, v. 71, n. 10, p. 1028–1035, Mar. 2007.

AKCAY, A.; NGUYEN, Q.; EDELSTEIN, C. L. Mediators of inflammation in acute kidney injury. **Mediators of Inflammation**, v. 2009, Nov.2009.

ALABBAS, A.; CAMPBELL, A.; SKIPPEN, P.; HUMAN, D.; MATSELL, D.; MAMMEN, C. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: A retrospective study. **Pediatric Nephrology**, v. 28, n. 7, p. 1127–1134, Mar. 2013.

ALEXOPOULOU, A. N.; MULTHAUPT, H. A. B.; COUCHMAN, J. R. Syndecans in wound healing, inflammation and vascular biology. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 39, n. 3, p. 505–528, 2007.

ALKANDARI, O.; EDDINGTON, K.A.; HYDER, A.; GAUVIN, F.; DUCRUET, T.; GOTTESMAN, R.; PHAN, V.; ZAPPITELLI, M. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. **Critical Care**, v.15, n. 3, p.R146, Jun. 2011.

ALKAN, T.; AKCEVIN, A.; TURKOGLU, H.; PAKER, T.; SASMAZEL, A.; BAYER, V.; ERSOY, C.; ASKIN, D.; AYTAC, A. Postoperative Prophylactic Peritoneal Dialysis in Neonates and Infants After Complex Congenital Cardiac Surgery. **American Society of Artificial Internal Organs**, v. 52, n. 6, p. 693–697, Jul. 2006.

ALPHONSUS, C.S.; RODSETH, R.N. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. **Anaesthesia**, v. 69, n.7, p.777-784, Jul. 2014.

AMORIM, L.F.P.; PIRES, C.A.B.; LANA, A.M.A.; CAMPOS, A.S.; AGUIAR, R.A.L.P.; TIBÚRCIO, J.D.; SIQUEIRA, A.L.; MOTA, C.C.C.; AGUIAR, M.J.B. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29.770 newborn infants. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 1, p. 83–90, Jan.2008a.

ANDREOLI, S. P. Acute kidney injury in children. **Pediatric Nephrology**, v. 24, n. 2, p. 253–263, Jan. 2009.

ARIKAN, A. A.; ZAPPITELLI, M.; GOLDSTEIN, L.S.; NAIPAUL, A.; JEFFERSON, L.S.; LOFTIS, L.L. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children\*. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 13, n. 3, p. 253–258, May. 2012.

ASKENAZI, D. J.; AMBALAVANAN, N.; GOLDSTEIN, S. L. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? **Pediatric Nephrology**, v. 24, n. 2, p. 265–274, Feb. 2009.

AYDIN, S.; HOWARD, H.; BLAUFOX, A.; PARNELL, V.; CHOUDHURY, T.; PUNNOOSE, A. Acute Kidney Injury, As Defined By the RIFLE Criteria, Is Associated With Mortality and Length of Stay in Children Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 14, p. E450, Apr.2012.

BASTIN, A.J.; OSTERMANN, M.; SLACK, A.J.; DILLER, G.P.; FINNEY, S.J.; EVANS, T.W. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute kidney Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. **Journal of Critical Care**, v.28, n. 4, p. 389-396, Aug. 2013.

BASU, R. K.; Wang, Y.; Wong, H. R.; Chawla, L. S.; Wheeler, D. S. Incorporation of biomarkers with the renal angina index for prediction of severe AKI in critically ill children. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 9, n. 4, p. 654–62, Apr. 2014a.

BASU, R. K. ZAPPITELLI, M.; BRUNNER, L.; WANG, Y.; WONG, H.R.; CHAWLA, L.S.; WHEELER, D.S.; GOLDSTEIN, S.L. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. **Kidney International**, v. 85, n. 3, p. 659–67, Mar. 2014b.

BELLOMO, R.; RONCO, C.; KELLUM, J.A.; MEHTA, R.L.; PALEVSKY, P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Critical Care** (London, England), v. 8, n. 4, p. R204–R212, May. 2004.

BELLOMO, R.; KELLUM, J. A.; RONCO, C. Defining and classifying acute renal failure: From advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 3, p. 409–413, Jan.2007.

BERNIER P.L; STEFANESCU, A; SAMOUKOVIC, G; TCHERVENKOV C.I. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. **Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. Pediatric Cardiac Surgery Annual**, v.33, n.3, p:26–34. 2010.

BLINDER, J. J.; GOLDSTEIN, S.L.; LEE, V.V.; BAYCROFT, A.; FRASER, C.D.; NELSON, D.; JEFFERIES, J.L. Congenital heart surgery in infants: Effects of acute kidney injury on outcomes. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 143, n. 2, p. 368–374, Feb. 2012.

BOIGNER, H., BRANNATH, W.; HERMON, M.; STOLL, E.; BURDA, G.; TRITTENWEIN, G., GOLEJ, J. Predictors of mortality at initiation of peritoneal dialysis in children after cardiac surgery. **The Annals of thoracic surgery**, v.77, n.1, p. 61-65, Jan. 2004.

BOJAN, M.; LOPEZ-LOPEZ, V. POUARD, P.; FALISSARD, B.; JOURNOIS, D. Limitations of Early Serum Creatinine Variations for the Assessment of Kidney Injury in Neonates and Infants with Cardiac Surgery. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. e79308, Nov. 2013.

BOJAN, M.; GIOANNI, S.; VOUHE, P.R.; POMPIDOU, G.; JOURNOIS, D.; POUARD, P.; Early initiation of peritoneal dialysis in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery is associated with a significant decrease in mortality. **Kidney International**, v.82, p. 474–481, May. 2012.

BOLDT, J.; OSMER, C.H.; LINKE, L.C.; DAPPER, F.; HEMPELMANN, G. Circulating adhesion molecules in pediatric cardiac surgery. **Anesthesia & Analgesia**, v.81, n. 6, p.1129-1135, Jun.1995.

BONVENTRE, J.; YANG, L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 11, p. 4210–4221, Nov.2011.

BOSI, G.; GARANI, G.; SCORRANO, M.; CALZOLARI, E.; ASTOLFI, G.; COCCHI, G.; MAGNANI, C.; VIOLA, P. Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. **Journal of Pediatrics**, v. 142, n. 6, p. 690–698, Mar. 2003.

BOYD, J. H., FORBES, J., NAKADA, T. A., WALLEY, K. R., RUSSELL, J. A. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality\*. **Critical care medicine**, v. 39, n.2, p. 259-265, Feb. 2011.

BRESOLIN, N.; SILVA, C.; HALLLAL, A.; TOPOROVSKI, J.; FERNANDES, V.; GÓES, J.; CARVALHO, F.L. Prognosis for children with acute kidney injury in the intensive care unit. **Pediatric Nephrology**, v. 24, n. 3, p. 537–544. Jan.2009.

BRODSKY, S. V.; GOLIGORSKY, M.S. Endothelium Under Stress: Local and Systemic Messages. **Seminars in Nephrology**, v. 32, n. 2, p. 192–198. Mar.2013.

BROWN, J.R.; COCHRAN, R. P.; LEAVITT, B.J.; DACEY, L.J.;ROSS, C.S.; MACKENZIE, T.; KUNZELMAN, K.S.; KRAMER, R. S.; HERNANDEZ, F.;HELM, R. E.;WESTBROOK, B.M.;DUNTON, R.F.;MALENKA, D. J.; O'CONNOR, G.T. Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery. **Circulation**, v.116, n.I, p.139 -143, Sep. 2007.

BRUEGGER, D.; BRETTNER, F.; ROSSBERG, I.; NUSSBAUM, C.; KOWALSKI, C.; JANUSZEWSKA, K.; BECKER, B.F.; CHAPPELL, D. Acute Degradation of the Endothelial Glycocalyx in Infants Undergoing Cardiac Surgical Procedures. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 99, n. 3, p. 926–931, Mar. 2015.

BUCHOLZ, E. M; WHITLOCK, R.P.; ZAPPITELLI, M.; DEVARAJAN, P.; EIKELBOOM, J.; GARG, A.X.; THIESSEN PHILBROOK, H.; DEVEREAUX, P.J.; KRAWCZESKI, C.D.; KAVSAK, P.; SHORTT, C.; PARIKH,C.R.; FOR THE TRIBE-AKI CONSORTIUM. Cardiac Biomarkers and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. **Pediatrics**. v. 135, n.4, p. 945 - 956, Apr. 2015.

COCA, S. G.; YALAVARTHY, R.; CONCATO, J.; PARIKH, C R. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. **Kidney International**, v. 73, n. 9, p. 1008–1016, May. 2008.

COOK, N.R. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. **Clinical Chemistry**, v. 54, n. 1, p.17-23, Jan. 2008.

DeLONG, E.R.; DeLONG, D.M.; CLARKE-PEARSON, D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. **Biometrics**. v.44, n.3, p.837-845, Sep. 1988.

DENT, C.L.; MA, Q.; DASTRALA, S.; BENNETT, B.; MITSNEFES, M.M.; BARASCH, J.;DEVARAJAN, P. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. **Critical Care** (London, England), v. 11, n. 6, p. R127, Dec. 2007.

DEVARAJAN, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. **Pediatric Nephrology**, v. 23, n. 2, p. 194–200, Apr. 2011.

DOS SANTOS, EL HALAL, M. G.; CARVALHO, P. R. A. Acute kidney injury according to pediatric RIFLE criteria is associated with negative outcomes after heart surgery in children. **Pediatric Nephrology**, v. 28, n. 8, p. 1307–1314, Aug.2013.

EDLER, I; LINDSTROM, K. The history of echocardiography. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v 30, n.12, p.1565–644, Dec. 2004.

EKURE, E.N.; ESEZOBOR, C.I.; SRIDHAR, A.; VASUDEVAN, J.; SUBRAMANYAN, R.; CHERIAN, K.M. Cardiac surgery-associated acute kidney injury in a developing country: Prevalence, risk factors and outcome. **Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantation**, v.26, n.3, p.489-96, Jun. 2015.

FADEL, F. I.; ABDEL RAHMAN, A.M.O.;MOHAMED, M.F.;HABIB, S. A.; IBRAHIM, M.H.; SLEEM, Z.S.; BAZARAA, H. M.; SOLIMAN, M.M.. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Archives of Medical Science*, v. 8, n. 2, p. 250–255, May. 2012.

FRANCISCHETTI, I.; MORENO, B.; SCHOLZ, M.;YOSHIDA, W.B. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperfusão.**Revista Brasileira Cirurgia Cardiovascular**, v. 25, n. 4, p. 575–584, Dec. 2010.

FREIRE, K.M.S.; BRESOLIN, N.L.; FARAH, A.C.F.; CARVALHO, F.L.C.; GÓES, J.E.C. Lesão renal aguda em crianças: incidência e fatores prognósticos em pacientes gravemente enfermos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n. 2, p. 166–174, Jun.2010.

GIL-RUIZ GIL-ESPARZA, M. A.;ALCARAZ ROMERO, A.J.;ROMERO OTERO, A.;GIL VILLANUEVA, N.;SANAVIA MORÁN, E.;RODRÍGUEZ SÁNCHEZ DE LA BLANCA, A.;LORENTE ROMERO, J.; BELLÓN CANO, J. M. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. **Pediatric Nephrology**, v. 29, n. 7, p. 1265–1272, Jul. 2014.

GOLDSTEIN, S.L.; SOMERS, M. J. G.; BAUM, M.; SYMONS, J.M.; BROPHY, P. D.; BLOWEY, D.; BUNCHMAN, T.E.; BAKER, C.; MOTTES, T.; MCAFEE, N.; BARNETT, J.; MORRISON, G.; ROGERS, K.; FORTENBERRY, J. D. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. **Kidney International**, v. 67, n. 2, p. 653–658, Feb. 2005.

GOLDSTEIN, S. L.; CHAWLA, L. S. Renal angina. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 5, p. 943–949, Apr. 2010.

GRUNDMANN, S.; FINK, K.; RABADZHIEVA, L.; BOURGEOIS, N.; SCHWAB, T.; MOSER, M.; BODE, C.;BUSCH, H.J. Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome. **Resuscitation**, v. 83, n.6, p. 715-20, Jun. 2012.

GUITTI, J. C. D. S. Aspectos Epidemiológicos das Cardiopatias Congênitas em Londrina, Paraná. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 74, n. 5, p. 395–399, May. 2000.

GUMBINER, B. M. Cell adhesion: The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell*, v. 84, n. 3, p. 345–357, Feb.1996.

HAASE, M.; BELLOMO, R.; DEVARAJAN, P.; SCHLATTMANN, P. ; HAASE-FIELITZ, A. BAGSHAW, S.M.; BOGLE, R.; CHANGCHUN, C.; CONSTANTIN, J.M.; CRUZ, D.;DRAGUN, D.; FREI, U.;GOLDSTEIN, S.L.; KOYNER, J.; KRAWCZESKI, C.D.; LIMA, E.Q.; LING, W.; MAKRIS, K.; MALYSZKO, J.; MURRAY, P.; NICKOLAS, T. L.; PUNTMANN, V.; RONCO, C.; WAGENER, G.; WHEELER, D.S.; XIN, C.; ZAPPITELLI, M.; ZHAOHUI, N.Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 54, n. 6, p. 1012–1024, Dec. 2009.

HAASE-FIELITZ, A.; BELLOMO, R.; DEVARAJAN, P.; STORY, D.;MATALANIS, G.; DRAGUN, D.; HAASE, M. A. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 2, p. 553, Feb.2009.

HASSINGER, A. B.; WALD, E. L.; GOODMAN, D. M. Early Postoperative Fluid Overload Precedes Acute Kidney Injury and Is Associated With Higher Morbidity in Pediatric Cardiac Surgery Patients. **Pediatric Critical Care Medicine** : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, v.15,n.2, p. 1–8, Feb.2014.

HAYES, L.W.; OSTER, R.A.; TOFIL, N.M.; TOLWANI, A. J. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. **Journal of Critical Care**, v. 24, n. 3, p. 394–400, Sep. 2009.

HAZLE, M.A.; GAJARSKI,R.J.; YU, S.; DONOHUE, J.; BLATT,N.B. Fluid overload in infants following congenital heart surgery. **Pediatric Critical Care Medicine** : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, v. 14, n. 1, p. 44–9,Jan. 2013a.

HAZLE, M.A.; GAJARSKI, R.J.; AIYAGARI, R.;YU, S.; ABRAHAM, A.; DONOHUE, J.; BLATT, N.B. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 146, n. 4, p. 861–867, Oct. 2013b.

HOFFMAN, J. I. E.; KAPLAN, S. The Incidence of Congenital Heart Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 12, p. 1890-1900, Jun.2002.

HOSTE, E. J.; CLERMONT, G.; KERSTEN, A.; VENKATARAMAN, R.; ANGUS, D. C.; DE BACQUER, D.; KELLUM, J.A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. **Critical Care** (London, England), v. 10, n. 3, p. R73, May. 2006.

HSU, C. W.; SYMONS, J. M. Acute kidney injury: Can we improve prognosis? **Pediatric Nephrology**, v. 25, n. 12, p. 2401–2412, Dec. 2010.

HUNSCHE, A.; MOLOSSI, S. Perfil sérico da molécula de adesão intercelular -1 no pós-operatório cardíaco de lactentes submetidos à circulação extracorpórea. **Jornal de Pediatria**, v.78, n.3,p.237-243, Jan.2002.

JENKINS, K.J.; GAUVREAU, K.; NEWBURGER, J.W.; SPRAY, T.L.; MOLLER, J.H.; IEZZONI, L.I. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, n. 123, v. 1, p. 110–118, Jan. 2002.

JOHANSEN, M. E.; JOHANSSON, P.I.; OSTROWSKI,S.R.; BESTLE, M. H.; HEIN, L.; JENSEN, A. L.; SØE-JENSEN, P.; ANDERSEN, M. H.; STEENSEN, M.; MOHR,T.; THORMAR ,K.; LUNDGREN, B.; COZZI-LEPRI, A.; LUNDGREN, J.D.; JENSEN, J.U. Profound endothelial damage predicts impending organ failure and death in sepsis. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 41, n.1, p.16-25, Jan. 2015.

JUNG, C.; FUERNAU, G., MUENCH, P.; DESCH, S.; EITEL, I.; SCHULER, G.; ADAMS, V.; FIGULLA, H.R.; THIELE, H. Impairment of the endothelial glycocalyx in cardiogenic shock and its prognostic relevance. **Shock**. v.43, n.5, p.450-5, May. 2015.

KELLUM, J.A.; BELLOMO, R.; RONCO,C.; MEHTA, R.; CLARK, W.; LEVIN, N.W. Consensus development in acute renal failure: The Acute Dialysis Quality Initiative. **Current Opinion in Critical Care**, v.11, n.6,p. 527-532, Dec. 2005.

Kidney Disease: Improving Global outcomes (KDIGO). Acute Injury Work group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney International Supplements**, v.2, n.1, p.1-138, Mar. 2012.

KOYNER, J.L.; PARIKH, C.R. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.8, n.6, p.1034-42, Jun.2013.

KOYNER, J.L.; BENNETT, M. R.; WORCESTER, E.M.; MA, Q.; RAMAN, J.; JEEVANANDAM, V.; KASZA, K. E.; O'CONNOR, M. F.; KONCZAL, D. J.; TREVINO, S.;

DEVARAJAN, P.; MURRAY, P. T. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. **Kidney International**, v. 74, n. 8, p. 1059–1069, Oct. 2008.

KRAWCZESKI, C. D.; WOO, J. G.; WANG, Y.; BENNETT, M. R.; MA, Q.; DEVARAJAN, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. **The Journal of Pediatrics**, v. 158, n. 6, p. 1009–1015, Jun. 2011.

LANDONI, G., ZANGRILLO, A., FRANCO, A., ALETTI, G., ROBERTI, A., CALABRO, M. G., MARINO, G. Long-term outcome of patients who require renal replacement therapy after cardiac surgery. **European Journal of Anaesthesiology**, 23(01), 17-22, Jan. 2006.

LARRAZABAL, L.A.; JENKINS, K.J.; GAUVREAU, K.; VIDA, V.L.; BENAVIDEZ, O.J.; GAITÁN, G.A.; GARCIA, F.; CASTAÑEDA, A.R. Improvement in congenital heart surgery in a developing country: the Guatemalan experience. **Circulation**, v.23, n.116, p.1882-7, Oct.2007.

LI, S.; KRAWCZESKI, C.D.; ZAPPITELLI, M.; DEVARAJAN, P.; THIESSEN-PHILBROOK, H.; MATH, M.; STAT, A.; COCA, S.G.; KIM, R.W.; PARIKH, C.R. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 6, p. 1493–1499, Jun. 2012.

LIBÓRIO, A. B.; BRANCO, K. M. P. C.; TORRES DE MELO BEZERRA, C. Acute kidney injury in neonates: From urine output to new biomarkers. **BioMed Research International**, v. 2014, Mar. 2014.

LIBÓRIO, A.B.; BRAZ, M.B.; SEGURO, A.C.; MENESES, G.C.; NEVES, F.M.; PEDROSA, D.C.; CAVALCANTI, L.P.; MARTINS, A.M.; DAHER, E.DE F. Endothelial glycocalyx damage is associated with leptospirosis acute kidney injury. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.92, n.3, p.611-6, Mar. 2015.

LIU, K.D.; ALTMANN, C.; SMITS, G.; KRAWCZESKI, C. D.; EDELSTEIN, C. L.; DEVARAJAN, P.; FAUBEL, S. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. **Critical Care (London, England)**, v. 13, n. 4, p. R104, Jul. 2009.

LOEF, B.G.; EPEMA, A.H.; SMILDE, T.D.;HENNING, R. H.;EBELS, T.;NAVIS, G.;STEGEMAN, C.A. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 16, n. 1, p. 195–200, Jan.2005.

LOK, C. E., AUSTIN, P. C., WANG, H., TU, J. V. Impact of renal insufficiency on short-and long-term outcomes after cardiac surgery. **American Heart Journal**, v.148, n.3, p.430-438, Set.2004.

MÅRTENSSON, J.; MARTLING, C.-R.; BELL, M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. **British Journal of Anaesthesia**, v. 109, n. 6, p. 843–50, Dec. 2012.

MEHTA,R.L.; KELLUM, J.A.; SHAH, S.V.; MOLITORIS, B.A; RONCO, C.; WARNOCK, D.G.; LEVIN, A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical Care** (London, England), v. 11, n. 2, p. R31, Marc.2007.

MEHTA, R. L.; CHERTOW, G. M. Acute renal failure definitions and classification: time for change? **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 14, n. 8, p. 2178–2187, Aug. 2003.

MEL, E.; DAVIDOVITS, M.; DAGAN, O. Long-term follow-up evaluation of renal function in patients treated with peritoneal dialysis after cardiac surgery for correction of congenital anomalies. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 147, n. 1, p. 451–5,Jan. 2014.

MITCHELL, S.C.; KORONES, S. B.; BERENDES, H.W. Congenital Heart Disease in 56,109. Births Incidence and Natural History. **Circulation**, v. 43,n. 3, p. 323-32. Mar. 1971.

MISHRA, J.; DENT, C.; TARABISHI, R.; MITSNEFES, M. M.; MA, Q.; KELLY, C.; RUFF, S.M.; ZAHEDI, M.; SHAO, M.; BEAN, J.; MORI, K.; BARASCH, J.; DEVARAJAN, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. **The Lancet**, v. 365, n. 9466, p. 1231–1238, Apr. 2005.

MOLITORIS, B. A. Transitioning to Therapy in Ischemic Acute Renal Failure. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 1, p. 265–267, Jan. 2003.

MORGAN, C. J.; ZAPPITELLI, M.; ROBERTSON, C. M.; ALTON, G. Y.; SAUVE, R. S.; JOFFE, A. R., WESTERN CANADIAN COMPLEX PEDIATRIC THERAPIES FOLLOW-UP GROUP. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. **The Journal of Pediatrics**, v. 162, n.1, p.120-127, Jan.2013.

NEVES F.M.; MENESES, G.C.; SOUSA, N.E.; PESSOA BEZERRA DE MENEZES, R.R.; PARAHYBA, M.C.; MARTINS, A.M.; LIBÓRIO, A.B. Syndecan-1 in Acute Decompensated Heart Failure- Association with Renal Function and Mortality. **Circulation Journal**, v.;79, n.7, p.1511-9, Jun. 2015.

NIEUWDORPA, M.; MEUWESEA, M.C.; VINKB, H.; HOEKSTRAC, J.B.L.; KASTELEINA, J.J.P.; STROESA, E.S.G. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. **Current Opinion in Lipidology**, v. 16, n. 5, p. 507–511, Oct. 2005.

OSTROWSKI, S.R.; PEDERSEN, S.H.; JENSEN, J.S.; MOGELVANG, R.; JOHANSSON, P.I. Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. **Critical Care**, v.17, n.1, p. R 32, Feb. 2013.

OSTROWSKI, S.R.; HAASE, N.; MÜLLER, R.B.; MØLLER, M.H.; POTT, F.C.; PERNER, A.; JOHANSSON, P.I. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. **Critical Care**, v. 24, n.19, p.191, Apr.2015.

PADBERG, J.S.; WIESINGER, A.; DI MARCO G.S.; REUTER, S.; GRABNER, A.; KENTRUP, D.; LUKASZ, A.; OBERLEITHNER, H.; PAVENSTÄDT, H.; BRAND, M.; KÜMPERS, P. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. **Atherosclerosis**, v.234, n.2, p.335-343, Jun.2014.

PARIKH, C.R.; THIESSEN-PHILBROOK, H.; GARG, A.X.; KADIYALA, D.; SHLIPAK, M.G.; KOYNER, J.L.; EDELSTEIN, C.L.; DEVARAJAN, P.; PATEL, U.D.; ZAPPITELLI, M.; KRAWCZESKI, C.D.; PASSIK, C.S.; COCA, S.G.; TRIBE-AKI CONSORTIUM. 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**, v.8, n.7, p.1079-1088, Jul. 2013.

PARIKH, C.R.; DEVARAJAN, P.; ZAPPITELLI, M.; SINT, K.; THIESSEN-PHILBROOK, H.; LI, S.; KIM, R.W.; KOYNER, J.L.; COCA, S.G.; EDELSTEIN, C.L.; SHLIPAK, M.G.; GARG, A.X.; KRAWCZESKI, C.D.; TRIBE-AKI CONSORTIUM. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.22, n.9, p.1737-47, Sep. 2011.

PARK, M.; COCA, S.G.; NIGWEKAR, S.U; GARG, A.X; GARWOOD, S.; PARIKH, G.R. Prevention and treatment of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: A systematic review. **American Journal of Nephrology**, v. 31, n. 5, p. 408–418, Apr. 2010.

PECO-ANTIC, A.; IVANISEVIC, I.; VULICEVIC, I.; KOTUR-STEVLJEVIC, J.; ILIC, S.; IVANISEVIC, J.; MILJKOVIC, M.; KOCEV, N. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric surgery. **Clinical Biochemistry**, v.46, n. 13, p. 1244-1251, Sep.2013.

PEDERSEN, R.; HJORTDAL, V.E.; CHRISTENSEN, S.; PEDERSEN, J.; HJORTHOLM, K.; LARSEN, S.L.; POVLSEN, J.V. Clinical outcome in children with acute renal failure treated with peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease. **Kidney International**. Supplement, v. 130, n. 108, p. S81–S86, Apr.2008.

PEDERSEN, K. Acute kidney injury in children undergoing surgery for congenital heart disease. **European Journal of Pediatric Surgery**: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery, v. 22, n. 6, p. 426-433, Dec. 2012.

PEDERSEN, K. R., POVLSEN, J. V., CHRISTENSEN, S., PEDERSEN, J., HJORTHOLM, K., LARSEN, S. H., HJORTDAL, V. E. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.51, n.10,p. 1344-1349, Nov. 2007.

PENCINA, M.D.; DÁGOSTINO, R.B.; STEYERBERG, E.W. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. **Statistic in Medicine**, v.30, n. 1, p.11-21, Jan.2011.

PIEPSZ, A.; TONDEUR, M.; HAM, H. Revisiting normal <sup>51</sup>Cr-ethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 33, n. 12, p. 1477–1482, Dec. 2006.

PINTO JÚNIOR, V. C.; RODRIGUES, L. C.; MUNIZ, C. R. Reflexões sobre a formulação de política de atenção cardiovascular pediátrica no Brasil. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 1, p. 73–80, Mar.2009.

PORTILLA, D.; DENT, C.; SUGAYA, T.; NAGOTHU, K.K.; KUNDI, I.; MOORE, P.; NOIRI, E.; DEVARAJAN, P. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney binjury after cardiac surgery. **Kidney International**, v.73, n.4,p.465 -472, Feb. 2008.

PRIES, A R.; SECOMB, T. W.; GAEHTGENS, P. The endothelial surface layer. **Pflugers Archiv : European journal of physiology**, v. 440, n. 5, p. 653–666, Apr.2000.

PROWLE, J.R.; LIU, Y.L.; LICARE, E.; BAGSHAW, S.M.; EGI, M.; HAASE, M.; HAASE-FIELITZ, A.; KELLUM, J.A.; CRUZ, D.; RONCO, C.; TSUTSUI, K.; UCHINO, S.; BELLOMO, R. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients, **Critical Care**, v.15, p.R172, Jul. 2011.

RABB, H.; O'MEAI, Y.M.; MADERNA, P.;COLEMAN, P.; BRADY, H.R. Leukocytes, Cell Adhesion Molecules And Ischemic Acute Renal Failure. **Kidney International**, v. 51, n. 5, p. 1463–1468, May.1997.

RABELINK, T. J.; BOER, H. C. DE; ZONNEVELD, A. J. VAN. Endothelial activation and circulating markers of endothelial activation in kidney disease. **Nature Reviews. Nephrology**, v. 6, n. 7, p. 404–414, Jul.2010.

RAHBAR, E.; CARDENAS, J. C.; BAIMUKANOVA, G.;USADI, B.; BRUHN, R.; PATI, S.; OSTROWSKI, S.R.; JOHANSSON, P.I.; HOLCOMB, J.B.; WADE, C.E.J. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. **Journal of Translational Medicine**, v.12; p.113:117, Apr.2015.

REHM, M.; BRUEGGER, D.; CHRIST, F.; CONZEN, P.; THIEL, M.;JACOB, M.; CHAPPELL, D.; STOECKELHUBER, M.; WELSCH, U.; REICHART, B.; PETER, K.; BECKER, B.F. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. **Circulation**, v 23, n.116(17), p.1896-906, Oct.2007.

REITSMA, S.; SLAAF, D.W.; VINK, H.; MARC A M J, V.J.; EGBRINK, O.; G, M.A. The endothelial glycocalyx: Composition, functions, and visualization. **Pflugers Archiv European Journal of Physiology**, v. 454, n. 3, p. 345–359, Jun.2007.

RELLER, M.D.; STRICKLAND, M.J.; RIEHLE-COLARUSSO, T.; MAHLE, W.T.; CORREA, A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. **Journal of Pediatrics**, v.153, n.3, p.807–13, Jul. 2008.

RICCI, Z.; DI NARDO, M.; IACOELLA, C.; NETTO, R.; PICCA, S.; COGO, P. Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: A single-center prospective observational study. **Pediatric Cardiology**, v. 34, n. 6, p. 1404–1408, Aug.2013.

ROBERT, A.M.; KRAMER, R. S.; DACEY, L.J.; CHARLESWORTH, D. C.; LEAVITT, B. J.; HELM, R. E.; HERNANDEZ, F.; SARDELLA, G.L.; FRUMIENTO, C.; LIKOSKY, D. S.; BROWN, J. R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: A comparison of two consensus criteria. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 90, n. 6, p. 1939–1943, Dec. 2010.

ROSNER, M. H.; OKUSA, M. D. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology** , n. 22, p. 19–32, Jan. 2006.

SCHIEFER, J.; LEBHERZ-EICHINGER, D.; ERDOES, G.; BERLAKOVICH, G.; BACHER, A.; KRENN, C.G.; FAYBIK, P. Alterations of Endothelial Glycocalyx During Orthotopic Liver Transplantation in Patients With End-Stage Liver Disease. **Transplantation**, Mar 2015.

SCHULTZ, A.H.; LOCALIO, A.R.; CLARK, B.J.; RAVISHANKAR, C.;VIDEON, N.; KIMMEL, S. E. Epidemiologic features of the presentation of critical congenital heart disease: implications for screening. **Pediatrics**, v. 121, n. 4, p. 751–757, Apr.2008.

SCHWARTZ, G.J; BRION, L.P; SPITZER, A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. **Pediatric Clinics of North America**, v.34, n.3, p.571-90, Jun.1987.

SCHWARTZ, G. J.; WORK, D. F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 11, p. 1832–1843, Nov. 2009.

SCHWARTZ, G.J.; MUÑOZ, A.; SCHNEIDER, M.F.;MAK, R.H.; KASKEL, F.; WARADY, B.A.; FURTH, S.L. New equations to estimate GFR in children with CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.20, n.3, p.629-637, Mar. 2009.

SETHI, S. K., GOYAL, D., YADAV, D. K., SHUKLA, U., KAJALA, P. L., GUPTA, V. K., JUNEJA, A. Predictors of acute kidney injury post-cardiopulmonary bypass in children.**Clinical and Experimental nephrology**, v.15, n.4, p. 529-534, Aug.2011.

SHI, S.; ZHAO, Z.; LIU, X.;SHU, Q.; TAN, L.;LIN, R.; SHI, Z.; FANG, X. Perioperative risk factors for prolonged mechanical ventilation following cardiac surgery in neonates and young infants. **Chest**, v. 134, n. 4, p. 768–774, Oct. 2008.

SVENNEVIG K.; HOEL, T.; THIARA, A.; KOLSET, S.; CASTELHEIM, A.; MOLLNES, T.; BROSSTAD, F.; FOSSE, E.; SVENNEVIG, J. Syndecan-1 plasma levels during coronary artery bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass. **Perfusion**, v.23, n. 3, p.165-171, May.2008.

THAKAR, C.V.; LIANGOS, O.; YARED, J.P.; NELSON, D.;PIEDMONTE, M.R.; HARIACHAR, S.; PAGANINI, E. P. ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race. **American Journal of Kidney Diseases**: the official journal of the National Kidney Foundation, v. 41, n. 4, p. 742–751, Apr. 2003.

THIELE, R.H.; ISBELL, J.M., ROSNER, M.H. AKI associated with cardiac surgery. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.1, n. 1., p. 19- 32, Jan. 2006.

TÓTH, R.; BREUER, T.; CSERÉP, Z. ; LEX, D.; FAZEKAS, L. SÁPI, E.; SZATMÁRI, A.; GÁL, J.; SZÉKELY, A. Acute Kidney Injury Is Associated With Higher Morbidity and Resource Utilization in Pediatric Patients Undergoing Heart Surgery. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 93, n. 6, p. 1984–1990, Jun. 2012.

UCHINO, S.; BELLOMO, R.; GOLDSMITH, D; BATES,S.; RONCO, S. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. **Critical Care Medicine**, v.34, n.7, p.1913-1917, Jul. 2006.

VAN DER LINDE, D.; KONINGS, E. E.M.; SLAGER, M. A.; WITSENBURG, M.; HELBING, W.A.; TAKKENBERG, J.J M. ;ROOS-HESSELINK, J. W. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 58, n. 21, p. 2241–2247, Nov. 2011.

VERMA, S.K.; MOLITORIS, B.A. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. **Seminars in Nephrology**, v.35,n. 1, p.96-107, Jan.2015.

WAGENER, G.; GUBITOSA,G.; WANG, S.; BORREGAARD, N.; KIM, M.; LEE, H.T. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. **American Journal of Kidney Diseases**, n.52, v. 3, p. 425-433, Set.2008.

WAIKAR, S. S.; LIU, K. D.; CHERTOW, G. M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 3, p. 844–861, May. 2008.

ZAPPITELLI, M. , WASHBURN, K.K.;ARIKAN, A.A.; LOFTIS, L.; MA, Q.; DEVARAJAN, P.; PARIKH, C. R.; GOLDSTEIN, S. L. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. **Critical Care** (London, England), v. 11, n. 4, p. R84, Aug.2007.

ZAPPITELLI, M.; BERNIER, P.L.; SACZKOWSKI, R.S.; TCHERVENKOV, C. I.; GOTTESMAN, .DANCEA, A.; HYDER, A.; ALKANDARI, O. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. **Kidney International**, v. 76, n. 8, p. 885–892, Jul. 2009.

ZAPPITELLI, M.; KRAWCZESKI, C.D.; DEVARAJAN, P.; WANG, Z.; SINT, K.; THIESSEN-PHILBROOK, H.; LI, S.; BENNETT, M.R.; MA, Q.; SHLIPAK, M.G.; GARG, A.X.;PARIKH, C.R.;TRIBE-AKI CONSORTIUM. Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. **Kidney International**, v.80, n.6, p.655 -62, Sep. 2011.

ZAPPITELLI, M.; COCA, S.G.; GARG, A.X.; KRAWCZESKI, C.D.; THIESSEN HEATHER, P.; SINT, K.; LI, S.; PARIKH, C.R.; DEVARAJAN, P.; TRIBE-AKI CONSORTIUM. The association of albumin/creatinine ratio with postoperative AKI in children undergoing cardiac surgery. **Clinical Journal of American Society of Nephrology**, v.7, n.11, p.1761-1769, Nov.2012.

ZAPPITELLI, M.; GREENBERG, J.H.; COCA, S. G.; KRAWCZESKI, C. D.; LI, S.; THIESSEN-PHILBROOK, H. R.; BENNETT, M. R.; DEVARAJAN, P. Association of Definition of Acute Kidney Injury by Cystatin C Rise With Biomarkers and Clinical Outcomes in Children Undergoing Cardiac Surgery. **JAMA Pediatrics**, v. 06510, n. 6, p. 583–591, Apr. 2015.

ZHENG, J.; DING, W.; XIAO, Y.; JIN, M.; ZHANG, G.; CHENG, P.; HAN, L. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in children: 15 years experience. **Pediatric Cardiology**, v. 32, n. 1, p. 24–31, Jan.2011.

ZHOU, F.; LUO, Q.; WANG, L.; HAN, L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. **European Journal of Cardiothoracic Surgery**, Epub ahead of print, Jun. 2015.

# APÊNDICES

---

## APÊNDICE A

### FICHA DE COLETA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO -		
PRONTUÁRIO-	ESTATURA-	PESO -
DATA DO NASCIMENTO-		DATA ADMISSÃO HOSPITALAR-
DATA ADMISSÃO UTI-		DATA ALTA HOSPITALAR-
DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERATÓRIO-		
<b>DADOS PRÉ-OPERATÓRIOS</b>		
FRAÇÃO EJEÇÃO-		DELTA D-
DIURESE 24 H ANTES DA CIRURGIA		USO DE VMI ANTES DA CIRURGIA-
USO DE DVA-		USO DE PROSTIN-
<b>DADOS DA CIRURGIA E DA ADMISSÃO UTI</b>		
CIRURGIA-		
TEMPO DE CEC-		TEMPO DE ANOXEMIA-
BALANÇO HÍDRICO-		BALANÇO SANGUÍNEO-
TEMPERATURA-		FC -
PAS-		PAM-
USO DE DVA – 1-SIM 2-NÃO		RACHS-1
DROGAS VASOATIVAS NA ADMISSÃO- 1-SIM 2-NÃO		DVA ADMISSÃO DOPA- NORA- DOBUTA- MILRINONA- ADRENALINA- IVS=
DVA 1ºPO DOPA- NORA- DOBUTA- MILRINONA- ADRENALINA- IVS=		DVA 2º PO DOPA- NORA- DOBUTA- MILRINONA- ADRENALINA- IVS=
NECESSIDADE DE RE-OPERAÇÃO- 1-SIM 2-NÃO		
INDICAÇÃO-		
TEMPO DE CEC-		TEMPO DE ANOXEMIA-
OBSERVAÇÕES-		
<b>DADOS DO PÓS-OPERATÓRIO</b>		
USO DE NO- 1-SIM 2-NÃO		USO DE CURARE - 1-SIM 2-NÃO
USO DE FUROSEMIDA- 1-SIM 2-NÃO DOSE MÁXIMA=		TSR- 1-SIM 2-NÃO TIPO- TEMPO DE DURAÇÃO-
ECO PÓS- FEJ- DELTA D- LESÃO RESIDUAL - 1-SIM 2-NÃO		QUAL-

USO DE ANTIBIÓTICO- 1-SIM    2-NÃO							
1- PROFILÁTICO				5-POLIMIXINA-			
2- CEFEPIME				6- BACTRIM			
3- TEICOPLAMINA				7- VANCOMICINA			
4- TAZOBACTAN				8- MEROPENEM			
				9- ANFOTERICINA			
DATA							
DIURESE 12 H							
DIURESE 24 H							
<b>EXAMES</b>							
<b>DATA/ EXAME</b>	PRÉ	POI	1º.PO	2ºPO	<b>DATA/ EXAME</b>		
HT					UREIA		
HB					CREATININA		
LEUCOCITOS					PH		
PLAQUETAS					BE		
TAP					LACTATO		
TTPA					K		
UREIA					<b>DATA/ EXAME</b>		
CREATININA					UREIA		
PH					CREATININA		
BE					PH		
LACTATO					BE		
K					LACTATO		
MG					K		

<b>DATA/ EXAME</b>							
UREIA							
CREATININA							
PH							
BE							
LACTATO							
K							

<b>DATA/ EXAME</b>							
UREIA							
CREATININA							
PH							
BE							
LACTATO							
K							

# **ANEXOS**

---

## ANEXO A

### Descrição do Escore RACHS-1 em categorias de risco por procedimento cirúrgico.

**CATEGORIA DE RISCO 1-** Operação para comunicação interatrial (incluindo os tipos *ostium secundum*, seio venoso e forame oval), Aortopexia, Operação para persistência de canal arterial (idade > 30 dias), Operação de coarctação de aorta (idade > 30 dias), Operação para drenagem anômala parcial de veias pulmonares.

**CATEGORIA DE RISCO 2-** Valvoplastia ou valvotomia aórtica (idade > 30 dias), Ressecção de estenose subaórtica Valvoplastia ou valvotomia pulmonar, Infundibulecomia de ventrículo direito, Ampliação do trato de saída pulmonar, Correção de fístula coronária, Operação de comunicação interatrial e interventricular, Operação de comunicação interatrial tipo *ostium primum*, Operação de comunicação interventricular, Operação de comunicação interventricular e valvotomia ou ressecção infundibular pulmonar, Operação de comunicação interventricular e remoção de bandagem de artéria pulmonar, Correção de defeito septal inespecífico, Correção total de tetralogia de Fallot, Operação de drenagem anômala total de veias pulmonares (idade > 30 dias), Operação de Glenn, Operação de anel vascular, Operação de janela aorto-pulmonar, Operação de coarctação de aorta (idade > 30 dias), Operação de estenose de artéria pulmonar, Transecção de artéria pulmonar, Fechamento de átrio comum, Correção de *shunt* entre ventrículo esquerdo e átrio direito.

**CATEGORIA DE RISCO 3-** Troca de valva aórtica, Procedimento de Ross, Ampliação da via de saída do ventrículo esquerdo com “*patch*”, Ventriculomiotomia, Aortoplastia, Valvotomia ou valvoplastia mitral, Troca de valva mitral, Valvectomia tricúspide, Valvotomia ou valvoplastia tricúspide, Reposicionamento de valva tricúspide na anomalia de Ebstein (idade > 30 dias), Correção de artéria coronária anômala sem túnel intrapulmonar, Correção de artéria coronária anômala com túnel intrapulmonar, Fechamento de valva semilunar aórtica ou pulmonar, Conduto do ventrículo direito para artéria pulmonar, Conduto do ventrículo esquerdo para artéria pulmonar, Correção de dupla via de saída de ventrículo direito com ou sem correção de obstrução em ventrículo direito, Procedimento de Fontan, Correção de defeito do septo atrioventricular total ou transicional com ou sem troca de valva atrioventricular, Bandagem de artéria pulmonar, Correção de tetralogia de Fallot com atresia pulmonar Correção de *cor triatriatum*, Anastomose sistêmico-pulmonar, Operação de Jatene Operação de inversão atrial,

Reimplante de artéria pulmonar anômala, Anuloplastia Operação de coarctação de aorta associada ao fechamento de comunicação interventricular, Excisão de tumor cardíaco.

**CATEGORIA DE RISCO 4** - Valvotomia ou valvoplastia aórtica (idade < 30 dias), Procedimento de Konno, Operação de aumento de defeito do septo ventricular em ventrículo único complexo, Operação de drenagem anômala total de veias pulmonares (idade < 30 dias), Septectomia atrial, Operação de Rastelli, Operação de inversão atrial com fechamento de defeito septal ventricular, Operação de inversão atrial com correção de estenose subpulmonar, Operação de Jatene com remoção de bandagem arterial pulmonar, Operação de Jatene com fechamento de defeito do septo interventricular, Operação de Jatene com correção de estenose subpulmonar, Correção de truncus arteriosus, Correção de interrupção ou hipoplasia de arco aórtico sem correção de defeito de septo interventricular, Correção de interrupção ou hipoplasia de arco aórtico com correção de defeito de septo interventricular, Correção de arco transverso, Unifocalização para tetralogia de Fallot e atresia pulmonar, Operação de inversão atrial associada à operação de Jatene (“*double switch*”).

**CATEGORIA DE RISCO 5**- Reposicionamento de valva tricúspide para anomalia de Ebstein em recém-nascido (< 30 dias), Operação de truncus arteriosus e interrupção de arco aórtico.

**CATEGORIA DE RISCO 6** - Estágio 1 da cirurgia de Norwood, Estágio 1 de cirurgias para correção de condições não hipoplásicas da síndrome de coração esquerdo, Operação de Damus-Kaye-Stansel,

## ANEXO B

<b>HOSPITAL DE MESSEJANA DR. CARLOS ALBERTO STUDART GOMES</b> 	
<b>COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO</b>	
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>	
<b>Título da Pesquisa:</b>	Uso de novos biomarcadores de lesão renal aguda em pós-operatório de cirurgia cardíaca
<b>Pesquisador:</b>	Candice Torres de Melo Bezerra Cavalcante
<b>Versão:</b>	2
<b>CAAE:</b>	12950413.7.0000.5039
<b>Instituição Proponente:</b>	Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes
<b>DADOS DO COMPROVANTE</b>	
<b>Número do Comprovante:</b>	032587/2013
<b>Patrocinador Principal:</b>	Financiamento Próprio
<p>Informamos que o projeto Uso de novos biomarcadores de lesão renal aguda em pós-operatório de cirurgia cardíaca que tem como pesquisador responsável Candice Torres de Melo Bezerra Cavalcante, foi recebido para análise ética no CEP Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes em 15/05/2013 às 16:01.</p>	

  principal 			
<a href="#">Público</a>	<a href="#">Pesquisador</a>	<a href="#">Alterar Meus Dados</a>	Candice Torres de Melo Bezerra Cavalcante - Pesquisador
Cadastros		Sua sessão expira em: 39m	
<b>DETALHAR PROJETO DE PESQUISA</b>			
<input type="checkbox"/> <b>DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA</b>			
<p> <b>Título da Pesquisa:</b> Uso de novos biomarcadores de lesão renal aguda em pós-operatório de cirurgia cardíaca  <b>Pesquisador Responsável:</b> Candice Torres de Melo Bezerra Cavalcante  <b>Área Temática:</b>  <b>Versão:</b> 2  <b>CAAE:</b> 12950413.7.0000.5039  <b>Submetido em:</b> 20/06/2013  <b>Instituição Proponente:</b> Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes  <b>Situação da Versão do Projeto:</b> Aprovado  <b>Localização atual da Versão do Projeto:</b> Pesquisador Responsável  <b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio         </p>			
			
Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_129504			

## ANEXO C

Versão do artigo em pdf enviado da revista *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* para correção final dos autores

## CONGENITAL: RENAL FAILURE

## Syndecan-1 improves severe acute kidney injury prediction after pediatric cardiac surgery

Candice Torres de Melo Bezerra Cavalcante, MD,<sup>1,2</sup> Klébina Magalhães Castelo Branco, MD, PhD,<sup>2</sup> Valdester Cavalcante Pinto Júnior, MD,<sup>3</sup> Gdayllon Cavalcante Meneses, MSc,<sup>4</sup> Fernanda Macedo de Oliveira Neves, MSc,<sup>5</sup> Nayana Maria Gomes de Souza, MSc,<sup>6</sup> Kiarelle Lourenço Penaforte, MD,<sup>2</sup> Alice Maria Costa Martins, PhD,<sup>2</sup> and Alexandre Braga Libério, MD, PhD<sup>2,4,6\*</sup>

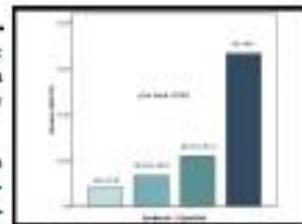
### ABSTRACT

**Objective:** Acute kidney injury is a common occurrence after pediatric cardiac surgery and is associated with adverse patient outcomes. Syndecan-1 is a biomarker of endothelial glycocalyx damage, and its early increment after surgery can be associated with acute kidney injury.

**Methods:** We performed a prospective cohort study with 289 patients aged less than 18 years who underwent cardiac surgery at 1 reference institution. Postoperative plasma syndecan-1 was collected within the first 2 hours after cardiac surgery. Severe acute kidney injury, defined according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes stage 2 or 3, doubling of serum creatinine from the preoperative value, or need for dialysis during hospitalization, was the main outcome. Analyses were adjusted for clinical variables and "renal angina index" components (early decrease in estimated creatinine clearance from baseline and increase in percent of intensive care unit fluid overload on the first postoperative day).

**Results:** Plasma syndecan-1 levels measured early in the postoperative period were independently associated with severe acute kidney injury. The accuracy of postoperative syndecan-1 for the diagnosis of severe acute kidney injury was moderate (area under the curve receiver operating characteristic, 0.77; 95% confidence interval, 0.68-0.85). The addition of syndecan-1 improved the discrimination capacity of a clinical model from 0.80 to 0.86 ( $P = .004$ ) and improved risk prediction, as measured by net reclassification improvement and integrated discrimination improvement. Postoperative syndecan-1 levels also were independently associated with longer length of intensive care unit and hospital stay.

**Conclusions:** Postoperative plasma syndecan-1 is associated with subsequent severe acute kidney injury and poor outcomes among children undergoing cardiac surgery. It may be useful to identify patients who are at increased risk for acute kidney injury after cardiac surgery. (*J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:178-86)



Quartiles of syndecan-1 had a graded relationship with the risk for severe AKI.

### Central Message

Syndecan-1, a biomarker of endothelial glycocalyx damage, may be useful for risk stratifying children undergoing cardiac surgery.

### Perspective

Postoperative syndecan-1 is associated with severe AKI in children who undergo cardiac surgery and adds value to risk stratification to predict severe AKI.

See Editorial Commentary page 187.

CONT

From the <sup>1</sup>Hospital de Criança de Montepias; <sup>2</sup>Medical Sciences Postgraduate Program, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal do Ceará; <sup>3</sup>Department of Clinical and Toxicological Analysis, Faculty of Pharmacy, Federal University of Ceará; <sup>4</sup>Universidade de Fortaleza—UNIFOR, Fortaleza, Ceará, Brazil; and <sup>5</sup>Instituto José Frota, Fortaleza, Ceará, Brazil.

Funded by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Grant Number 303492/14.

Received for publication Nov 30, 2015; revision received March 9, 2016; accepted for publication March 27, 2016.

Address for reprints: Alexandre Braga Libério, MD, PhD, Avenida Abdalgno, 4043, Ap 1205, Fortaleza, Ceará, Brazil CEP 60085-002 (E-mail: abraliberio@unifor.br).

0021-8758/16/0000-0000

Copyright © 2016 by The American Association for Thoracic Surgery

<http://dx.doi.org/10.1056/jtcvs.2016.03.079>

Acute kidney injury (AKI) is a common complication of cardiac surgery in both adults and children and is associated with mortality and poor outcomes.<sup>1,2</sup> In children, AKI after cardiac surgery is associated with prolonged length of stay

Scanning this QR code will take you to supplemental figures, tables, and video for this article.



## Abbreviations and Acronyms

AKI	— acute kidney injury
AUC-ROC	— area under the curve receiver operating characteristic
CPB	— cardiopulmonary bypass
eGFR	— estimated glomerular filtration rate
ICAM-1	— intercellular adhesion molecule-1
ICU	— intensive care unit
NRI	— net reclassification improvement
NGAL	— neutrophil gelatinase-associated lipocalin
RACHS-1	— Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery-1
RAI	— renal angina index

and mechanical ventilation.<sup>3</sup> Also, in noncardiac pediatric intensive care unit (ICU) patients, AKI is independently associated with mortality.<sup>4</sup> Serum creatinine, the traditional renal function marker, only increases appreciably after a 50% loss in glomerular filtration rate, impairing our ability to detect AKI early, thus missing the therapeutic window for mitigating AKI.<sup>5</sup> This delay can explain, in part, the negative results in AKI therapeutic clinical trials.

Several studies have evaluated new biomarkers and their capacity to attain early AKI diagnosis in different clinical conditions. Most of these potential candidates are newly produced substances or markedly upregulated in kidney tissue under renal injury, being detected in serum or urine samples. Other biomarkers can emulate a systemic inflammation status detected in serum samples, such as interleukins 6, 10, and 18.<sup>6</sup>

Endothelial injury is associated with activation of inflammation, structural changes leading to high expression of adhesion molecules, and procoagulation status. All of these situations are related to AKI pathophysiology.<sup>7</sup> Endothelial glycocalyx is an approximately 1- $\mu$ m-thick carbohydrate-rich structure that has antiadhesive and anticoagulant properties, protecting the endothelium and maintaining vascular barrier function.<sup>8</sup> Syndecan-1, when measured in blood plasma, is a biomarker of endothelial glycocalyx damage.<sup>9</sup>

Cardiac surgery can damage endothelial glycocalyx in several ways: through cardiopulmonary bypass (CPB), by inducing a proinflammatory status, or by sympathetic activation. Considering that endothelial glycocalyx can have an important role in cardiac surgery-associated AKI pathophysiology, we hypothesized that syndecan-1 measured in the early postoperative period can provide additional benefits to predict AKI after pediatric cardiac surgery.

## MATERIALS AND METHODS

## Study Design, Setting, and Patient Selection

This was a prospective cohort study performed at a single center, Hospital do Coração de Moinhos (Card, Brazil), a reference center for

pediatric cardiac surgery for an estimated population of more than 6 million. Children aged 18 years or less undergoing cardiac surgery between September 2013 and December 2014 were eligible. Children receiving renal transplants or undergoing chronic dialysis were excluded. Children were recruited preoperatively and followed postoperatively. The institution's research ethics board approved the study. Informed consent was obtained from patients or parents/guardians before participation, with assent when appropriate.

## Data Collection and Study Procedures

Demographic data and medical history were recorded. Preoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR) was determined using the updated Schwartz equation,<sup>10</sup> and eGFR percentiles were determined on the basis of published data on normal renal function of 651 children.<sup>11</sup> Height was recorded to calculate preoperative eGFR. The following clinical variables were collected: age, gender, study site, CPB time, Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery 1 (RACHS-1) score,<sup>12</sup> systolic blood pressure at ICU admission (in percentiles for sex and age<sup>13</sup>), maximum vasoactive inotropic score<sup>14</sup> in the first 48 hours, lactate at ICU admission, fluid accumulation in the first 24 hours postoperatively in body weight percentage, and decline in preoperative eGFR using the first serum creatinine available after 24 hours postoperatively. RACHS-1 contains 6 categories designed to differentiate surgical risk for mortality on the basis of the procedure. On ICU admission, additional blood was drawn for biomarkers (syndecan-1, e-selectin, and intercellular adhesion molecule-1 [ICAM-1]) measured within 2 hours after surgery and was concurrent with the first planned routine blood testing. Serum creatinine was measured routinely by the health care team, from shortly after surgery and every morning thereafter during ICU and hospital stay. Blood for biomarker measurement was centrifuged, and the plasma aliquots were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until shipped for measurement. Each individual subject had preoperative and postoperative serum creatinine measured using the same assay at the same laboratory.

## Biomarker Measurements

Syndecan-1 was measured as a biomarker of endothelial glycocalyx injury (Abcam, Cambridge, Mass).<sup>15</sup> The detection range for syndecan-1 is 8 to 256 ng/mL, and the intra-assay coefficient of variation is 6.2%. ICAM-1, a marker of endothelial cell activation, was measured using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kit (Life Technologies Brazil, São Paulo, Brazil). Also, e-selectin, an endothelial cell adhesion molecule, was measured using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kit (Abcam). Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) was chosen as an example of renal biomarker, because it is one of the most often studied renal biomarkers after cardiac surgery. Plasma NGAL was measured using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kit (Abcam).

## Outcomes

Our primary outcome was severe AKI (stage 2/3). AKI outcomes were based on the Kidney Disease Improving Outcomes definition.<sup>16</sup> Stage 1 AKI was a greater than 50% or 0.3 mg/dL (within 48 hours) serum creatinine increase from preoperative value, stage 2 was a 2-fold increase in serum creatinine, and stage 3 was a 3-fold increase in serum creatinine or patients starting dialysis during hospitalization. Secondary outcomes were length of ICU and hospital stay, mechanical ventilation duration, and hospital mortality.

## Statistical Analysis

Continuous variables were compared using a 2-sample *t* test or Mann-Whitney test, and dichotomous variables were compared with chi-square or

Fisher exact test. Post hoc test after the chi-square test was performed when more than 2 categories were present.<sup>17</sup> Correlations were performed using Spearman's rank correlation. To evaluate the association of biomarkers with AKI, we divided the cohort into quintiles on the basis of the postoperative syndecan-1 measurement. Unadjusted trends across biomarker quintiles were assessed by the Cochran-Armitage test for dichotomous outcomes and the Jonckheere-Terpstra test for continuous outcomes. Adjusted trends were assessed using contrasts in linear or logistic regression depending on the outcome (Wald chi-square test). To evaluate the association between biomarkers and AKI, logistic regression models were used. We used the model adjusting for important covariates that predict AKI in the pediatric cardiac surgery setting: The first model included age, gender, baseline eGFR, surgical complexity, and use and duration of CPB. Moreover, we included the components of the newly described renal angina index (RAI): early decrease in estimated creatinine clearance from baseline and increase in percent of ICU fluid overload on the first postoperative day.<sup>18</sup> These variables also were used to construct a clinical model to predict severe AKI. To avoid overfitting of the model, we used penalized maximum likelihood estimation,<sup>19</sup> which yielded shrunk regression coefficients. The optimum penalty factor that maximized the modified Akaike information criterion was used.

Area under the curve receiver operating characteristic (AUC-ROC) values were calculated for biomarkers and the clinical model. For syndecan-1, the optimal point was defined according to the highest Youden index, which was calculated as  $[1 - (1 - \text{sensitivity})] + (1 - \text{specificity})$ . After that, syndecan-1 was added to the clinical model and the AUC-ROC values were compared using DeLong and colleagues' method.<sup>20</sup> Furthermore, to evaluate the effect of biomarkers on AKI risk prediction, the net reclassification improvement (NRI) and integrated discrimination improvement were determined.<sup>21,22</sup> When comparing the clinical model with the biomarker, an improvement in reclassification is defined when the risk of a patient with AKI is reclassified to a higher-risk category or a patient without AKI is reclassified to a lower-risk category. For the NRI analysis of the prediction of severe AKI, risk categories were defined as low ( $\leq 10\%$ ), medium (10%-25%), or high ( $> 25\%$ ) on the basis of the clinical model.<sup>23</sup>

Likewise, a worse reclassification occurs if a patient with AKI moves down a risk category or a patient without AKI moves up a risk category. NRI is the difference in the proportion of improvements in reclassification and the proportion of worse reclassifications  $\text{NRI} = (p_{up-AKI} - p_{down-AKI}) + (p_{down-non-AKI} - p_{up-non-AKI})$ , where  $p_{up-AKI}$  is the number of patients with AKI moving up divided by the number of patients with AKI,  $p_{down-AKI}$  is the number of patients with AKI moving down divided by the number of patients with AKI,  $p_{up-non-AKI}$  is the number of patients without AKI moving up divided by the number of patients without AKI, and  $p_{down-non-AKI}$  is the number of patients without AKI moving down divided by the number of patients without AKI. Analysis of the data was performed using SPSS 19.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, Ill) and R version 2.14.1 (R Development Core Team, Vienna, Austria).

## RESULTS

### Characteristics of the Study Cohort

A total of 295 participants were included, but 6 patients were excluded because of withdrawal of informed consent ( $n = 1$ ) and lack of blood samples ( $n = 5$ ). In the final analysis, 289 patients were included (62.0% of the patients were aged  $< 2$  years, and 52.7% were female). The majority of patients (72%) underwent CPB. The mean preoperative eGFR was  $92.7 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . In the 7 days after cardiac surgery, 37 patients (12.8%) developed severe AKI; 19 patients (6.6%) received acute

dialysis, and 22 patients (7.6%) died before hospital discharge. Patients who developed severe AKI had higher RACHS-1 score, longer CPB time, and lower systolic blood pressure at ICU admission. For RAI criteria, severe AKI was associated with high fluid accumulation and eGFR decline on the first postoperative day (Table 1). The majority of patients had severe AKI diagnosed up to day 3 after surgery ( $n = 35$ , 94.6%).

### Association of Syndecan-1 With Clinical and Surgical Variables

Postoperative syndecan-1 value (0- to 2-hour period) after ICU admission had a small association with preoperative eGFR ( $r = -0.145$ ,  $P = .016$ ) and systolic blood pressure at ICU admission ( $r = -0.144$ ,  $P = .018$ ), and only a trend toward fluid accumulation on the first postoperative day ( $r = 0.107$ ,  $P = .070$ ). There was no association with time of CPB or the other measured endothelial biomarkers (e-selectin, ICAM-1, and plasma NGAL).

### Association of Postoperative Syndecan-1 and Severe Acute Kidney Injury

Median postoperative syndecan-1 levels were higher in patients with severe AKI (103.6 [interquartile range, 61.2-228.7] vs 42.3 [interquartile range, 15.3-78.9],  $P < .001$ ). Associations between the postoperative syndecan-1 levels, categorized into quartiles, and the risk of AKI are shown in Figure 1. Quartiles of syndecan-1 showed a graded association with the risk for severe AKI, ranging from 4.2% to 30.6% ( $P$  value for trend  $< .001$ ). After adjustment for clinical variables, the fourth quartile was significantly associated with severe AKI (Table 2). There was no difference regarding ICAM-1 or e-selectin levels in children with or without severe AKI (Figure E1).

### Diagnostic Testing

The AUC-ROCs for postoperative syndecan-1, ICAM-1, and e-selectin are shown in Figure 2. Although ICAM-1 and e-selectin showed no discrimination value for severe AKI prediction, syndecan-1 had an AUC of 0.77. Syndecan-1 threshold value with maximal sensitivity and specificity was 66.4 ng/mL (sensitivity of 75.7% and specificity of 69.1%).

### Added Benefit of Postoperative Syndecan-1 to Predict Severe Acute Kidney Injury Above Clinical and Biomarker Prediction

The clinical prediction model with the preoperative and intraoperative variables (including RAI variables) for AKI had an AUC of 0.81. Adding postoperative syndecan-1 as a biomarker to the clinical model improved discrimination of 0.87 ( $P = .003$  for AUC-ROC comparison) (Figure 3).

TABLE 1. Cohort description of children according to severe acute kidney injury status

	All patients (n = 289)	No severe AKI (n = 252)	Severe AKI (n = 37)	P
Age at the time of surgery, mean ± SD	3.0 ± 4.4	2.1 ± 4.2	3.1 ± 4.5	.19
Age at time of surgery, n (%)				
<1 mo	36 (12.4)	29 (11.5)	7 (18.9)	ns
1 mo to 2 y	143 (49.5)	123 (48.8)	20 (54.1)	ns
2-13 y	90 (31.1)	82 (32.5)	8 (21.6)	ns
13-18 y	20 (6.9)	18 (7.1)	2 (5.4)	ns
Male gender, n (%)	137 (47.3)	126 (49.6)	11 (29.7)	.36
Renal function				
Preoperative eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), mean ± SD	93 ± 72	92 ± 76	99 ± 71	.65
RACHS-1 category, n (%)				
1	48 (16.6)	48 (19.0)	0	<.05
2	94 (32.5)	87 (34.5)	7 (18.9)	<.05
3	107 (37.0)	86 (34.1)	21 (56.8)	<.05
4	38 (13.1)	29 (11.5)	9 (24.3)	ns
Not categorized	2 (0.8)	2 (0.8)	0	ns
CPB use, n (%)	208 (72.0)	178 (70.6)	30 (81.1)	
CPB time (min), mean ± SD	75 ± 39	71 ± 36	98 ± 47	<.01
Crossclamp time (min), mean ± SD	45 ± 31	43 ± 30	55 ± 39	<.01
Systolic blood pressure at ICU admission (percentile for sex and age), mean ± SD	38 ± 12	40 ± 12	35 ± 12	.03
Serum lactate at ICU admission (mmol/L), mean ± SD	2.6 ± 1.1	2.4 ± 0.9	4.6 ± 3.3	<.01
Maximum VIS, median (IQR)	0 (0-7)	0 (0-4)	9 (0-24)	<.01
Fluid accumulation in the first 24 h (% of BW), mean ± SD	1.1 ± 3.5	0.8 ± 3.1	3.1 ± 4.9	<.01
Outcomes				
Time on mechanical ventilation (d), median (IQR)	1 (1-5)	1 (1-3)	9 (2-26)	<.01
Length of ICU stay (d), median (IQR)	5 (2-13)	4 (2-10)	19 (7-60)	<.01
Length of hospital stay (d), median (IQR)	15 (9-20)	14 (9-25)	32 (20-64)	<.01
Dialysis, n (%)	19 (6.6)	—	19 (51.3)	—
Mortality, n (%)	22 (7.6)	11 (4.4)	11 (30.0)	<.01

Severe AKI is defined as the need for dialysis or a 2-fold increase in serum creatinine during hospitalization. Percentile eGFR was calculated by quantile regression based on published normal renal function measured by nuclear medicine renal glomerular filtration rate in 651 children (ref). The RACHS-1 congenital heart surgery system categorizes the complexity of surgery. Uncategorized RACHS-1 scores were not included in the continuous summary of RACHS-1 scores. AKI, Acute kidney injury; SD, standard deviation; ns, not significant; eGFR, estimated glomerular filtration rate; RACHS-1, Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery; CPB, cardiopulmonary bypass; ICU, intensive care unit; VIS, vasoactive inotropic score; IQR, interquartile range; BW, body weight.

Postoperative syndecan-1 also improved the classification accuracy of AKI prediction. The NRI resulting by biomarker inclusion was amplified by both reclassification of nonevents (ie, patients without severe AKI – NRI 0.08) and event (ie, patients with severe AKI – NRI 0.13). The overall NRI was 0.21. For comparison, we also incorporated plasma NGAL into the clinical model, and there was no additional improvement (AUC-ROC, 0.81). The NRI resulting by plasma NGAL inclusion was 0.01 in the nonevent group and 0.02 in the event group. A complete summary of diagnostic tests is shown in Table 3.

#### Sensitivity Analysis

A summary of the main results of the analysis of these subgroups is shown in Tables E1 to E4. Because several studies improved their cohorts by adding children undergoing RACHS-1 2 or more surgeries and excluded infants aged less than 1 month, we also performed a

sensitivity analysis with this subpopulation (n = 203) and another analysis with only patients undergoing aortic crossclamping (n = 189). In these subpopulations, postoperative syndecan-1 remained independently associated with AKI (Tables E1 and E3).

#### Syndecan-1 and Nonrenal Outcomes

Postoperative syndecan-1 was linearly associated with longer length of ICU and hospital stay after adjustment for other prognostic factors. In relation to length of mechanical ventilation, there was a trend for association with quartiles of syndecan-1 in the multivariate analysis (Figure 4).

#### DISCUSSION

In this study, we evaluated 3 endothelial biomarkers regarding their capacity to predict severe AKI after pediatric cardiac surgery. Although plasma ICAM-1 and e-selectin (markers of endothelial cell activation) were

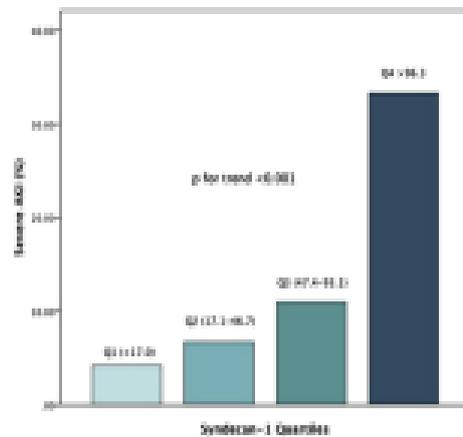


FIGURE 1. Quantiles of the first postoperative syndecan-1 level had a graded relationship with the risk for severe AKI. AKI, Acute kidney injury.

not increased in children with severe AKI, syndecan-1 was strongly and independently associated with severe AKI after cardiac surgery. Moreover, when added to a clinical model that included, in addition to other traditional clinical variables, RAI components, syndecan-1 discriminated patients who did or did not develop severe AKI.

Endothelial glycocalyx acts as a competent permeability barrier and an antiadhesive interface with blood. Disruption of this structure has been shown to increase capillary permeability, attach leucocytes and platelets, leading to tissue edema and accentuated inflammation, and increase procoagulant state.<sup>8</sup> Syndecan-1 is a marker of endothelial glycocalyx damage that is increased after cardiac surgery.<sup>24,25</sup> Although syndecan-1 is not a renal-specific biomarker, there has been recent increasing evidence that endothelial injury has an important role in AKI pathophysiology.<sup>7</sup> Other nonrenal-specific biomarkers have been tested for AKI prediction

TABLE 2. Association of postoperative syndecan-1 and severe acute kidney injury

Syndecan-1 quantiles (cutoffs in ng/dL)	Severe AKI <sup>a</sup>	
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Q1 (<17.0)	1 (reference)	1 (reference)
Q2 (17.1-46.7)	1.64 (0.38-7.14)	1.42 (0.28-7.00)
Q3 (47.4-93.1)	2.83 (0.73-11.13)	2.05 (0.45-9.29)
Q4 (>96.3)	11.50 (3.29-40.20)	8.87 (2.31-34.85)

AKI, Acute kidney injury; OR, odds ratio; CI, confidence interval. <sup>a</sup>Severe AKI is defined as need for dialysis or 2-fold increase in serum creatinine during hospitalization. (Adjusted for age (per year), gender, CPB time (30 min), RAC200(1/2), maximum vasopressor inotropic score in the first 48 h, isolate at ICU admission, preoperative eGFR percentiles, decrease in estimated creatinine clearance from baseline on the first postoperative day, and increase in percent of ICU fluid overload on the first postoperative day.

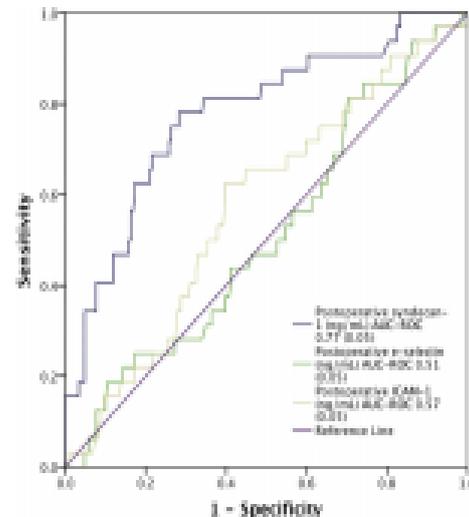
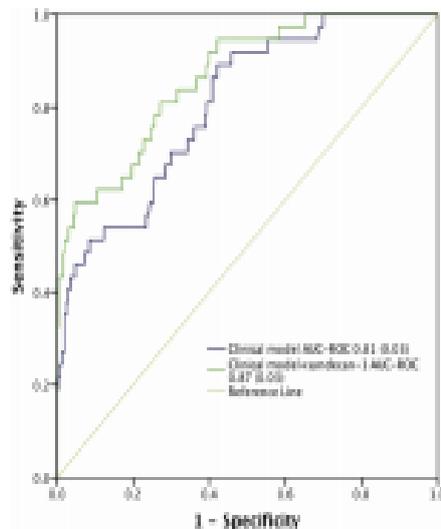


FIGURE 2. Diagnostic performance of the early postoperative value of plasma syndecan-1, ICAM-1, and e-subjects for the detection of severe AKI. AUC-ROC, Area under the curve receiver operating characteristic; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1.

with variable results.<sup>26,27</sup> We previously showed that syndecan-1 can predict AKI in patients with heart failure<sup>28</sup> and is associated with leptospirosis-related AKI.<sup>29</sup>

Previous studies have evaluated syndecan-1 increment in the course of cardiac surgery with and without CPB. In adults and children, peak values of syndecan-1 were achieved early after declamping.<sup>28,30</sup> This well-known early increment in syndecan-1 levels led us to choose an early point in time in the postoperative period (0-2 hours). In patients with chronic kidney disease, syndecan-1 is increased,<sup>31</sup> making it a possible bias. In our data, syndecan-1 was only weakly inversely associated with preoperative renal function. This weak association can be explained because children had only minimal eGFR variation around the normal range. Another possible bias in relation to syndecan-1 use as a biomarker in patients undergoing cardiac surgery was the possible collinearity with CPB duration, a hypothesis not confirmed in our data.

In comparison with other renal and cardiac biomarkers evaluated in the perioperative period of cardiac surgery in children, syndecan-1 alone showed at least a similar performance when compared with other renal biomarkers<sup>23,32,33</sup> and was superior to cardiac biomarkers<sup>27</sup> in predicting renal events. In a study evaluating several different renal biomarkers, the best AUC-ROC achieved in the early postoperative period was the one found for urine interleukin-18 (AUC-ROC, 0.72).<sup>23</sup> In another



**FIGURE 3.** Diagnostic performance of a clinical model including age, sex, CPB use, CPB time more than 120 minutes, RACHS-1 1 or more, postoperative eGFR percentile, systolic blood pressure at ICU admission (percentile), maximum vasoactive inotropic score in the first 48 hours, lactate at ICU admission, and "renal angina index" components (early decrease in estimated creatinine clearance from baseline and increase in percent ICU fluid overload on the first postoperative day) adding or not adding the early postoperative value of plasma syndecan-1. AUC-ROC, Area under the curve receiver operating characteristic.

study, urinary cystatin-C had an AUC-ROC to predict AKI of 0.80 when measured early in the postoperative period.<sup>34</sup> A recent study evaluated cardiac biomarkers in the preoperative and postoperative periods to predict AKI, and heart-type fatty acid binding protein had the best AUC-ROC when added to a clinical model (AUC-ROC, 0.80).<sup>27</sup>

We also evaluated a clinical model that included variables already used in previous studies, as well as variables

included in the recently described RAI.<sup>18</sup> Although RAI was described for critically ill children, we used its components; we considered all postoperative patients in the same group risk and included early changes in eGFR and fluid overload. By adding these variables, we achieved a good performance with the clinical model (for comparison, in the TRIBE-AKI consortium, the clinical model had an AUC-ROC of 0.75). Although great changes in the AUC-ROC values are not expected when comparing nested models, mainly when the first model had already achieved a good AUC-ROC, syndecan-1 yet increased the discrimination performance of this extended clinical model.

Unlike renal biomarkers, plasma syndecan-1 increase occurs regardless of tubular injury. Therefore, we hypothesized that adding 1 renal tissue biomarker could provide substantial additional predictive information. To evaluate this hypothesis, we also measured plasma NGAL. Although there was no difference in performance when NGAL was added to the clinical+syndecan-1 model, this result must be considered with caution. Although plasma NGAL was chosen because it is one of the most often studied renal biomarkers,<sup>35</sup> in our study it showed only a moderate AUC-ROC, adding only marginal benefit to the clinical model. It is possible that other renal biomarkers can be of value when used in combination with syndecan-1.

In addition to the potential use of postoperative syndecan-1 in risk stratification for severe AKI after pediatric cardiac surgery, our study also highlights the importance of glycosylax damage in the pathophysiology of cardiac surgery-associated AKI. Maintenance of endothelial glycosylax integrity can be a therapeutic target to reduce AKI in this setting. Other measured endothelial biomarkers (ICAM-1 and e-selectin) were not associated with AKI in our study. Our data are in accordance with a previous study that failed to demonstrate any difference regarding these adhesion molecules in patients with sepsis who did or did

**TABLE 3.** Diagnostic performance and category net reclassification improvement of clinical model adding or not adding postoperative biomarker

	AUC-ROC (95% CI)	P for comparison	Severe AKI			
			Non-event NRI (SE)	Event NRI (SE)	Total NRI	Total IIR (SE)
Plasma NGAL (ng/mL)	0.67 (0.58-0.77)	-	-	-	-	-
Plasma syndecan-1	0.77 (0.68-0.85)	-	-	-	-	-
Clinical model	0.81 (0.74-0.88)	-	-	-	-	-
Clinical model + NGAL	0.81 (0.74-0.88)	.519 <sup>†</sup>	0.01 (0.01) <sup>‡</sup>	0.02 (0.02) <sup>‡</sup>	0.03 <sup>‡</sup>	-0.01 (0.01) <sup>‡</sup>
Clinical model + syndecan-1	0.87 (0.79-0.92)	<.05 <sup>‡</sup>	0.06 (0.02) <sup>‡</sup>	0.13 (0.05) <sup>‡</sup>	0.21 <sup>‡</sup>	0.05 (0.01) <sup>‡</sup>
Clinical model + NGAL + syndecan-1	0.87 (0.79-0.91)	.851 <sup>‡</sup>	-0.01 (0.01)	0.05 (0.01) <sup>‡</sup>	0.02	-0.01 (0.01) <sup>‡</sup>

Clinical model: age, sex, CPB use, CPB time >120 minutes, RACHS-1  $\geq 1$ , postoperative eGFR percentile, systolic blood pressure at ICU admission (percentile) and "renal angina index" components (early decrease in estimated creatinine clearance from baseline and increase in percent ICU fluid overload on the first postoperative day). AKI, Acute kidney injury; AUC-ROC, area under the curve receiver operating characteristic; NRI, net reclassification improvement; SE, standard error; IIR, integrated discrimination improvement; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin. <sup>†</sup>From clinical model. <sup>‡</sup>From clinical model and clinical model + NGAL. <sup>§</sup>From clinical model + syndecan-1.

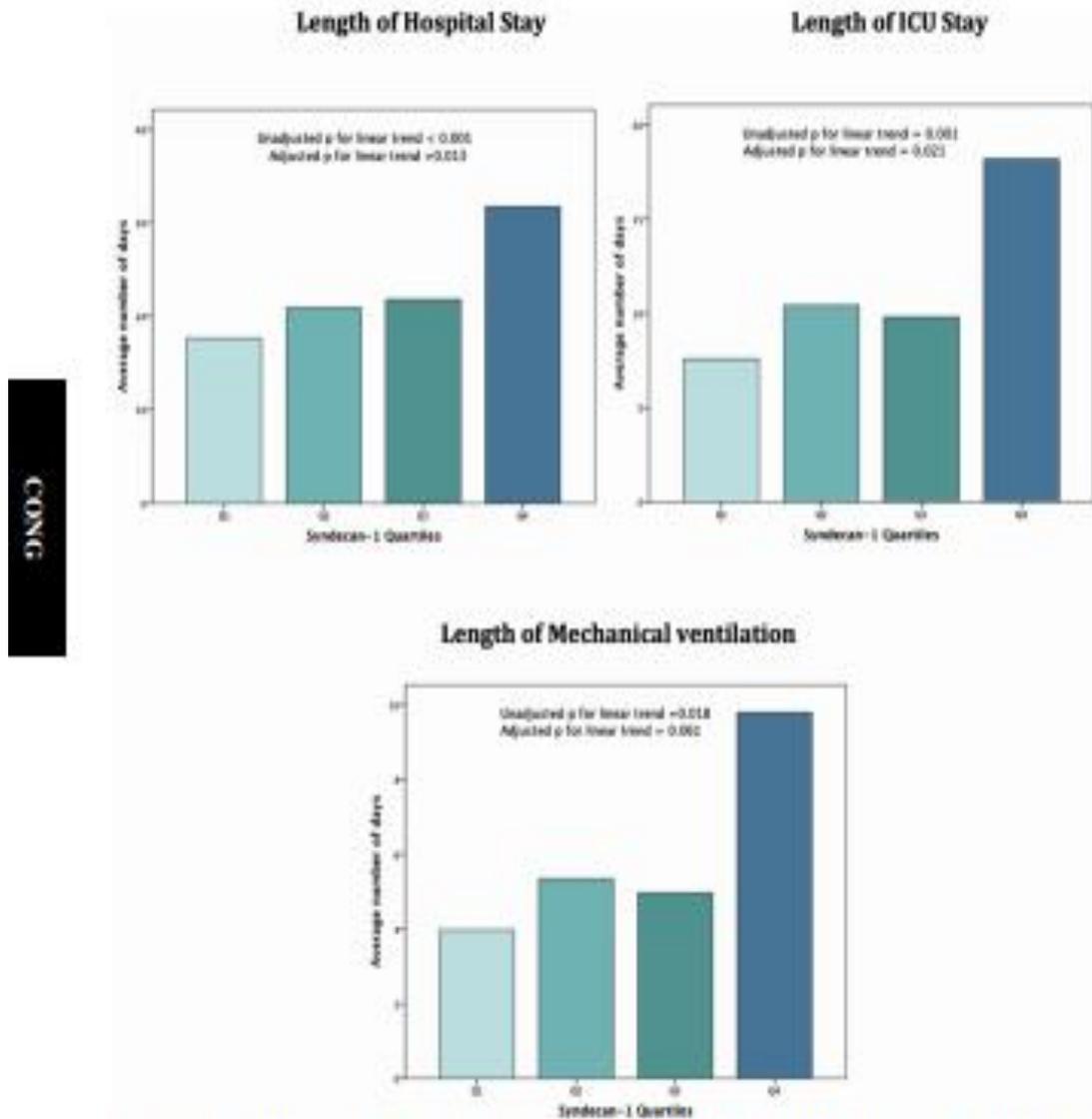


FIGURE 4. Linear association of postoperative syndecan-1 with longer length of hospital stay, ICU stay, and mechanical ventilation after adjustment for other prognostic factors. ICU, intensive care unit.

not develop AKI.<sup>26,27</sup> Moreover, in cardiac surgery, the lack of association between ICAM-1 increment and AKI can be explained, at least partly, by the observed reduction in their levels after CBP when compared with presurgery samples. Although adhesion molecules are known to have an important role in AKI pathophysiology, we speculate that postoperative systemic levels do not reflect their local expression in kidney tissue.

Although the use of syndecan-1 in clinical practice depends on further studies, it has some characteristics that could favor its widespread use: It is performed using an enzyme-linked immunosorbent assay, a usual laboratory technique; the assay cost was less than \$12 dollars in our research, and it can be even less expensive with widespread clinical use; and finally, it takes less than 2 hours to obtain the result. Early biomarkers associated with AKI can be



**VIDEO 1.** Presentation of the main findings of the study. Video available at <http://www.jtcv.com/onlineonly/98022-5224/16/06103-70ddkw>.

used in clinical practice to avoid exposing at-risk patients to further nephrotoxic drugs, for example. Although we do not have direct therapeutic agents available for the treatment of AKI at the present time, there are ongoing studies exploring potential future therapies. Biomarkers may be useful in selecting patients who might better respond to treatment modalities for AKI. Finally, we believe the next challenge for syndecan-1 and other AKI biomarkers is to test their ability to direct therapeutic intervention or other types of clinical management.

#### Study Limitations

Our study has several limitations, but at least 2 must be discussed: First, it was performed at a single center. Although our severe AKI rate was close to that described in the cited studies, our dialysis and mortality rates were 3- and 5-fold higher than those in developed countries,<sup>14</sup> respectively. However, our rates were similar to those described in other developing countries.<sup>29,30</sup> We suggest that other variables, such as delayed diagnosis of congenital heart disease and difficult access to specialist care, can contribute to such high mortality.

Second, we measured syndecan-1 at only 1 time point, early in the postoperative period. Bruegger and colleagues<sup>30</sup> have demonstrated that there is a greater increment in plasma syndecan-1 level soon after CPB and that these levels remain stable up to patient admission in the ICU. They also showed that the mean value of preoperative syndecan-1 in children with congenital heart disease was 37.4 ng/mL, a value 3-fold lower than our measurement in the postoperative period.<sup>30</sup> Because of this greater increment in postoperative value, it is unlikely that the preoperative syndecan-1 level can have a significant impact on our findings.

#### CONCLUSIONS

Early postoperative syndecan-1 level is a useful marker to predict severe AKI development after cardiac surgery in children (Video 1). Adding postoperative syndecan-1, even when using a clinical model that already incorporates

variables from RAI, results in significant improvement in the capacity to predict severe AKI.

#### Conflict of Interest Statement

Authors have nothing to disclose with regard to commercial support.

#### References

1. Thaler SD, Ishaq EM, Ramesh MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;18:1800-1804.
2. Fuchs JJ, Salzer HA, Thiagarajan RR, Dal Nido PT, Rajagopal SK. Acute kidney injury after Fontan completion: risk factors and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150:190-197.
3. Li S, Karamantaris TJ, Zappitelli M, Gerasimov F, Therasse-Balchewski H, Ueda M, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2011;39:193-199.
4. Allardet O, Siddington EA, Hyler A, Gasser F, Chazot T, Gelleraud M, et al. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a retrospective retrospective cohort study. *Crit Care*. 2011;15:R136.
5. Yilmaz SD, Myers EN. Course of acute renal failure studied by a model of canine acute ischemia. *Kidney Int*. 1993;17:628-637.
6. Eyoer H, Powell CR. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. *Crit Care Med*. 2013;41:183-192.
7. Verma SR, Mohitani RA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Transl Nephrol*. 2013;15:96-107.
8. Nephrenax CX, Kozhikodil RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anesthesiology*. 2011;99:773-783.
9. Srinivasan M, Vucurua M, Vaid H, Herdicks DL, Kambhosi JP, Shum H. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Support Care Med*. 2005;10:607-611.
10. Schwartz GL, Mohler A, Schreiber MD, Vaid H, Kambhosi F, Wisniewski SA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:628-637.
11. Pappas A, Tomlins M, Han H. Estimating normal (125I)creatinine clearance: serum acid clearance values in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;34:177-182.
12. Antkowiak EJ, Gersony K, Newberger JW, Spray TL, Miller HA, Leverson LL. Creatinine-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:180-186.
13. Hoque HJ, Zaritsky AL. Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;6:116-124.
14. Chen MK, Doney SC, Yen AJ, Napoli RL, Gajjala R, Ojha R. Vasopressin-metoprolol versus a protocol of mortality and morbidity in infants after cardiac pulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;14:121-126.
15. Boudette RJ, Kambhosi MD, Alkogh-Hassid G, Kravatz D, Hess AE. Syndecan-1 knockdown in endothelial epithelial cells alters their apoptotic protein profile and enhances the inducibility of apoptosis. *Mol Membr Biol*. 2004;20:567-576.
16. ESRD Board Members. *Kidney Int Suppl* (2013). 2012;43.
17. Agresti A. *Categorical Data Analysis*. Hoboken, NJ: Wiley; 2013.
18. Ross RS, Zappitelli M, Branson L, Wang Y, Gajjala R, Ojha R, et al. Description and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int*. 2014;26:599-607.
19. Myers EN, Douglas SR, Steyerberg LW, Howell FC. Penalized maximum likelihood estimation to directly adjust diagnostic and prognostic prediction models for overoptimism: a clinical example. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:1202-1210.
20. Du Long ER, Du Long DL, Clarke-Peterson DL. Comparing the area under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1990;46:837-845.
21. Pencina MJ, D'Agostino RB, Steyerberg LW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011;30:1141-1151.
22. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clin Chem*. 2007;53:17-27.

25. Faridi CR, Devanujan P, Zappitelli M, Sui E, Therasse-Pfaller H, Li X, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2013;22(11):2175-87.
26. Rubin M, Ruzgys J, Chini F, Conner J, Thiel M, Jacob M, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2013;127(19):2196-206.
27. Freeman R, Hsu JT, Therasse A, Kohal S, Castellano A, Muller L, et al. Syndecan-1 plasma levels during coronary artery bypass surgery with and without one desflurane bypass. *Physiol*. 2009;23(6):677.
28. Liu K-L, Lee K-Y, Chang C-H, Chen Y-C, Liu S-M, Chu P-M. Elevated plasma syndecan-1 and angiotensin II predict the development of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care*. 2014;18(1):R3.
29. Ruckelsh DM, Whittick RP, Zappitelli M, Devanujan P, Edelbaum J, Gay AX, et al. Cardiac biomarkers and acute kidney injury after cardiac surgery. *Pediatr Res*. 2015;119(4):556.
30. de Neves PM, Mendes DC, Sousa M, Mendes RM, Paulyto MC, Martins AM, et al. Syndecan-1 in acute decompensated heart failure: association with renal function and mortality. *Crit Care*. 2015;19(1):146.
31. Lohme AJ, Bos WDD, Rutgers A, Meuwissen DC, de Neve PBM, Pedone DC, et al. Endothelial glycocalyx damage is associated with hepatorenal acute kidney injury. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(1):16.
32. Ruzgys J, Rubin M, Ruzgys J, Naitohara C, Kuzavicki C, Januszewska E, et al. Acute depletion of the endothelial glycocalyx in infants undergoing cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(12):411.
33. Pauling MS, Werninger A, de Marco DX, Sessler N, Gribner A, Kreising D, et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):15-21.
34. Zappitelli M, Cina SG, Gay AX, Kuzavicki C, Therasse-Heller F, Sui E, et al. The association of albuminuria with acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Chin J Am Soc Nephrol*. 2012;5(1):61-6.
35. Faridi CR, Therasse-Pfaller H, Gay AX, Kuzavicki C, Shihata M, Kuzavicki C, et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Chin J Am Soc Nephrol*. 2013;5(1):79-85.
36. Zappitelli M, Kuzavicki C, Devanujan P, Wang X, Sui E, Therasse-Pfaller H, et al. Early postoperative serum cystatin C predicts acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. *Kidney Int*. 2011;80(4):562.
37. Zhou F, Liu Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(7):1635.
38. Parrell TC, Powell RL, Allen RL, Griffin RL, Warner DG, Wang HJ. Association of inflammatory and endothelial cell activation biomarkers with acute kidney injury after cardiac bypass. *Spontophos*. 2014;5:207.
39. Field J, Gomez C, Laska LC, Cooper J, Hemphill G. Circulating adhesion molecules in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1995;81(1):128-33.
40. Le Dour M, Legend M, Poyet D, Sica C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Eur Opin Crit Care*. 2009;15(3):6.
41. Lacerda LS, Jellins EJ, Chaves R, Yala V, Hernandez CE, Gault CA, et al. Impairment in congenital heart surgery in a developing country: the Dase insulin experiment. *Circulation*. 2007;116(1):22-7.
42. Elton SN, Escobedo CJ, Salloum A, Yandevan J, Subramanyam R, Chohan EB. Cardiac surgery-associated acute kidney injury in a developing country: prevalence, risk factors and outcomes. *Kidney Int*. 2015;26(1):96-101.

**Key Words:** acute kidney injury, syndecan-1, cardiac surgery

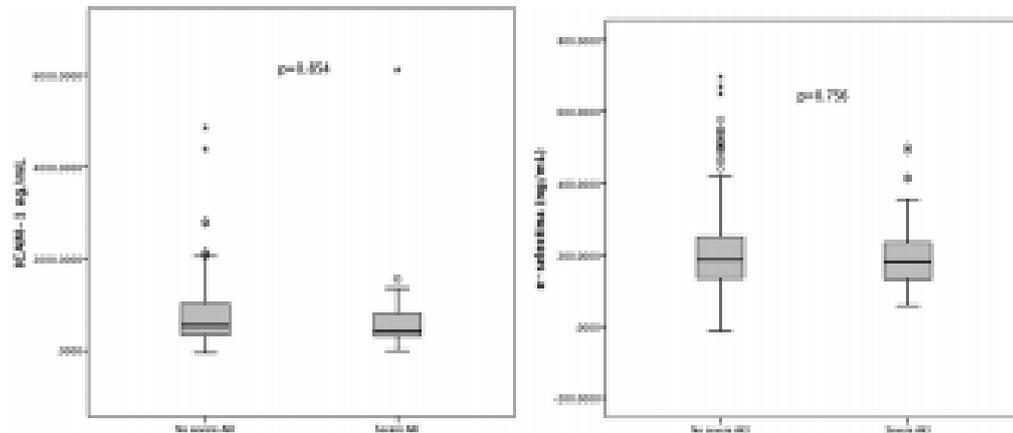


FIGURE E1. ICAM-1 and  $\alpha$ -selectin in children with or without severe AKI. AKI, Acute kidney injury; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1.

TABLE E1. Association of postoperative syndecan-1 and severe acute kidney injury in children aged more than 30 days and submitted to Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery-1.2 or more surgeries

Syndecan quartiles (cutoffs in ng/mL)	Severe AKI*	
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (aOR) (95% CI)
Q1 (<17.0)	1 (reference)	1 (reference)
Q2 (17.1–46.7)	0.72 (0.11–4.50)	0.83 (0.12–5.67)
Q3 (47.4–85.1)	1.81 (0.45–8.12)	1.98 (0.41–9.88)
Q4 (>86.3)	3.00 (2.17–26.44)	6.64 (1.69–26.03)

AKI, Acute kidney injury; OR, odds ratio; CI, confidence interval. \*Severe AKI is defined as the need for dialysis or a 2-fold increase in serum creatinine during hospitalization. †Adjusted for age (per year), gender, CPB time  $\geq 120$  min, RACTO-1  $\geq 3$ , preoperative eGFR percentile, decrease in estimated creatinine clearance from baseline on the first postoperative day, and increase in percent ICU fluid overload on the first postoperative day.

TABLE E2. Diagnostic performance and category net reclassification improvement of clinical model adding or not adding postoperative biomarker in children aged more than 30 days and submitted to Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery-1.2 or more surgeries

	Severe AKI				
	AUC-ROC (SEM)	P for comparison	Non-event NRI (SEM)	Event NRI (SEM)	Total NRI
Plasma NGAL (ng/mL)	0.68 (0.05)	-	-	-	-
Plasma syndecan-1	0.61 (0.05)	-	-	-	-
Clinical model	0.78 (0.05)	-	-	-	-
Clinical model + NGAL	0.80 (0.04)	.240*	0.01 (0.01)*	0.03 (0.03)*	0.04*
Clinical model + syndecan-1	0.85 (0.04)	<.05†	0.06 (0.02)*	0.14 (0.06)*	0.20*
Clinical model + NGAL + syndecan-1	0.86 (0.04)	.308‡	0.01 (0.01)‡	0.07 (0.03)‡	0.08‡

Clinical model: age, sex, CPB use, CPB time  $>120$  minutes, RACTO-1  $\geq 3$ , preoperative eGFR percentile, systolic blood pressure at ICU admission (percentile), and "renal angina index." components (early decrease in estimated creatinine clearance from baseline and increase in percent ICU fluid overload on the first postoperative day). AUC, Acute kidney injury; AUC-ROC, area under the curve receiver operating characteristic; SEM, standard error of the mean; NRI, net reclassification improvement; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin. \*Versus clinical model. †Versus clinical model and clinical model + NGAL. ‡Versus clinical model + syndecan-1.

TABLE E3. Association of postoperative syndecan-1 and severe acute kidney injury in children receiving aortic crossclamping

Syndecan quartiles (cutoffs in ng/mL)	Severe AKI*	
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (aOR) (95% CI)
Q1 (<17.0)	1 (reference)	1 (reference)
Q2 (17.1–46.7)	0.72 (0.11–4.50)	0.95 (0.10–9.44)
Q3 (47.4–85.1)	1.81 (0.45–8.12)	1.78 (0.39–7.54)
Q4 (>86.3)	3.00 (2.17–26.44)	5.30 (1.26–26.28)

AKI, Acute kidney injury; OR, odds ratio; CI, confidence interval. \*Severe AKI is defined as the need for dialysis or a 2-fold increase in serum creatinine during hospitalization. †Adjusted for age (per year), gender, CPB time  $\geq 120$  min, RACTO-1  $\geq 3$ , preoperative eGFR percentile, decrease in estimated creatinine clearance from baseline on the first postoperative day, and increase in percent ICU fluid overload on the first postoperative day.

CONG

TABLE E4. Diagnostic performance and category net reclassification improvement of clinical model adding or not adding postoperative biomarker in children receiving aortic crossclamping

	Severe AKI				
	AUC-ROC (SEM)	P for comparison	Non-event NRI (SEM)	Event NRI (SEM)	Total NRI
Plasma NGAL (ng/mL)	0.59 (0.08)	-	-	-	-
Plasma syndecan-1	0.78 (0.05)	-	-	-	-
Clinical model	0.77 (0.04)	-	-	-	-
Clinical model + NGAL	0.78 (0.05)	.580*	0.01 (0.00)*	0.02 (0.01)*	0.03*
Clinical model + syndecan-1	0.83 (0.04)	<.05†	0.06 (0.02)*	0.15 (0.06)*	0.21*
Clinical model + NGAL + Syndecan-1	0.83 (0.04)	.81‡	0.01 (0.00)‡	0.04 (0.02)‡	0.05‡

Clinical model age, sex, CPB use, CPB time > 120 minutes, RACIBI-1  $\geq 3$ , postoperative eGFR percentile, systolic blood pressure at ICU admission (percentile), and "renal engine index" components (early decrease in estimated creatinine clearance from baseline and no rise in percent ICU fluid overload on the first postoperative day). AUC, Area Under the Curve; ROC, receiver operating characteristic; SEM, standard error of the mean; NRI, net reclassification improvement; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin. \*Versus clinical model. †Versus clinical model and clinical model + NGAL. ‡Versus clinical model + syndecan-1.











