Etienne Maria Vasconcellos de Macedo

Insuficiência renal aguda relacionada à correção de aneurisma da aorta: Análise retrospectiva dos fatores de risco e estudo prospectivo para sua prevenção

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do titulo de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Nefrologia
Orientador: Prof.Dr. José Mauro Vieira Júnior

São Paulo
2006

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

RESUMO

Macedo EMV. Insuficiência Renal Aguda relacionada à correção de Aneurisma da Aorta: Análise Retrospectiva de fatores de Risco e Estudo Prospectivo para sua Prevenção [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

Pequenas alterações da função renal durante a internação hospitalar e mais especificamente no período pós-operatório determinam significativo aumento na morbi-mortalidade hospitalar. A fim de determinar a incidência de insuficiência renal aguda (IRA) e os fatores de risco para seu desenvolvimento no pós-operatório de cirurgia para correção de aneurismas da aorta tóraco-abdominal e abdominal, foi realizado estudo retrospectivo das operações eletivas no ano de 2000. Foi encontrada alta incidência de IRA, tanto IRA leve, descrita como elevação de 25% da creatinina basal, em 57% dos pacientes, como uma forma mais grave, descrita como elevação de 50% e encontrada em 33% dos pacientes. Os fatores de risco independentes para IRA leve foram a presença de clampeamento acima do óstio das artérias renais (OR 5,5, IC 95% 1,058-36,12) e o tempo total de anestesia maior que 339 min (OR 6,6, IC 95% 1,003-1,016). Para lesão mais grave, a instabilidade hemodinâmica, representada pela necessidade do uso de droga vasoativa no pós-operatório, também foi fator independente para o desenvolvimento de IRA (OR 6,137, IC 95% 1,64-22,8). A mortalidade hospitalar encontrada no estudo foi de 42,8% nos pacientes que tiveram clampeamento supra-renal, e 21,4% nos pacientes com clampeamento apenas infra-renal. Neste estudo, os fatores de risco independentes para óbito foram a filtração glomerular (FG) menor que 49 mL/min (OR 17,07, IC 95% 2,00-145,23), a necessidade de clampeamento acima das artérias renais (OR 9,6, IC 95% 1,37-67,88), desenvolvimento de IRA considerada como aumento da creatinina de 50% em relação a basal (OR 8,8, IC 95% 1,31-59,39) e a hiperglicemia no pós-operatório (OR 19,99, IC 2,32-172,28). Conhecendo a incidência de IRA, os fatores de risco para o seu desenvolvimento e a morbi-mortalidade associada ao seu

desenvolvimento, foi testada N-acetilcisteína (NAC) como medida protetora, através de estudo randomizado, placebo-controlado e duplo-cego com os pacientes elegíveis para correção cirúrgica eletiva de aneurismas da aorta tóraco-abdominal e abdominal. NAC foi administrado por via oral 1200mg duas vezes ao dia 24 horas antes da operação, e após esta por 48 horas de forma endovenosa, 600mg de 12 em 12horas. Quarenta e dois pacientes foram incluídos no estudo, 18 no grupo NAC e 24 no grupo controle. A creatinina e FG basal foram semelhantes entre os grupos (1,19±0,33 vs 1,37±0,49 mg/dL; e 64,6±26,22 vs 65,7±28,32 ml/min, NAC vs controle, respectivamente, p=0,17 e p=0,90). A incidência de IRA leve, definida como aumento de 25% da creatinina basal, foi de 36% (13/36), mas não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos (7/14, 50% no grupo NAC e 6/22, 27,3% no grupo controle, p=0,16). A mortalidade hospitalar foi de 23% (10/42) e também não foi diferente (p=0,209) entre os grupos, 33,3% no NAC e 16,7% no controle, o mesmo ocorrendo com o tempo de internação na UTI (2,93±1,53 vs 2,52±1,36 dias, p=0,40). Dessa forma, esse estudo sugere que embora possa haver algum efeito biológico da NAC, o seu uso na prevenção da IRA associada à operação eletiva de aneurisma da aorta abdominal não é justificável.

Descritores: Insuficiência renal aguda, aneurisma da aorta, N-acetilcisteína, estudo controlado randomizado, isquemia, cirurgia

SUMMARY

Macedo EMV. Acute kidney injury in Aortic Surgery: Retrospective Analysis of Risk factors and Prospective Study for its Prevention [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

Small alterations of the renal function during hospital stay and more specifically in the postoperative period determine significant increase in hospital mortality. In order to determine the incidence of AKI (acute kidney injury) and the risk factors for its development in the postoperative period of elective surgical open repair of thoracoabdominal and abdominal aortic aneurisms, it was carried out a retrospective study through the year of 2000. It was found high incidence of AKI, defined as a 25% increase in baseline serum creatinine (SCr), which occurred in 57% of the patients, and in a more strict definition, 50% increase in SCr, which occurred in 33%. The independent risk factors for AKI 25% was the presence of supra-renal clamping (OR 5.5, IC 95% 1.058-36.12) and the total anesthesia duration greater than 339 min (OR 6.6, IC 95% 1.003-1.016). For more serious AKI (50%), the hemodynamic instability, represented for the need of vasoactive drugs in the postoperative period, also was an independent risk factor (OR 6.137, IC 95% 1.64-22.8). The mortality rate found in the study was 42.8% in patients who had supra-renal aortic clamping, and 21.4% in those with only infra-renal aortic clamping. In this study, the independent risk factors for death was baseline glomerular filtration rate (GFR) less than 49mL/min (OR 17.07, IC 95% 2.00-145.23), the need of supra-renal aortic clamping (OR 9.6, IC 95% 1.37-67.88), AKI defined as an increase of 50% in baseline SCr (OR 8.8, IC 95% 1.31-59.39) and the hyperglycemia in the postoperative period (OR 19.99, IC 2.32-172.28). Thereafter, we tested the protective effect of NAC through a randomized, placebo-controlled, double-blind study with patients eligible for elective open surgical repair of thoracoabdominal e abdominal aortic aneurisms. NAC was give po 1200mg twice daily 24 hours before the operation, and for 48 hours after surgery 600mg twice daily iv. Forty-two patients

were enrolled in the study, 18 in group NAC and 24 in the control group. The baseline SCr and baseline GFR did not differ between groups (1.19±0.33 vs 1.37±0.49 mg/dL; and 64.6±26.22 vs 65.7±28.32 ml/min), NAC vs control, respectively, p=0.17 e p=0.90. The incidence of AKI defined as 25% increase in baseline SCr was 36% (13/36), but it was not statistically different between groups (7/14, 50% in NAC and 6/22, 27.3% in the control group, p=0.16). Hospital mortality was 23% (10/42) and was not different (p=0.209) in NAC group (33.3%) when compared with control (16.7%). Likewise, the length of ICU stay did not differ (2.93±1.53 vs 2.52±1.36 days, p=0.40). This study suggests that although a biological effect of NAC cannot be excluded, its use in the prevention of AKI associated with elective aortic aneurysms cannot be justified.

Descriptors: Acute kidney injury, aortic aneurysm, N-acetylcysteine, randomized controlled trial, ischemia, surgery.

Sumário

1. Introdução

1.1. Epidemiologia da insuficiência renal aguda.....1

1.2. Etiologia da insuficiência renal aguda.....5

1.3. Patogênese da insuficiência renal aguda.....7

1.4. Prevenção da insuficiência renal aguda 9

1.5. Prevenção da insuficiência renal aguda com N-acetilcisteína.....12

1.6. Aneurisma da aorta tóraco-abdominal e abdominal 16

1.7. Insuficiência renal aguda relacionada com operação de aneurisma da aorta.....19

2. Objetivos.....24

3. Estudo I - **Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de Insuficiência Renal Aguda e mortalidade nos pacientes submetidos à correção cirúrgica eletiva de aneurisma da aorta tóraco-abdominal e abdominal**

3.1. .Pacientes e Métodos.....25

3.1.1. Análise Estatística.....27

3.2. Resultados 27

3.2.1. Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA25%...29

3.2.2. Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA50%...37

3.2.3. Análise dos fatores de risco para óbito.....44

4. Estudo II - **N-acetilcisteína na prevenção da Insuficiência Renal Aguda em pacientes submetidos à correção cirúrgica eletiva de aneurisma da aorta tóraco-abdominal e abdominal**

4.1. Pacientes e Métodos.....55

4.1.1. Análise Estatística.....58

4.2. Resultados.....59

5. Discussão.....68

6. Referências Bibliográficas.....84

7. **ANEXOS**

Anexo A - Protocolo de padronização de anestesia para cirurgia de correção cirúrgica de aneurisma da aorta

Anexo B - Publicação do Estudo II

Anexo C - Lista de abreviaturas e siglas

Anexo D - Produção cientifica da aluna no período da pós-graduação

Epidemiologia da Insuficiência Renal Aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma síndrome caracterizada pelo declínio súbito da função renal, sendo uma complicação grave e freqüente que pode ocorrer em pacientes durante internação hospitalar. Ainda não existe um consenso para definir IRA, uma vez que definições utilizadas variam desde uma queda de 20% da filtração glomerular basal ou um aumento de 25% da creatinina plasmática, até a necessidade de diálise. Assim, a incidência de IRA varia de acordo com a definição utilizada, de 1 a 25% (1-3).

Estudo realizado por Nash e cols (4), ao definir IRA como aumento de 0,5mg/dL na creatinina basal, constatou incidência de 7% nas internações hospitalares. Nesse estudo, quanto maior a elevação apresentada nos níveis de creatinina durante a internação, maior foi a mortalidade apresentada pelos pacientes. Os casos mais leves de IRA, que apresentaram elevação de até 1mg/dL, registraram mortalidade ao redor de 10%, elevações de 1,1 a 2mg/dL, mortalidade de 22% e os pacientes com IRA mais grave, com creatinina maior que 2,1mg/dL, apresentaram mortalidade de 30%. Naqueles em que houve necessidade de diálise a mortalidade foi ainda maior, cerca de 38% (4).

Recentemente, foi proposta pelo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), uma classificação para padronizar as definições de IRA (1). A classificação de RIFLE (acrônimo indicando risco, lesão, falência, perda de função e doença renal terminal), permitiu a associação entre o grau de lesão e a evolução dos pacientes. IRA é classificada em risco, lesão e falência de acordo com a elevação dos níveis de creatinina e o volume de diurese. Em estudo retrospectivo, incluindo 20.126 pacientes internados, Uchino e cols (5) utilizando a classificação de RIFLE encontraram 9,1% dos pacientes na categoria de risco, 5,2% em lesão, e 3,7% em

falência. Houve aumento quase que linear na mortalidade hospitalar entre os pacientes com função renal normal até a classificação como falência (mortalidade com função renal normal: 4,4%, risco 15,1%, lesão 29,2% e falência 41,1%). A regressão logística mostrou que todas as classificações foram fatores preditivos para mortalidade hospitalar, determinando risco de óbito crescente (razão de chance - OR; para risco 2,5, lesão 5,4, falência 10,1).

Até pouco tempo, atribuía-se a alta mortalidade nos pacientes com IRA às comorbidades associadas, as quais também foram fatores predisponentes para o seu aparecimento. Na tentativa de avaliar o impacto da IRA na morbi-mortalidade, Levy e cols (6) acompanharam 16.248 pacientes que foram submetidos a procedimentos diagnósticos com uso de contraste iodado. Cento e oitenta e três pacientes desenvolveram IRA, definida como aumento de 25% na creatinina sérica basal para pelo menos 2mg/dL. Como grupo controle foram selecionados 174 pacientes com idade, creatinina de base e tipo de exame contrastado semelhantes. A diferença na mortalidade entre os pacientes que apresentaram IRA quando relacionada com aqueles que não desenvolveram a doença foi marcante (34% vs 7%, OR 5,5, intervalo de confiança 95%: 2,92-13,19). Mesmo analisando o grupo de pacientes com IRA mais leve, que não foram submetidos a procedimento dialítico, a IRA continuou sendo fator de risco importante para a mortalidade com OR de 4,9, $p<0.001$. Além disso, as complicações apresentadas pelos indivíduos que evoluíram para óbito, como sepse, sangramento, delírio e insuficiência respiratória, aconteceram em sua maioria após o desenvolvimento da IRA.

Em estudo realizado por Metnitz e cols (3) foram avaliados 17.126 pacientes internados em UTIs da Áustria por um período de 2 anos, 4,9% desses pacientes necessitaram de tratamento dialítico. A mortalidade nos pacientes com IRA dialítica foi significantemente maior, 62,8%, em relação aos que não dialisaram, 15,6%. Mesmo depois de ajustado para idade, gravidade da doença e centro de

tratamento, a mortalidade permaneceu mais elevada nos que necessitaram de diálise. Nos pacientes internados por causas cirúrgicas, a diferença entre mortalidade observada, sobre a esperada para as características clínicas, foi ainda mais acentuada.

Em outro contexto, no período pós-operatório de cirurgia cardíaca, o risco de desenvolvimento de IRA varia de 1 a 5%, dependo da definição utilizada. Chertow e cols (7), em estudo prospectivo, analisaram 43.642 pacientes no pós-operatório de revascularização miocárdica e troca de válvula. IRA foi definida como alteração da função renal suficiente para indicar terapia de substituição renal até 30 dias após a operação. Nos pacientes submetidos a revascularização miocárdica, a incidência de IRA dialítica foi de 0,9% e de 2,0% nos submetidos a troca de válvula. A mortalidade em 30 dias nos pacientes que desenvolveram IRA foi de 63,7%, contra 4,3% nos pacientes que não necessitaram de diálise. Após ajuste para comorbidades e complicações, a IRA relacionou-se de forma independente à mortalidade precoce no pós-operatório (7).

Em estudo prospectivo com 4118 pacientes, Lassnigg e cols, (8) avaliaram o impacto de pequenas alterações da creatinina no pós operatório de cirurgia cardíaca. Os autores estudaram pacientes que apresentaram alteração da creatinina nas primeiras 48 horas do pós-operatório, e relacionaram a elevação dos níveis de creatinina com a mortalidade hospitalar. Os pacientes que tiveram queda de ate 0,3mg/dL apresentaram mortalidade de 2,1%, enquanto naqueles que tiveram elevação maior ou igual a 0,5mg/dL essa chegou a 32,5%. Mesmo o grupo de pacientes que apresentou apenas discreta elevação da creatinina, até 0,5mg/dL, apresentou mortlidade três vezes maior (6%).

Em um contexto mais amplo, Chertow e cols, (2), estudaram retrospectivamente o comportamento da creatinina em 9.210 internações hospitalares. Nesse estudo, avaliando o nível de elevação desse marcador de função renal e a mortalidade, foi possível constatar que mesmo elevações discretas da

creatinina de 0,3 a 0,49mg/dL, se associaram ao aumento de 4 vezes na mortalidade, valor já ajustado para sexo, idade e comorbidades .

Dessa forma, os estudos acima demonstraram que a alta mortalidade encontrada nos pacientes com IRA não pode ser justificada somente pelas comorbidades pré-existentes. A IRA aumenta por si só o risco de desenvolvimento de complicações não renais que levam ao óbito. Mesmo pequenas elevações do nível da creatinina estão relacionadas ao aumento da mortalidade. Assim, apesar de poder ser tratada com terapias substitutivas, a IRA representa a falência de um órgão, e se comporta como um fator independente para aumento da mortalidade. A IRA causa depressão da imunidade celular e humoral, altera a homeostase de volume e ácido-base, além da uremia *per se* gerar um estado pró-inflamatório e catabolizante (9). Dessa forma, devem-se tomar todas as medidas possíveis para evitar o seu aparecimento, e quando instalada, seu tratamento deve ser otimizado.

Além da alta morbi-mortalidade associada à IRA, os custos relacionados ao seu tratamento são elevados. Apesar de apenas 3 a 5% dos leitos hospitalares serem geralmente reservados para terapia intensiva, os gastos nesses locais correspondem à cerca de 20 a 30% do total gasto nos hospitais. Nos pacientes com IRA, os gastos relacionados aos procedimentos dialíticos aumentam sobremaneira o custo da internação. Manns e cols (10), analisando dados retrospectivos de 269 pacientes com IRA, mostraram alta mortalidade (62%), longa permanência (média 22 dias) e alto custo de internação. Nesse estudo, o custo com terapia contínua de substituição renal foi de US$ 3.500 por semana, devido, principalmente, ao alto custo dos insumos inerentes ao procedimento. O custo das terapias intermitentes, realizadas três a quatro vezes por semana, foi em média US$ 1.340. A realização da terapia intermitente diária, como preconizado por alguns autores, aumentaria o custo para US$ 2.400 por semana.

Chertow e cols (2) também avaliaram o impacto de menores elevações da creatinina no custo das internações hospitalares. Nove por cento dos pacientes desse estudo apresentaram elevação maior que 0,5mg/dL durante a internação, mas o gasto com esses pacientes representou 5% de todo o orçamento do total do hospital. Uma estimativa do centro norte-americano de estatística, utilizando dados mais conservadores de incidência de IRA hospitalar, incidência esta 20% menor que o avaliado no estudo, calculou o custo anual com IRA em torno de 10 bilhões de dólares.

Com esses dados, pode-se compreender que o investimento financeiro e o tempo despendido nas pesquisas com possíveis agentes para a prevenção da IRA são facilmente justificáveis.

Etiologia da IRA

Nas últimas décadas pudemos notar uma completa mudança no perfil etiológico da IRA. Enquanto há 40 anos as principais causas de IRA estavam relacionadas às complicações obstétricas, transfusões com sangue incompatível e picadas de cobras, nos dias atuais essas causas não chegam a ser responsáveis nem por 10% das IRAs hospitalares. A melhora da sobrevida da população internada, devido à melhora no atendimento pré-hospitalar, no suporte intensivo dos pacientes, nos avanços nas terapias oncológicas e na possibilidade de realização de transplante de órgãos, mudou completamente o padrão da etiologia da IRA (11;12).

Liano e cols (12) realizaram estudo prospectivo por nove meses em 13 hospitais terciários de Madrid para determinar a incidência, etiologia e fatores de risco relacionados à IRA. Nesse estudo, as principais causas de IRA hospitalar foram relacionadas a eventos isquêmicos renais, drogas nefrotóxicas, cirurgias e uso de contraste iodado. IRA pré-renal e necrose tubular aguda (NTA) foram responsáveis

por 75% dos casos. Fatores pós-renais, obstrução intra ou extra-renal ao fluxo urinário, foram menos freqüentes (10 %).

Os pacientes que apresentam alto risco para o desenvolvimento de IRA são facilmente identificáveis. É muito comum o desenvolvimento de IRA estar relacionado ao período pós-operatório, principalmente em pacientes portadores de doença cardiovascular avançada, nos submetidos a transplante de órgãos e nos que evoluem com quadros sépticos. As duas condições mais freqüentemente encontradas como fatores de risco para IRA hospitalar são sepse e o uso de drogas nefrotóxicas. Sepse é o fator predisponente mais comum, estando presente como fator determinante de IRA em até 48% dos casos (13). A utilização de um maior número de drogas nefrotóxicas e indicação cada vez mais freqüente do uso de contraste iodado em procedimentos diagnósticos contribuíram também de forma significativa para o aumento na incidência de IRA hospitalar.

Outros fatores contribuem, embora de forma menos freqüente, para o desenvolvimento de IRA no ambiente hospitalar. Entre esses a rabdomiólise encontra-se presente como causa associada da IRA em 2 a 5% dos casos. Na área clínica a rabdomiólise está mais freqüentemente relacionada à imobilização prolongada, convulsões, infecções e toxicidade por drogas. No entanto, as principais causas são relacionadas a eventos cirúrgicos, como a síndrome de esmagamento, principalmente em pacientes obesos, e em cirurgias vasculares, nas quais ocorrem isquemia-reperfusão de extremidades.

Apesar da diversidade de fatores envolvidos na etiologia da IRA, pode-se identificar, na maior parte dos casos em que ela ocorre, uma diminuição da perfusão renal como agravante ou deflagrador da sua instalação e manutenção.

Patogênese da IRA

Nos últimos anos a compreensão dos mecanismos patogênicos da IRA obteve grande avanço. Uma complexa inter-relação entre hemodinâmica renal, lesão tubular, e inflamação está envolvida na sua gênese (14). A lesão tubular ocorre basicamente devido à isquemia e depleção de ATP por hipóxia e suas conseqüências, como a geração de radicais livres e aumento do cálcio intracelular. Além disso, a reperfusão que segue a isquemia deflagra mecanismos de lesão celular como a inflamação. Os neutrófilos, e mais recentemente linfócitos T e moléculas de adesão passaram a ter papel relevante como mediadores da inflamação durante a IRA (15;16). Além disso, o endotélio, como órgão regulador da permeabilidade, da resposta vasomotora, inflamatória e hemostática, também vem sendo cada vez mais estudado (17). A lesão de células epiteliais e endoteliais leva ao aumento da expressão de uma série de citocinas, como interleucina–1, interleucina-6, proteína quimiotática de monócitos (MCP–1), e fator de necrose tumoral-α (TNF -α). Os leucócitos são ativados por fatores locais, incluindo citocinas, eicosanóides e radicais livres do oxigênio (RLO), sendo que estes últimos aumentam a expressão de citocinas quimiotáticas. Com base nos modelos animais de isquemia renal, sabe-se que os leucócitos começam a migrar para regiões da medula externa precocemente, após 2 horas de isquemia renal (18). A maior interação entre os leucócitos e o endotélio, causada pela ativação leucocitária e maior expressão de moléculas de adesão, contribui para a perda da barreira endotelial, piora do edema intersticial e conseqüente obstrução mecânica de pequenos vasos. Alguns estudos mostram diminuição da lesão isquêmica com uso de agentes que diminuem a adesão de leucócitos (19).

A lesão endotelial também ocasiona alteração da resposta arteriolar às substâncias vasoativas. Em condições normais, o óxido nítrico gerado pela célula endotelial é um importante vasodilatador. A suplementação de L-arginina em vários modelos de IRA experimental (ciclosporina, contraste iodado e mioglobina), mostrou

efeito benéfico (21-23), assim como a inibição pela enzima inibidora da conversão do NO (L-NAME) acarretou agravamento da lesão (24). Tomé e cols (24) mostraram em estudo experimental com clampeamento da artéria renal, que a infusão aguda de L-arginina atenuou a lesão isquêmica, enquanto a inibição aguda com L-NAME levou ao aumento dessa lesão. Após a lesão da célula endotelial decorrente da isquemia, a síntese do NO endotelial é inibida e há aumento da expressão da NO sintetase induzível (iNOS) a qual parece ser lesiva para as células tubulares.

Embora grande parte do conhecimento da patogênese da IRA e das medidas objetivando sua prevenção sejam provenientes dos estudos experimentais com clampeamento da artéria renal em roedores, estes modelos estão sujeitos à crítica quanto a reprodução da doença humana.

Prevenção da IRA

Com base no conhecimento adquirido sobre a fisiopatologia da IRA, várias intervenções preventivas foram tentadas ao longo das últimas décadas. No entanto, diversas medidas empregadas com êxito na prevenção da IRA experimental não resultaram em sucesso na prática clínica. Grande parte desse insucesso ocorre provavelmente devido à diferença entre a IRA dos modelos experimentais daquela encontrada na clínica. Outros fatores que também devem ser considerados, e que podem explicar os maus resultados nos ensaios clínicos são: o momento da utilização da droga, sua dose e via de administração, nem sempre adequados.

Até o momento, de todas as medidas profiláticas já testadas, a expansão volêmica ou pelo menos a correção da hipovolemia e manutenção do volume intravascular efetivo adequado, continuam sendo as mais eficientes. No paciente grave, a melhor medida preventiva para IRA é a manutenção da estabilidade hemodinâmica, a otimização do débito cardíaco e da perfusão tecidual. Além disso, é

necessário atenção com uso de drogas nefrotóxicas, correção da sua dosagem quando necessário e a monitorização do nível sérico quando possível.

Após o estudo de Van Den Berck em 2001, a manutenção da normoglicemia também é considerada uma medida para prevenção de IRA no paciente crítico (25). Nesse estudo, 1.548 pacientes em pós-operatório predominantemente de cirurgia cardíaca, foram randomizados para tratamento intensivo (manter glicemia entre 80 e 110mg/dL) ou convencional (tratamento com insulina somente se glicemia > 180 a 200mg/dL). Houve redução de 34% na mortalidade dos pacientes que receberam controle intensivo em relação ao controle usual. A incidência de IRA dialítica no grupo com controle intensivo foi 41% menor que no controle convencional. Esses dados foram confirmados em população mais heterogênea de UTI, com pacientes clínicos e cirúrgicos (26).

O uso de expansão volêmica e de vasopressores na tentativa de atingir valores supranormais de débito cardíaco e valores normais de saturação venosa mista não teve efeito na mortalidade, ou na incidência da IRA nos pacientes críticos (27). No entanto, o início precoce de tratamento visando manter a saturação venosa central maior que 70%, resultou em diminuição da mortalidade e menor disfunção orgânica em pacientes com sepse e choque séptico, embora esse último estudo não tenha tido o objetivo de analisar especificamente a incidência da IRA (28).

Com relação à dopamina, uma estratégia muito utilizada no passado, sabe-se que o uso de doses baixas dessa amina, chamada dose renal (0,5 a 2 mcg/kg/min), leva ao aumento do fluxo plasmático renal e do ritmo de filtração glomerular, como já demonstrado em voluntários normais (29). Dessa forma, dopamina em doses baixas poderia aumentar o fluxo plasmático renal e ajudar a preservar a oxigenação celular, filtração glomerular e débito urinário, prevenindo assim a IRA. Em recente estudo randomizado e controlado com 328 pacientes em terapia intensiva, apresentando pelo menos dois critérios de síndrome da resposta inflamatória

sistêmica e disfunção renal precoce (oligúria ou aumento da creatinina plasmática), receberam dopamina na dose de 2 mcg/kg/min. Nesse estudo, não houve diferença entre os pacientes que receberam dopamina e os controles em relação a função renal, a necessidade de diálise, ao tempo de internação hospitalar ou em UTI, ou a mortalidade (30). Nos últimos anos, meta-análises evidenciaram que a dopamina não conseguiu atingir seus objetivos potenciais, como prevenção ou atenuação da IRA (31;32). Além disso, há ainda possíveis riscos com a infusão de dopamina mesmo em doses consideradas baixas, como indução de taquicardia, arritmia cardíaca (33), isquemia miocárdica, alteração da função de linfócitos T (34), diminuição da secreção de hormônio de crescimento (35) e indução de translocação bacteriana (36).

Nos últimos anos, com o advento de um agonista dopaminérgico tipo 1 altamente seletivo, o fenoldopam, foi possível induzir vasodilatação preferencial no território renal e esplâncnico (37). Estudos experimentais e trabalhos clínicos com número reduzido de pacientes apontaram para o efeito benéfico do uso de fenoldopam na prevenção da nefropatia induzida por contraste (38) e na IRA relacionada à sepse (39). Entretanto, em estudo recente com mais de 300 pacientes com risco de desenvolver nefropatia após administração de contraste, o fenoldopam não evitou o desenvolvimento de IRA e seu potencial uso em outras causas de IRA foi desencorajado (40).

O uso de manitol e diuréticos de alça na prevenção da NTA foi preconizado há muitos anos. Essa conduta parecia ser justificada a partir da idéia que o aumento do volume urinário levaria à desobstrução dos túbulos renais causada por restos celulares e cilindros, além do diurético potencialmente diminuir o consumo de O2 em regiões do nefron altamente suscetíveis à hipóxia. No entanto, uso de diurético no período peri-cirurgia cardíaca mostrou piora na função renal e maior predisposição à

IRA (41). Também na prevenção da IRA por contraste, os diuréticos de alça se mostraram inferiores à hidratação isolada (42).

O uso profilático de manitol já foi estudado em diversas situações clínicas, como transplante renal, cirurgia cardíaca e rabdomiólise. Houve benefício em relação à hidratação isolada em transplante renal, quando este foi utilizado imediatamente antes do desclampeamento da artéria renal (43). Acredita-se que o manitol apresente seu principal papel na prevenção da IRA por rabdomiólise. A prevenção da IRA neste contexto tem como objetivo corrigir a hipovolemia, aumentar a eliminação da mioglobina pelo rim e atenuar a toxicidade da proteína heme na célula tubular. O manitol, por apresentar efeito diurético, diminui a captação da mioglobina pela célula tubular proximal e a formação de cilindros. Outro possível mecanismo protetor do manitol está relacionado à capacidade de carrear radicais hidroxila, o que poderia, teoricamente, diminuir o estresse oxidativo. Zager (45) estudou o efeito do manitol na IRA por rabdomiólise e concluiu que o efeito protetor dessa droga decorre tão somente de seu efeito diurético, provocando o aumento da excreção de proteína heme.

Prevenção da IRA com N-acetilcisteina (NAC**)**

NAC é um tripeptídeo análogo da glutationa, capaz de atravessar as membranas celulares. A glutationa é o principal anti-oxidante endógeno não enzimático com capacidade de reduzir peróxido de hidrogênio em água, diminuindo assim a produção de radicais livres do oxigênio (RLO). Por mais de 20 anos, a NAC tem sido utilizada como agente mucolítico. Esse efeito é decorrente da sua capacidade de quebrar as pontes de dissulfeto do muco, facilitando a sua eliminação (46). Tornou-se o tratamento de escolha para insuficiência hepática por intoxicação por paracetamol (47). Nos últimos anos, várias outras propriedades farmacológicas da droga foram evidenciadas. NAC é um potente anti-oxidante direto, aumenta os

níveis intracelulares de guanosina monofosfato, atuando como vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária (48). NAC é capaz de aumentar a expressão de óxido nítrico sintetase e a ação biológica dessa enzima, através de sua porção thiol NAC liga-se ao NO formando complexos s-nitrothiols, que representam um forma mais estável de estoque de NO intracelular (49). A terapia com NAC já foi utilizada em diversas situações nas quais o estresse oxidativo parece ser relevante, como por exemplo, no infarto agudo do miocárdio, insuficiência respiratória aguda, no AVC isquêmico e na sepse (50-56).

Heyman e cols (57) estudaram o efeito da NAC na microcirculação renal de ratos submetidos a diversos insultos que diminuem o fluxo sanguíneo renal. Após a injeção de contraste, NAC diminuiu a resistência vascular cortical e medular induzida pelo contraste em 7 a 10%.

Outro possível mecanismo de proteção da NAC está relacionado à resposta gênica ao estresse oxidativo. A resposta celular à lesão renal isquêmica envolve a expressão precoce de uma série de fatores de transcrição implicados na sinalização intracelular. Essa resposta explica a proliferação celular e potencialmente o curso para apoptose ou necrose em resposta à lesão isquêmica (58). DiMari e cols (59), mostraram que a expressão gênica de c-fos, c-jun e a atividade das JUN-quinases, membros das SAPKs (60), em resposta à isquemia renal bilateral foi atenuada com o emprego da NAC. Essa alteração na resposta ao estresse foi acompanhada de uma proteção funcional e estrutural nos animais submetidos à IRA e que receberam NAC.

Holt e cols (61) demonstraram que há preservação da função renal com o uso de NAC após obstrução biliar em modelos experimentais. O mesmo grupo avaliou o uso de NAC em síndrome hepatorrenal (62). Dezoito pacientes com critérios para síndrome hepatorrenal receberam infusão continua de NAC, 150mg/Kg por 2 horas, seguido de 100mg/kg/h por mais 5 dias. A depuração de creatinina melhorou e a creatinina sérica diminuiu significativamente logo após o início do

tratamento com NAC. O débito urinário aumentou em média de 46 para 68mL/h e a fração de excreção de sódio de 1,2 para 1,8 mEq/hora. Não houve alteração significativa na função hepática ou na pressão arterial.

Embora o papel da NAC em IRA tenha sido originariamente estudado em modelos de isquemia-reperfusão (59), há alguns anos essa droga tem sido testada mais frequentemente no contexto da nefrotoxicidade por contraste radiológico, o qual também envolve isquemia renal e estresse oxidativo em sua patogênese, como demonstrado por Bakris e col (63).

O primeiro trabalho de maior relevância a avaliar o papel da NAC na nefropatia por contraste foi desenvolvido por Tepel e cols (64). Nesse estudo prospectivo, 83 pacientes com disfunção renal prévia submetidos à tomografia computadorizada com contraste não iônico de baixa osmolaridade (75mL em média), foram randomizados para receber hidratação com salina e NAC ou hidratação mais placebo. IRA foi definida como aumento da creatinina de 0,5mg/dL 48h após a administração do contraste. Dez pacientes evoluíram com IRA, sendo apenas 1 no grupo que recebeu NAC. Enquanto no grupo controle a creatinina subiu, no grupo NAC a creatinina plasmática diminuiu significativamente, de 2,5 ± 1,3 para 2,1 ± 1,3mg/dL ($p < 0,001$), 48 horas após a administração do contraste.

A partir desse estudo, vários outros trabalhos avaliaram o efeito protetor da NAC na nefropatia por contraste. Kay e cols (65) realizaram um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com 200 pacientes portadores de insuficiência renal crônica moderada (clearance de creatinina < 60mL/min) submetidos a cineangiocoronariografia. IRA foi definida como aumento de 25% no nível sérico de creatinina, o que ocorreu em 12% dos pacientes do grupo controle e em 4% do grupo que recebeu NAC ($p = 0,03$). O clearance de creatinina (ClCr) aumentou de 44,8mL/min para 58,9mL/min dois dias após a administração do contraste no grupo NAC e foi constatada diminuição estatisticamente significante do

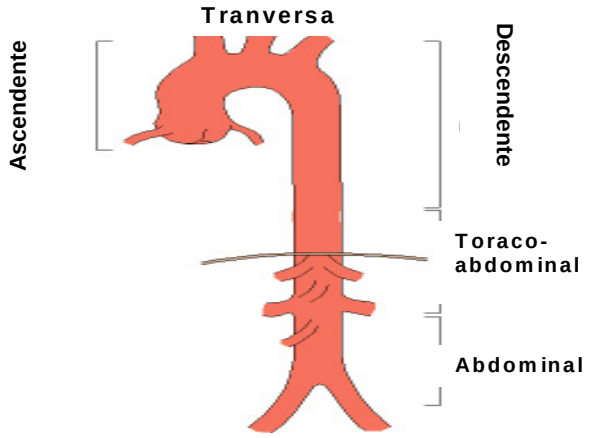
tempo de internação hospitalar nesses pacientes. Baker e cols (66) avaliaram o efeito protetor da NAC em pacientes com ClCr < 50mL/min imediatamente antes da realização de cineangiocoronariografia. O grupo controle recebeu hidratação com salina 1mL/kg/h 12 horas antes e após o exame. IRA foi definida como aumento do nível sérico de creatinina em 25% no segundo ou no quarto dia após a realização do procedimento, tendo ocorrido em 5% dos pacientes que receberam NAC e em 21% dos pacientes que receberam hidratação isolada (p=0,045; risco relativo 0,28; IC 95%: 0,08 a 0,98). Além disso, houve diminuição do nível sérico de creatinina no grupo que recebeu NAC. Recentemente, Marenzi e cols (67), avaliaram o efeito da NAC em pacientes com infarto do miocárdio submetidos à angioplastia primária. Nesse estudo, 354 pacientes foram randomizados para receber NAC em dose habitual (600mg ev bolus pré angioplastia e 600mg vo 12/12h após procedimento), NAC em dose dobrada (1200mg ev bolus pré angioplastia e 1200mg vo 12/12h após procedimento) por 48 horas ou apenas hidratação. IRA foi definida como aumento de 25% em relação à creatinina basal. Houve não apenas diminuição da incidência de IRA nos grupos que receberam NAC, mas também diminuição da mortalidade hospitalar.

No entanto, resta dúvida se o papel protetor da NAC está limitado apenas à nefropatia do contraste ou se poderia ter aplicação em outras situações clínicas em que o estresse oxidativo e a vasoconstrição são fatores determinantes de lesão, como ocorre, por exemplo, nas cirurgias de correção de aneurisma da aorta tóraco-abdominal.

Aneurismas da aorta tóraco-abdominal e abdominal

Com o objetivo de classificar e indicar a melhor abordagem cirúrgica, a aorta é dividida em ascendente, transversa, descendente, tóraco-abdominal e abdominal (Figura-1).

Figura-1 – Representação esquemática da aorta e suas porções.



Aneurismas da aorta abdominal (AAA)

Aneurismas da aorta abdominal são muito mais comuns que os da aorta torácica. Nos aneurismas da aorta torácica, a degeneração cística da camada média é a principal responsável pela sua formação. Nos aneurismas abdominais o processo de aterosclerose é a causa principal. Além de tabagismo, hipertensão e dislipidemia, a idade é um importante fator de risco (68), apresentando grande aumento da incidência em homens após 55 anos e mulheres após 70 anos. A prevalência dos AAA em homens com mais de 65 anos, avaliados por ultra-sonografia é aproximadamente 5% (69-72). A grande maioria é infra-renal, apenas 2 a 5% envolvendo a emergência das artérias renais, chamados aneurismas abdominais justa-renais. A maior parte dos pacientes permanece assintomática até o desenvolvimento de complicações. O sintoma mais freqüente antes da ruptura é dor abdominal, intermitente ou constante. O mais freqüente e importante sinal ao exame físico é a presença de massa abdominal pulsátil. A sensibilidade do exame físico é de aproximadamente 43% para aneurismas até 5cm (50% para aneurismas maiores de 4

cm e 29% para os menores de 4cm), aumentando para 70% em aneurismas maiores (73). O crescimento dos aneurismas entre 4 e 6 cm é em média de 0,4cm ao ano, sendo que os aneurismas maiores tendem a expandir mais rapidamente e os menores mais lentamente (74). O risco de ruptura é relacionado ao diâmetro do aneurisma, apresentando maior risco os maiores que 5,5 cm (70;75). O risco estimado de ruptura de um aneurisma abdominal com diâmetro de 5,0 a 5,9 cm é de aproximadamente 1% ao ano. No entanto, aneurismas com 6,0 cm ou mais, apresentam risco de rompimento de 14% ao ano, sendo esse rico ainda maior nas mulheres, 22% ao ano (76).

Em estudo prospectivo envolvendo 492 pacientes com AAA, Brown e cols (76), observaram que 25% dos pacientes que apresentaram ruptura do aneurisma morreram antes de chegar ao hospital. Outros 51% morreram no hospital, mas sem intervenção cirúrgica. Dos pacientes que conseguiram chegar à mesa de operação, 46% morreram durante o procedimento, o restante apresentou sobrevida de 11% em 30 dias.

Em alguns pacientes, sintomas como dor abdominal ou lombar ocorre como alerta antes da ruptura, nesses casos a cirurgia de urgência acarreta mortalidade ao redor de 10% . A cirurgia eletiva, com mortalidade entre 4 a 8%, parece oferecer a melhor chance para reduzir a mortalidade associada ao AAA (77;78).

Recente estudo controlado (72) avaliou a efetividade da realização do rastreamento de aneurismas de aorta por ultra-sonografia na população masculina entre 65 e 74 anos (67.800 homens). Pacientes com aneurisma foram acompanhados com ultra-sonografia por um tempo médio de 4 anos, sendo considerado procedimento cirúrgico quando diâmetro máximo ultrapassava 5,5cm. No grupo que foi rastreado, houve 65 mortes relacionadas ao aneurisma contra 113 no grupo controle, mostrando uma redução de aproximadamente 42% no risco estimado de óbito relacionado ao aneurisma.

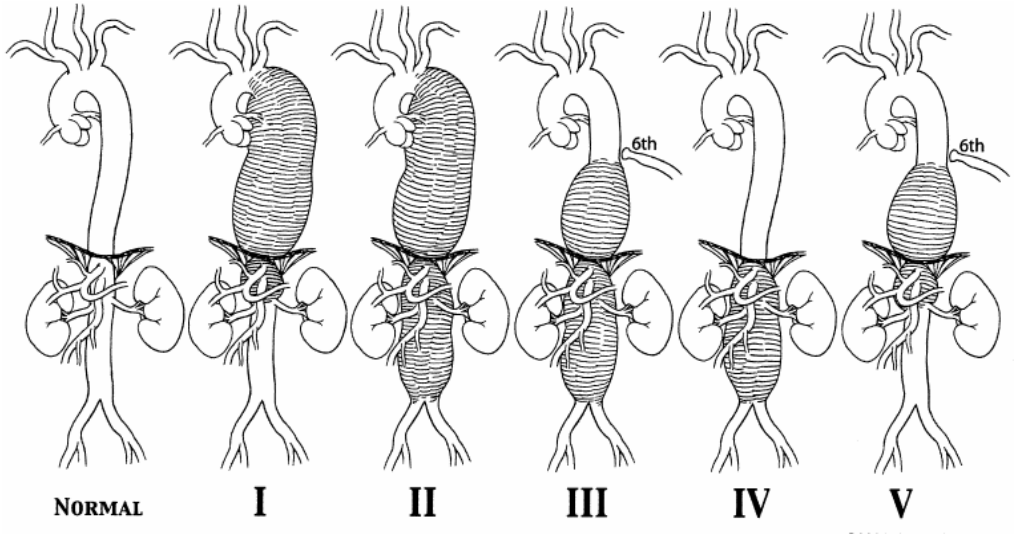
Aneurismas da Aorta Tóraco-abdominal (AATA)

Aneurismas da aorta que envolvem a porção torácica descendente e a abdominal são designados aneurismas tóraco-abdominais. Os AATA são mais raros que os abdominais puros (infra-renal), sua incidência gira em torno de 0,02% da população adulta. A mortalidade na operação eletiva é consideravelmente maior que nos aneurismas abdominais, variando de 6 a 19% (79-82).

Desde 1956 faz-se a correção cirúrgica desse tipo de aneurisma, e no entanto, esse tipo de operação continua a desafiar os cirurgiões. O reparo é difícil por várias razões, os vasos viscerais e renais estão geralmente envolvidos e precisam ser re-anastomosados. O clampeamento transitório da aorta necessário para sua reparação submete coração, pulmões, fígado, intestino e rins a um estresse fisiológico máximo, podendo resultar em falência desses órgãos, além de coagulopatia e acidose metabólica. Infarto da medula espinhal resultante da isquemia provocada pela interrupção do fluxo da aorta torácica ou abdominal alta, pode resultar em paralisia permanente dos membros inferiores. O desafio requer o envolvimento de cirurgiões, anestesistas e intensivistas com treinamento e experiência. Mesmo em equipes especializadas, há alta morbidade e mortalidade (77;82).

Os AATA podem ser classificados de acordo com o local de início e sua extensão conforme a classificação de Crawford (83) (Figura-2). Aneurismas do tipo I estendem-se da artéria subclávia até o diafragma e os do tipo II, da artéria subclávia até abaixo das artérias renais. Os aneurismas tipo III estendem-se do meio do tórax, abaixo da sexta costela até abaixo das artérias renais. O tipo IV inicia-se após o diafragma até abaixo das artérias renais e o tipo V tem início logo abaixo da sexta costela e termina antes da emergência das artérias renais.

Figura 2 – Classificação de Crawford dos aneurismas da aorta tóraco-abdominal.



IRA relacionada com operação de aneurismas da aorta tóraco-abdominal e abdominal

A incidência de IRA após operação para correção de aneurisma da aorta varia de 2,5% a 45%, dependendo da definição utilizada e do segmento operado (80;84).

Na maioria das séries avaliando AATA, IRA dialítica ocorreu em 6 a 10% dos pacientes(77;79;80;85). Godet e cols (81) avaliaram 475 pacientes submetidos à correção cirúrgica de AATA por um mesmo cirurgião. Nesse estudo, 25% dos pacientes apresentaram IRA, definida como creatinina sérica maior que 1,7mg/dL para pacientes com função renal normal e aumento de 30% para pacientes com creatinina maior que 1,5mg/dL no pré-operatório. Oito por cento dos pacientes necessitaram de diálise. A mortalidade no pós-operatório foi maior nos pacientes que apresentaram IRA (38 vs 14%, $p<0,01$). Nos pacientes com IRA dialítica a mortalidade foi ainda mais elevada, alcançando 56%. O estudo também mostrou que apesar das técnicas anestésicas e cirúrgicas terem apresentado grandes avanços no

decorrer dos 12 anos em que o estudo foi realizado, a incidência de IRA por aquela definição se manteve constante, entre 20 e 25%.

Kashyap et al (80) estratificaram 21 pacientes que evoluíram com IRA após a correção de AATA em 5 grupos: G1-elevação da creatinina menor que 50% em relação a creatinina basal, G2-elevação entre 50 e 100%, G3-elevação de 100% com pico menor que 3mg/dL, G4-elevação de 100% com pico maior que 3mg/dL e G5-necessidade de diálise. Nesse estudo metade dos pacientes apresentou elevação menor que 50%, com o pico ocorrendo 60 horas após a operação. Nos grupos 2, 3 e 4 a incidência de IRA foi de 25%, 13% e 8% respectivamente. A necessidade de dialise foi de 2,7%. Nessa análise o tempo de clampeamento maior que 100 minutos foi a única variável intra-operatória independentemente associada à IRA.

Em nosso meio, Marino estudou 81 pacientes submetidos à operação para correção de aneurismas torácicos e tóraco-abdominais no Instituto Central e no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) no período de 1984 a 1994 (86). A maioria dos pacientes foi operada eletivamente e nestes a sobrevida foi de cerca de 70%. IRA, definida como creatinina plasmática (P_{creat}) >2,0 mg/dL, ocorreu em 56% dos pacientes, sendo que, aproximadamente metade necessitou de tratamento dialítico. Setenta e cinco por cento dos pacientes que tiveram mais do que 45 minutos de clampeamento da aorta acima do óstio das artérias renais desenvolveram IRA. A mortalidade nos primeiros 30 dias pós-cirurgia foi de 39% nos pacientes com IRA e de 12,5% naqueles sem IRA. A mortalidade foi ainda mais alta (61,1%) entre os pacientes que necessitaram de diálise. Essa casuística confirma os dados da literatura internacional e mostra que a IRA é uma complicação freqüente da operação de aneurisma, principalmente tóraco-abdominal e que a IRA aumenta a mortalidade desses pacientes, principalmente quando é dialítica.

Embora bem menos freqüente que nos tóraco-abdominais, os pacientes submetidos à operação de aneurisma de aorta abdominal infra-renal também estão sob risco de desenvolver IRA, principalmente se a IRA for definida como incremento de 25% em relação ao valor basal, o que parece ter um impacto importante na morbi-mortalidade em outros cenários (2;4;8). Nesses pacientes a etiologia da IRA é multifatorial: hipovolemia, sangramento e isquemia-reperfusão muscular e esplâncnica. Função renal alterada no pré-operatório, o que é bastante prevalente nessa população, contribui para a gênese da IRA (84). Além da necrose muscular e mioglobinúria resultante da isquemia dos membros inferiores, a reperfusão gera a formação de RLO, induzindo a formação de citocinas e a ativação de neutrófilos (88;89). A ativação da resposta inflamatória iniciada pela formação de RLO é, portanto, responsável pela lesão de órgãos à distância, os quais não haviam sido previamente submetidos à isquemia.

Em aneurismas da aorta tóraco-abdominal, o clampeamento supra-visceral é considerado o principal foco para produção de citocinas (90). Mais recentemente, Adembri e cols (91) mostraram que ocorre aumento da resposta inflamatória, evidenciada através do aumento da produção de IL-6, após clampeamento da aorta infra-renal. Nesse estudo, o aumento da expressão de genes responsáveis pelo início da resposta inflamatória ocorreu antes mesmo do desclampeamento, e foi localizado principalmente em células endoteliais. Além disso, os níveis de IL-6 após cirurgia da aorta já foram relacionados ao aumento da permeabilidade pulmonar (92). Smith e cols (93) mostraram que a o aumento na excreção urinária de albumina e IgG durante a operação para correção de aneurismas infra-renais é proporcional ao grau de lesão encontrada nos pulmões.

Apesar do conhecimento adquirido sobre a fisiopatologia da IRA no pós-operatório de cirurgia para correção de aneurismas da aorta, pouco desse conhecimento pôde ser transformado em medida preventiva ou terapêutica. O

resultado de estudos utilizando drogas como manitol e dopamina não foram positivos (94;95). Fenoldopam, em um estudo não controlado, mostrou diminuição na duração da queda da FG (96). Em estudo com pequeno número de pacientes (n=16), Antonucci e col (97) mostraram que o grupo pré tratado com bloqueador de canal de cálcio (nifedipina) apresentou menor redução na FG do que os que receberam dopamina previamente. Esses dados, no entanto, não foram confirmados em estudos com maior número de pacientes. O pré-tratamento com inibidores da conversão da angiotensina mostrou resultados promissores em modelos experimentais, mas obteve resultados controversos em pequenos ensaios clínicos (98-100). O uso de peptídeo atrial natriurético também mostrou resultado apenas em modelos experimentais (101). Um estudo clínico com pequeno número de pacientes mostrou diminuição da queda da depuração de creatinina com IGF-1 (102), o que não foi reproduzido com número maior de pacientes. O uso de antioxidantes, como vitamina E e alopurinol, já foi avaliado em algumas pequenas séries (89;103;104), com resultados negativos ou pouco consistentes.

Como citado acima, já foi demonstrado que NAC é capaz de atenuar a IRA isquêmica pelo seu efeito vasodilatador, funcionando também como agente antioxidante. Sendo a NAC uma droga de baixo custo e pouco tóxica, é freqüentemente candidata para estudos clínicos. Conhecendo os insultos isquêmicos e inflamatórios que se seguem à cirurgia de correção de aneurismas da aorta, foi realizado estudo retrospectivo para avaliar a incidência de IRA e os fatores de risco para seu desenvolvimento. Após esse primeiro estudo, testamos em um segundo estudo prospectivo, randomizado, controlado e duplo-cego, o uso de NAC na prevenção da IRA relacionada à operação para correção do aneurisma de aorta.

Objetivos

1 - Descrever a população submetida à correção eletiva de aneurisma da aorta abdominal em nosso meio.

2 - Estudar a incidencia da IRA leve, moderada e grave no pós-operatório de correção eletiva de aneurisma de aorta tóraco-abdominal e abdominal.

3 - Avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de IRA por duas definições, e o impacto desses fatores na morbi-mortalidade desses pacientes.

4 - Analisar o impacto do desenvolvimento da IRA na mortalidade dessa população.

5 - Estudar o efeito da droga N-acetilcisteína na prevenção ou atenuação da IRA, quando administrada a pacientes a serem submetidos à operação eletiva de correção de aneurisma de aorta em qualquer uma de suas localizações, seja tóraco-abdominal ou abdominal infra-renal.

Estudo I: Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de Insuficiência Renal Aguda e para mortalidade nos pacientes submetidos à correção cirúrgica de aneurisma da aorta tóraco-abdominal e abdominal

Pacientes e métodos

Foi realizado levantamento retrospectivo das operações eletivas para correção de aneurisma da aorta tóraco-abdominal e abdominal durante o ano de 2000. Nesse período 102 pacientes foram submetidos à correção de aneurisma da aorta tóraco-abdominal e abdominal. Desse total, 15 pacientes submetidos à colocação de endoprótese foram excluídos do estudo. Dez pacientes não apresentavam informações suficientes no prontuário e também foram excluídos do estudo. Dessa forma, setenta e sete pacientes foram incluídos na análise.

Foram analisados dados do pré-operatório, do intra-operatório e do pós-operatório.

No pré-operatório foram avaliadas características clínicas como sexo, idade, função renal basal, pressão arterial no pré-operatório, presença de comorbidades, tipo de aneurisma e diâmetro máximo do aneurisma. A função renal basal foi determinada pela análise das últimas creatininas durante o período pré-operatório (última semana) e considerada a média dos últimos exames. A filtração glomerular basal foi calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault, utilizando no cálculo o peso da entrada do paciente na enfermaria. Foram considerados pacientes com insuficiência renal crônica aqueles com creatinina basal maior ou igual a 1,5mg/dL. Hipertensão arterial sistêmica foi definida como uso de medicação anti-hipertensiva no período pré-operatório. Diabete melito foi definido como uso de drogas (insulina ou hipoglicemiante) no período anterior a internação. Insuficiência coronariana foi definida como antecedente de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou a presença de exame de imagem,

cineangiocoronariografia ou cintilografia miocárdica, com alterações significativas confirmando o diagnóstico.

IRA foi definida como aumento de 25% da creatinina basal (IRA 25%) e avaliada por 48 horas após a operação. Para avaliação do impacto da IRA na morbi-mortalidade dos pacientes, outras definições de IRA também foram utilizadas, aumento de 50% da creatinina basal (IRA 50%) e diminuição de 25% da filtração glomerular basal.

No período intra-operatório foram avaliados o tempo total de anestesia, tempo de clampeamento supra e infra-renal, comportamento da pressão arterial média (PAM), necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, volume de concentrado de hemácias transfundido, uso de droga vasoativa, volume de diurese, volume total de colóide e cristalóide infundidos e balanço hídrico (não incluindo perdas insensíveis) durante o procedimento em mL/min e total. Hipotensão no intra-opertório foi definida como a presença de PAM menor que 70 mmHg anotada na ficha anestésica.

O período pós-operatório foi considerado como o tempo de chegada na recuperação anestésica ate o segundo dia pos a cirurgia. No pós-operatório foram avaliados o comportamento pressórico, a necessidade do uso de droga vasoativa, a presença de rabdomiólise (nível de creatino-quinase: CK), o volume de diurese, o volume total de cristalóide e colóide infundido, o balanço hídrico, tempo de permanência na terapia intensiva e no hospital e evolução com infecção. Foi considerado como presença de infecção o uso de antibioticoterapia além das 48 horas de profilaxia.

Os parâmetros laboratoriais bioquímicos e hematológicos foram analisados durante o período peri-operatório, e nos três dias seguintes a operação.

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal e não normal foram expressas como média ± desvio padrão da amostra e as variáveis categóricas como porcentagem e freqüência absoluta. Variáveis contínuas com distribuição normal foram avaliadas com o teste t-Student e as variáveis com distribuição não normal foram avaliadas com o teste da soma de postos de Wilcoxon. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste chi-quadrado de Pearson. Utilizou-se a curva ROC (Receiver Operator Caracteristic) para estimar o valor de corte das variáveis contínuas para posterior categorização.

As variáveis que apresentaram significância estatística ($p<0,05$) na análise univariada, foram utilizadas no ajuste do modelo de regressão logística.

Os dados foram analisados utilizando o programa SPSS 11.0 para Windows.

Resultados

A idade média dos pacientes foi de 68,4 ± 9,7 anos, variando entre 30 e 82. Oitenta e três por cento eram do sexo masculino e 17% do sexo feminino. Oitenta e três por cento dos pacientes apresentavam diagnóstico de HAS e 10% eram diabéticos. Trinta e dois por cento dos pacientes apresentavam creatinina de base maior ou igual a 1,5mg/dL. A filtração glomerular média dos pacientes foi de 58,6 ± 28,91mL/min e a creatinina de base foi em média 1,47 ± 1,18 mg/dL. Dez por cento dos pacientes apresentavam aneurismas tóraco-abdominais, 3 tipo II, 3 tipo III e 2 tipo IV (Tabela I-1).

Tabela I-1 - Dados demográficos e características clínicas dos pacientes

	Média ± DP / %total
Idade (anos)	68,41± 9,74
Sexo (M : F)	64 M : 13 F
Peso (kg)	69,19 ± 13,28
Hipertensão arterial sistêmica	83% (n=64)
Diabete melito	10% (n=8)
Insuficiência coronariana	46,7% (n=36)

Excluído: ¶
¶
¶

Formatado: Espaçamento entre linhas: 1,5 linha

Formatado: Normal

Tabela formatada

Cr basal (mg/dL)	1,47 ± 1,18
FG basal (mL/min)	58,6 ± 28,91
Insuficiência renal crônica	32,5% (n=25)
Aneurisma tóraco-abdominal	10% (n=8)
Diâmetro máximo (cm)	6,47 ± 1,36

A mortalidade hospitalar dos pacientes foi de 27,3% (21/77). Cinqüenta por cento desses pacientes morreram na primeira semana, sendo que 20% destes morreram nos primeiros dois dias após a operação (Tabela I-2).

Cinqüenta e sete por cento apresentaram IRA leve, considerada como elevação de 25% da creatinina basal, 33,7% IRA moderada, elevação de 50% em relação a creatinina basal e 12,9% necessitaram terapia substitutiva renal (Tabela I-2).

Embora com apenas 10,38% de aneurismas tóraco-abdominais, a necessidade de clampeamento supra-renal ocorreu em 24,6% das operações. O tempo médio de clampeamento supra-renal foi de 35 minutos. O clampeamento infra-renal teve duração média de 62 minutos (Tabela I-2).

Tabela I – 2 – Resultados principais (n=77).

	Média ± DP / %total
Mortalidade	27,3% (n=21)
Mortalidade clampeamento supra-renal	57,8% (n=11)
Mortalidade sem clampeamento supra-renal	21,4% (n=10)
IRA - ↑ 25% Cr basal	57% (n=44)
IRA - ↓ 25% FG basal	48% (n=37)
IRA - ↑ 50% Cr basal	33,7% (n=26)
Necessidade de hemodiálise	12,9% (n=10)
Tempo total de anestesia (min)	371,82 ± 114,27
Clampeamento supra-renal	24,6% (n=19)
Tempo de clampeamento supra-renal	35,27 ± 21,46
Tempo de clampeamento infra-renal	62,24 ± 29,58
Necessidade de transfusão durante IOP	66,3% (n=51)
Infecção no pós-operatório	46,2% (n=31)
Tempo de internação UTI (dias)	5,2 ± 3,9
Tempo para óbito (dias)	13 ± 9,96
Tempo de internação hospitalar (dias)	21,2 ± 17,5

Foram realizadas três análises, entre os pacientes que evoluíram com IRA e sem IRA, considerada como aumento de 25% (IRA 25%) e de 50% (IRA50%) da creatinina basal e entre sobreviventes e os que evoluíram a óbito.

Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA 25%

Considerando IRA como aumento de 25% da creatinina basal, 44 pacientes (57%) apresentaram esse critério nas primeiras 48 horas. A freqüência de pacientes diabéticos, hipertensos ou portadores de insuficiência renal crônica pré-existente não foi diferente entre os pacientes que desenvolveram IRA 25% e os sem IRA. A creatinina basal (IRA 1.35±0.53mg/dL vs sem IRA 1.63±1,69mg/dL, p=0,30), assim como a FG basal (IRA 59,83±29,87mg/dL vs sem IRA 56,96±27,97mg/dL, p=0,66) também foi semelhante entre os dois grupos. Também não houve diferença em relação ao diâmetro do aneurisma nos pacientes que evoluíram com IRA (IRA 6,46±1,43cm vs sem IRA 6,49±1,28, p=0,66) (Tabela I-3).

Tabela I-3. Dados demográficos e características clínicas dos pacientes que evoluíram com IRA e sem IRA 25%.

	IRA (n=44)	sem IRA (n=33)	p
Idade (anos)	68,32±10,34	68,53±9,00	.92
Sexo (M:F)	35 : 9	29 : 4	.37
Pacientes diabéticos	11,3 % (5/44)	9% (3/33)	.75
Creatinina basal (mg/dL)	1.35±0.53	1.63±1,69	.30
FG basal (mL/min)	59,83±29,87	56,96±27,97	.66
Diâmetro max do aneurisma (cm)	6,46±1,43	6,49±1,28	.93
Pacientes com IRC	31,8% (14/44)	33,3% (11/33)	.88
Pacientes hipertensos	84% (37/44)	81% (27/33)	.79
Pacientes com Ico crônica	50% (22/44)	42% (14/33)	.50

Trinta e oito por cento dos pacientes que evoluíram com IRA 25% tiveram clampeamento supra-renal, enquanto no grupo sem IRA a porcentagem de clampeamento supra-renal foi de 6% (p=0,001) (Tabela I-4). Os fatores intra-operatórios possivelmente relacionados ao desenvolvimento de IRA 25% também foram avaliados (Tabela I-4). Não houve diferença entre os pacientes em relação à presença de hipotensão, PAM mínima ou a necessidade do uso de droga vasoativa no intra-opertório. O tempo de clampeamento infra-renal não foi significativamente diferente nos pacientes que evoluíram com IRA 25% e sem IRA (IRA 62,34±32,85 vs sem IRA 62,18±25,72, p=0, 863). O tempo de clampeamento supra-renal também não foi significativamente diferente entre os grupos (IRA 36,88±22,28 vs sem IRA 22,50±3,54, p=0,398).

Além do tempo de anestesia, a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, e o volume de concentrados transfundido (IRA 1.394±1.616ml vs sem IRA 554±754ml, p=0,003) foram significativamente diferentes entre os grupos. Também foi significativa a diferença entre a taxa de infusão de volume (IRA

14,03±4,17mL/min vs sem IRA 17,30±4,28mL/min, p=0,001), maior no grupo sem IRA (Tabela I-4).

Tabela I-4 – Dados clínicos do período intra-operatório nos pacientes que evoluíram com IRA e sem IRA 25%.

	IRA (N=44)	**sem IRA (N=33)**	**p**
Hipotensão no intra-operatório	52,2% (23/44)	54,5% (18/33)	.843
PAM mínima no intra-operatório (mmHg)	64,34±11,15	63,66±14,62	.815
Necessidade do uso de drogas vasoativas	31,8% (14/44)	18% (6/33)	.171
Duração da anestesia (min)	413,86±114,94	315,76±87,10	.001
Necessidade de transfusão de CH durante intra-op	77% (34/44)	51% (17/33)	.018
Clampeamento supra-renal	38% (17/44)	6% (2/33)	.001
Diurese no intra-op (mL/min)	2,60±1,49	3,33±1,56	.041
Volume infundido no intra-op em mL/min)	14,03±4,17	17,30±4,28	.001
Volume total infundido no intra-op (mL)	5.663±2.100	5.252±1.242	.288
Balanço hídrico no intra-op em mL/min	13,95±4,40	11,42±3,93	.009
Balanço hídrico total no intra-op (mL)	4.655±2.070	4.231±1.350	.282

Na tabela abaixo (Tabela I-5) estão descritos os dados clínicos e laboratoriais no pós-operatório imediato dos pacientes que evoluíram com e sem IRA 25%. Não houve diferença entre os grupos em relação ao volume infundido, balanço hídrico e diurese nesse período. O uso de droga vasoativa no pós-operatório imediato foi significativamente maior nos pacientes que evoluíram com IRA, mas não houve diferença em relação a presença de hipotensão e PAM mínima. Dos exames laboratoriais, apenas o lactato sérico foi significativamente diferente entre os grupos (IRA 27,8±14,29 mg/dL vs sem IRA 19,80±8,22 mg/dL, p=0,013).

Tabela I-5 – Dados clínicos e laboratoriais do período pós-operatório imediato nos pacientes que evoluíram com IRA e sem IRA 25%.

	IRA (N=44)	**sem IRA (N=33)**	**p**
Hipotensão no pós-operatório imediato	31,8% (14/44)	36,5% (12/33)	.676
PAM mínima no pós-operatório imediato (mmHg)	74,28±14,65	74,04±13,84	.938
Necessidade do uso de drogas vasoativas no pós-op imediato	47,7% (21/44)	21,2% (7/33)	.017
Volume infundido no POI em mL/min	2,87±1.53	2,90±1,51	.849
Volume total infundido no POI (mL)	2.439±1.213	2.638±1.377	.504
Diurese no POI (mL/min)	1,76±1,27	1,94±1,08	.323
Balanço hídrico no POI em mL/min	0,80±1,60	0,65±1,34	.665
Balanço hídrico total no POI (mL)	709±1300	1468±956	.561
Lactato no POI (mg/dL)	27,8±14,29	19,80±8,22	.013
Bic pós-op imediato (mEq/L)	19,35±2,91	20,15±3,03	.247
BE pós-op imediato	-6,92±3,35	-5,97±3,31	.217
Hb no pós-op imediato (g/dL)	12,14±1,61	11,66±1,53	.149
Plaqueta pós-op imediato ($x10^3/\mu L$)	159±49	186±73	.062
Glicemia no pós-op imediato (mg/dL)	181±76	165±97	.051

No primeiro pós-operatório (Tabela I-6), tanto o comportamento pressórico como o uso de drogas vasoativas foi semelhante entre os grupos. Apenas o balanço

hídrico foi significativamente maior no grupo que evoluiu com IRA (IRA 1,05±1,12mL/min vs sem IRA 0,67±1,43mL/min, p=0,025). Em relação aos exames laboratoriais, apenas a glicemia foi diferente entre os grupos (IRA 165±65mg/dL vs sem IRA 145±52mg/dL, p=0,046).

Tabela I-6 – Dados clínicos e laboratoriais do primeiro pós-operatório nos pacientes que evoluíram com IRA e sem IRA 25%.

	IRA (N=43)	**sem IRA (N=33)**	**p**
Hipotensão no 1° pós-operatório	27,9% (12/43)	21,2% (7/33)	.502
PAM mínima no 1° pós-operatório (mmHg)	74,89±12,62	77,78±11,60	.211
Necessidade do uso de drogas vasoativas no 1° pós-operatório	34,8% (15/43)	18,2% (6/33)	.107
Volume infundido no 1º op (mL/min)	2,59±0,84	2,85±3,19	.171
Diurese no 1° pós-operatório (mL/min)	1,29±0,77	1,54±0,64	.146
Balanço hídrico no 1º op (mL/min)	1,05±1,12	0,67±1,43	.025
Lactato no 1° pós-operatório (mg/dL)	25,63±11,92	21,46±7,20	.271
Bic 1° pós-op (mEq/L)	20,09±3,09	20,52±2,76	.773
BE 1° pós-op	-5,47±3,73	-4,56±2,26	.220
Hb no 1° pós-op (g/dL)	10,78±1,78	10,98±1,61	.617
Plaqueta 1° pós-op ($x10^3/\mu L$)	127±41	141±56	.445
Glicemia no 1° pós-op (mg/dL)	165±65	145±52	.046

Assim como no primeiro pós-operatório, no segundo dia também não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos parâmetros clínicos (Tabela I-7).

O nível de CK máxima nesses primeiros dois dias foi significativamente maior nos pacientes do grupo IRA (IRA 6.863±21.085U/L vs sem IRA 1.015±2.105U/L, p=0,004). O nível sérico mínimo de albumina nesses dois primeiros dias foi menor no gurpo IRA 25% (IRA 2,16±0,43g/dL vs sem IRA 2,45±0,41g/dL, p=0,018) (Tabela I-7).

Tabela I-7 – Dados clínicos e laboratoriais do segundo pós-operatório nos pacientes que evoluíram com IRA e sem IRA 25%.

	IRA (N=43)	**sem IRA (N=32)**	**p**
Hipotensão no 2° pós-operatório	23,3% (10/43)	9,4% (3/32)	.857
PAM mínima no 2° pós-operatório (mmHg)	80,66±14,16	84,12±13,67	.217
Necessidade do uso de drogas vasoativas no 2° pós-operatório	25,6% (11/43)	15,6% (5/32)	.201
Volume infundido no 2° PO (mL/min)	2,19±0,75	1,88±0,89	.129
Diurese no 2° pós-operatório (mL/min)	1,34±0,81	1,29±0,70	.836
Balanço hídrico no 2° PO (mL/min)	0,413±1,35	0,09±1,31	.495
Lactato 2° pós-op (mg/dL)	21,5±26,89	14,00±4,90	.492
Bic 2° pós-op (mEq/L)	20,81±3,79	20,62±3,78	.878
BE 2° pós-op	-5,05±3,79	-4,49±3,92	.653
Hb no 2° pós-op (g/dL)	10,14±1,37	10,25±.99	.718
plaqueta 2° pós-op ($x10^3/\mu L$)	114±38	141±57	.025
Glicemia no 2° pós-op (mg/dL)	154±120	128±50	.342
CK Max no pós-op (U/L)	6.863±21.085	1.015±2.105	.004
Albumina min no pós-op (g/dL)	2,16±0,43	2,45±0,41	.018

Não houve diferença estatisticamente significante na evolução desses pacientes em relação ao tempo de permanência em UTI (IRA 5,73±5,31, sem IRA 4,69±6,69,p=0,13), ou evolução para óbito, 34% vs 18% (p=0,12).

Utilizando as variáveis quantitativas que apresentaram p<0,05 na análise univariada (Tabela I-8). Foi realizada curva ROC para determinar o ponto de corte com melhor valor de sensibilidade e especificidade, com a finalidade de categorizar algumas variáveis continuas como tempo de anestesia, volume infundido e volume de concentrado de hemácias transfundido.

Tabela I – 8 – Valor de corte, probabilidade, sensibilidade e especificidade para as principais variáveis continuas que apresentaram diferença estatística entre os grupos IRA e não IRA 25%.

IRA 25%	Valor de corte	Probabilidade	Sensibilidade	Especificidade
Balanço hídrico IOP (mL/min)	11,6	0,600	56,80	60,60
Tempo anestesia (min)	339	0,520	75,00	72,70
Vol infundido IOP (mL/min)	15	0,599	63,60	66,70
Vol transfusão CH (mL)	800	0,560	61,40	69,70

Analise Multivariada – IRA 25%

Utilizando as variáveis que apresentaram significância estatística (p<0,05) na análise univariada e classificando categoricamente as variáveis através do ponto de corte encontrado na curva ROC foi construído o modelo logístico.

Variáveis que entraram no modelo de regressão logística após a análise univariada

Presença de clampeamento supra-renal (p=0,001)

Tempo de anestesia categorizado

Necessidade de transfusão de concentrado de hemácias (p=0,018)

Volume de concentrado de hemácias categorizado

Volume infundido no intra-operatório categorizado

Balanço hídrico no intra-operatório categorizado

Uso de droga vasoativa no pós-operatório imediato (p=0,017)

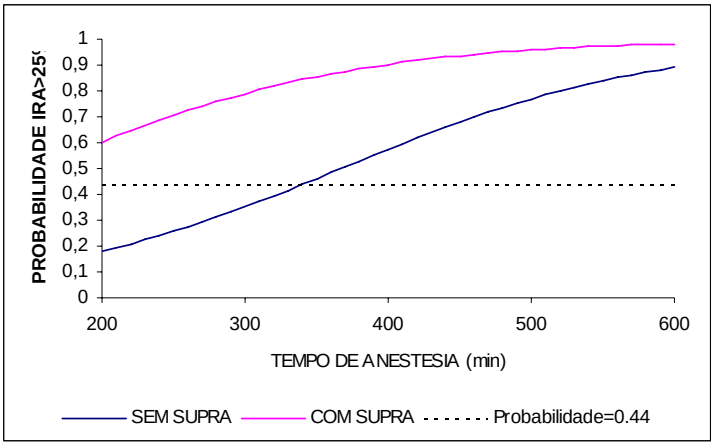
Após a análise multivariada, apenas a presença de clampeamento supra-renal e o tempo de anestesia foram variáveis independentes para a evolução com IRA (Tabela I-9).

Tabela I - 9 - Regressão logística para a probabilidade de IRA 25%.

Variável	p	OR	IC 95%	
Clampeamento Supra (sim/não)	0,042	5.514	1.058	36,128
Tp anestesia (>339/<339min)	0,0007	6.678	2.238	19.928

Na figura I-1 esta representado graficamente o aumento progressivo do risco de desenvolvimento de IRA conforme o tempo de anestesia, para pacientes com clampeamento supra e infra-renal. Mesmo para pacientes com clampeamento apenas infra renal, aumentando o tempo de anestesia, a propabilidade de desenvolver IRA aumenta de forma progressiva, chegando a 0,44 quando esse tempo chega a 339 minutos.

Figura I- 1 – Probabilidade de IRA 25% x tempo de anestesia para clampeamento supra e infra-renal.



Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA 50%

Utilizando uma definição de IRA como aumento de 50% em relação à creatinina basal, encontramos incidência de 33,7%. Analisando as características clínicas dos pacientes que evoluíram com ou sem IRA 50%, não houve diferença em

relação à presença de hipertensão arterial sistêmica, diabete melito ou insuficiência renal crônica pré-existente (Tabela I-10).

Tabela I-10. Dados demográficos e características clínicas dos pacientes que evoluíram com IRA e sem IRA 50%.

	IRA (n=26)	sem IRA (n=51)	p
Idade (anos)	71,07±6,92	67,02±10,72	.143
Sexo (M : F)	21 : 3	42 : 9	.741
Creatinina basal (mg/dL)	1.43±0,54	1,49±1,39	.307
FG basal (mL/min)	54,00±28,81	60,94±28,96	.207
Diâmetro max do aneurisma (cm)	6,73±1,58	6,33±1,21	.465
Pacientes diabéticos	11,5% (3/26)	9,8% (5/51)	1
Pacientes com IRC	38% (10/26)	29,4% (15/51)	.423
Pacientes hipertensos	84% (22/26)	82% (42/51)	1
Pacientes com Ico crônica	42,3% (11/26)	49% (25/51)	.577

Em relação as variáveis do período intra-opertório (Tabela I-11), a duração da anestesia (IRA 438,46±104,76min vs sem IRA 337,84±104,26, p=0,001), a presença de clampeamento supra-renal (IRA 53% vs sem IRA 9,8%, p=0,001), o uso de droga vasoativa (IRA 46,1% vs sem IRA 15,6%, p=0,004), a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias (IRA 84,6% vs sem IRA 56,8%, p=0,015), assim como o volume transfundido (IRA 1.825±1.784mL vs sem IRA 631±891mL, p=0,001), apresentaram diferença significativa entre os grupos. Também foi diferente o volume infundido por minuto (IRA 13,84±4,08mL/min vs sem IRA 16,24±4,52mL/min, p=0,026), sendo maior nos pacientes que não apresentaram IRA.

O tempo de clampeamento infra-renal não foi significativamente diferente nos pacientes que evoluíram com IRA ou sem IRA 50% (IRA 68,34±40,08min vs sem IRA 61,02±23,82min, p=0,686). Entre os pacientes que necessitaram de clampeamento supra-renal, esse tempo não foi significativamente diferente entre os grupos (IRA 35,76±24,31 vs sem IRA 34,00±13,41, p=0,657).

Tabela I-11 – Dados clínicos do período intra-operatório nos pacientes que evoluíram com IRA e sem IRA 50%.

	IRA (N=26)	sem IRA (N=51)	p
Hipotensão no intra-operatório	53,8% (14/26)	52,9% (27/51)	.940
PAM mínima no intra-operatório (mmHg)	63,76±11,15	64,18±13,47	.632
Necessidade do uso de drogas vasoativas	46,1% (12/26)	15,6% (8/51)	.004
Duração da anestesia (min)	438,46±104,76	337,84±104,26	.001
Necessidade de transfusão de CH durante intra-op	84,6% (22/26)	56,8% (29/51)	.015
Clampeamento supra-renal	53% (14/26)	9,8% (5/51)	.001
Tempo de clampeamento infra-renal (min)	60,46±43,70	59,81±25,60	.759
Diurese no intra-op (mL/min)	2,42±1,55	3,17±1,51	.047
Volume infundido no intra-op (mL/min)	13,84±4,08	16,24±4,52	.026
Balanço hídrico no intra-op (mL/min)	11,42±4,06	13,06±4,35	.113

No pós-operatório imediato (Tabela I-12), o comportamento pressórico (IRA 68,91±13,71 mmHg vs sem IRA 107,84±20,52 mmHg, p=0,012) e o uso de drogas vasoativas (IRA 65,4% vs sem IRA 21,5%, p=0,001) foram diferente entre os grupos. O balanço hídrico nesse período foi significativamente maior nos pacientes do grupo IRA (IRA 1,39±1,52mL/min vs sem IRA 0,40±1,36mL/min, p=0,005). Dos exames laboratoriais, o nível de hemoglobina foi maior nos pacientes com IRA. Também foi diferente o número de plaquetas (IRA 137±37 x10^3/μL vs sem IRA 187±64x10^3/μL, p=0,005), menor nos pacientes que desenvolveram IRA, o que pode ser reflexo de maior sangramento evidenciado pela maior necessidade de transfusão e maior volume transfundido de concentrado de hemácias.

Tabela I-12 – Dados clínicos e laboratoriais do período pós-operatório imediato nos pacientes que evoluíram com IRA e sem IRA 50%.

	IRA (N=26)	**sem IRA (N=51)**	**p**
Hipotensão no pós-operatório imediato	46,2% (12/26)	27,4% (14/51)	.101
PAM mínima no pós-operatório imediato (mmHg)	68,91±13,71	107,84±20,52	.012
Necessidade do uso de drogas vasoativas no pós-op imediato	65,4% (17/26)	21,5% (11/51)	.001
Volume infundido no POI (mL/min)	3,14±1,79	2,75±1,35	.380
Diurese no POI (mL/min)	1,58±1,20	1,97±1,18	.159
Balanço hídrico no POI (mL/min)	1,39±1,52	0,40±1,36	.005
Lactato no POI (mg/dL)	29,23±16,03	21,89±9,79	.072
Bic pós-op imediato (mEq/L)	19,19±3,09	19,94±2,90	.297
BE pós-op imediato	-6,91±3,27	-6,30±3,39	.452
Hb no pós-op imediato (g/dL)	12,60±1,63	11,59±1,46	.007
Plaqueta pós-op imediato (x10^3/μL)	137±37	187±64	.001
Glicemia no pós-op imediato (mg/dL)	202±90	160±80	.004

O comportamento pressórico (Tabela I-13) não foi diferente entre os grupos no primeiro pós-operatório (IRA 72,81±10,64mmHg vs sem IRA

77,77±12,66mmHg, p=0,050), no entanto o uso de droga vasoativa manteve diferença estatisticamente significante (IRA 52% vs sem IRA 15,7%, p=0,001). A diurese e balanço hídrico já se mostraram diferentes, como provável reflexo da instalação da IRA. Nesse período a glicemia sérica se manteve estatisticamente diferente entre os grupos (IRA 184±77 mg/dL vs sem IRA 143±44 mg/dL, p=0,006), maior nos pacientes que evoluíram com IRA.

Tabela I-13 – Dados clínicos e laboratoriais do primeiro pós-operatório nos pacientes que evoluíram com IRA e sem IRA 50%.

	IRA (N=25)	**sem IRA (N=51)**	**p**
Hipotensão no 1° pós-operatório	32% (8/25)	21,5% (11/51)	.324
PAM mínima no 1° pós-operatório (mmHg)	72,81±10,64	77,77±12,66	.050
Necessidade do uso de drogas vasoativas no 1° pós-operatório	52% (13/25)	15,7% (8/51)	.001
Volume infundido no 1° pós-op (mL/min)	2,54±0,97	2,79±2,63	.477
Diurese no 1° pós-operatório (mL/min)	0,98±0,63	1,60±0,68	.001
Balanço hídrico no 1° pós-op (mL/min)	1,37±0,98	0,64±1,34	.005
Lactato no 1° pós-operatório (mg/dL)	25,85±11,80	22,95±9,65	.472
Bic 1° pós-op (mEq/L)	19,53±2,86	20,64±2,94	.118
BE 1° pós-op	-5,94±3,80	-4,64±2,77	.118
Hb no 1° pós-op (g/dL)	10,83±1,55	10,94±1,99	.790
Plaqueta 1° pós-op ($x10^3/\mu L$)	117±37	141±51	.038
Glicemia no 1° pós-op (mg/dL)	184±77	143±44	.006

No segundo pós-operatório (Tabela I-14) a presença de hipotensão (IRA 36% vs sem IRA 8%, p=0,007) e o uso de drogas vasoativas (IRA 44% vs sem IRA 1%, p=0,001) apresentaram diferença estatística entre os grupos. Entre os exames laboratoriais, manteve-se a diferença no número de plaquetas, menor no grupo IRA (IRA 102±34 x10^3/μL vs sem IRA 138±51x10^3/μL, p=0,001).

O nível de CK máxima nesses primeiros dois dias foi significativamente maior nos pacientes do grupo IRA (IRA 4.686±27.550U/L vs sem IRA 1.714±2.900U/L, p=0,004). Da mesma forma, o nível sérico de albumina foi menor nesse grupo (IRA 2,06±0,41g/dL vs sem IRA 2,40±0,41g/dL, p=0,006).

Tabela I-14 – Dados clínicos e laboratoriais do segundo pós-operatório nos pacientes que evoluíram com IRA e sem IRA 50%.

	IRA (N=25)	sem IRA (N=50)	p
Hipotensão no 2° pós-operatório	36% (9/25)	8% (4/50)	.007
PAM mínima no 2° pós-operatório (mmHg)	77,25±14,93	84,59±12,94	.032
Necessidade do uso de drogas vasoativas no 2° pós-operatório	44% (11/25)	1% (5 / 50)	.001
Volume infundido no 2° (mL/min)	2,22±0,76	1,93±0,85	.134
Diurese no 2° pós-operatório (mL/min)	1,12±0,80	1,46±0,71	.133
Balanço hídrico no 2° (mL/min)	0,57±1,4	0,05±1,14	.228
Bic 2° pós-op (mEq/L)	19,75±3,17	21,45±4,11	.147
BE 2° pós-op	-5,78±2,43	-4,10±4,54	.228
Hb no 2° pós-op (g/dL)	10,15±1,52	10,20±1,04	.876
Plaqueta 2° pós-op (x10^3/μL)	102±34	138±51	.001
Glicemia no 2° pós-op (mg/dL)	147±113	141±91	.589
CK max no pós-op (U/L)	4.686±27.550	1.714±2.900	.004
Albumina mínima no pós-op (g/dL)	2,06±0,41	2,40±0,41	.007

Ao contrario do que ocorreu com os pacientes com IRA 25%, houve diferença estatisticamente significante na evolução desses pacientes em relação ao

tempo de permanência em UTI (IRA 50% 7,05±6,04dias, sem IRA 4,39±5,71 dias, p=0,005), e na evolução para óbito, 53% vs 13,7% (p=0,001).

Utilizando as variáveis que apresentaram diferença significativa estatisticamente (p < 0,05) no grupo IRA e não IRA foram realizadas curvas ROC para determinar o ponto de corte com melhor valor de sensibilidade e especificidade e transformar variáveis continuas em variáveis categóricas (Tabela I-15).

Tabela I – 15 – Valor de corte, probabilidade, sensibilidade e especificidade para as principais variáveis contínuas que apresentaram diferença estatística entre os grupos IRA e não IRA 50%.

IRA 50%	Valor de corte	Probabilidade	Sensibilidade	Especificidade
Balanço hídrico POI (mL/min)	0,9	0,340	53,80	72,50
Glicemia POI (mg/dL)	164	0,320	53,80	58,80
Hb POI (g/dL)	12,1	0,340	61,50	64,70
Tempo anestesia (min)	383	0,340	61,50	74,50
Vol infunidido IOP (mL/min)	14,2	0,360	53,80	60,80
Vol transfusão CH IOP (mL)	1.070	0,340	65,40	80,40

Análise Multivariada – IRA 50%

Utilizando as variáveis que apresentaram significância estatística (p<0,05) na análise univariada e classificando categoricamente as variáveis através do ponto de corte encontrado na curva ROC, foi construído o modelo logístico.

<u>Variáveis que entraram no modelo de regressão logística</u>

Presença de clampeamento supra-renal (p=0,001)

Necessidade de transfusão de concentrado de hemácias no IOP (p=0,015)

Volume de concentrado de hemácias transfundido no IOP categorizado

Uso de droga vasoativa no pós-operatório imediato (p=0,005)

Balanço hídrico no pós-operatório imediato categorizado

Tempo de anestesia categorizado

Glicemia no pós-operatório imediato categorizado

Nível de Hb no pós-operatório imediato (p=0,007)

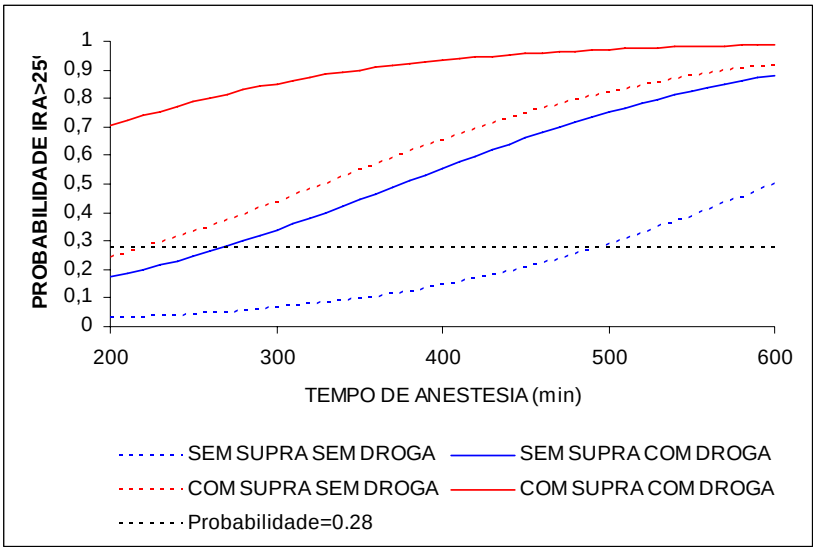
Após a análise multivariada, apenas a presença de clampeamento supra-renal, o tempo de anestesia e a necessidade do uso de droga vasoativa no pós-operatório foram variáveis independentes para a evolução com IRA (Tabela I-16).

Tabela I - 16- Regressão logística para a probabilidade de IRA 50%.

Variável	p	OR	IC 95%	
Clampeamento supra-renal (sim/não)	0,008	7.318	1.667	32.117
Uso de DVA no POI (sim/não)	0,005	6.137	1.648	22.854
Tp de anestesia (>383/<383min)	0,007	7,162	1.691	30.326

Na figura I-2 esta representado graficamente o aumento progressivo do risco de desenvolvimento de IRA conforme o tempo de anestesia, para pacientes com clampeamento supra-renal e infra-renal com e sem necessidade do uso de droga vasoativa no pós-operatório imediato. O uso de droga vasoativa no pós-operatório imediato determinou diferença significativa para evolução com IRA 50%, tanto entre os pacientes com clampeamento supra-renal como naqueles com clampeamento apenas infra-renal. A diferença foi mais evidente naqueles pacientes com clampeamento supra-renal e com menor tempo de anestesia.

Figura I - 2 – Probabilidade de IRA 50% x tempo de anestesia para clampeamento supra e infra-renal nos pacientes com ou sem uso de droga vasoativa no pós-operatório imediato.



Análise dos fatores de risco para Óbito

Vinte e um pacientes evoluíram a óbito (27,3%) e 56 pacientes tiveram alta hospitalar. Analisando o grupo de pacientes sobreviventes e não sobreviventes, podemos notar que não houve diferença entre os grupos em relação à idade, sexo, presença de diabete melito, hipertensão ou insuficiência coronariana prévia (Tabela I- 17). Também não foi diferente o diâmetro médio do aneurisma entre os dois grupos. A presença de IRC prévia foi significativamente diferente entre os sobreviventes e não sobreviventes (óbito 57% vs sobreviventes 23,2%, p=0,005). A creatinina basal não foi mais alta no grupo que evoluiu a óbito (óbito 1,61±0,65mg/dL vs sobreviventes 1,41±1,32mg/dL, p=0,297). No entanto, a filtração glomerular calculada na admissão pela fórmula de Crockoft-Gault foi significativamente diferente entre os dois grupos (óbito 45,86±19,24mL/min vs sobreviventes 63,37±30,57mL/min, p=0,009).

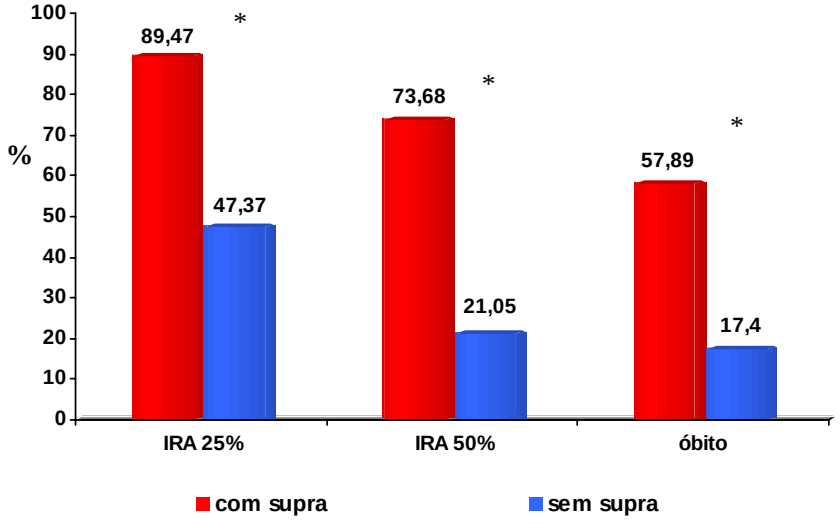
Tabela I-17. Dados demográficos e características clínicas dos pacientes que evoluíram a óbito e sobreviventes.

	óbito (n=21)	sobreviventes (n=56)	p
Idade (anos)	70,80±7,31	67,49±10,42	.271

Sexo (M:F)	18 : 3	46 : 10	.706
Creatinina basal (mg/dL)	1,61±0,65	1,41±1,32	.297
FG basal (mL/min)	45,86±19,24	63,37±30,57	.009
Diâmetro max do aneurisma (cm)	6,58±1,23	6,43±1,40	.386
Pacientes diabéticos	9% (2/21)	11% (6/54)	1
Pacientes com IRC	57% (12/21)	23,2% (13/56)	.005
Pacientes hipertensos	95% (20/21)	78,5% (44/56)	.161
Pacientes com Ico crônica	62% (13/21)	41% (23/56)	.103

Dos 21 pacientes que evoluíram a óbito, 11 (52,3%) tiveram clampeamento supra-renal, o que determinou nesses pacientes mortalidade de 57,8% (11/19). Naqueles com clampeamento apenas infra-renal, a mortalidade foi de 17,24% (10/58) (Figura I-4). O tempo de clampeamento infra-renal não foi significativamente diferente entre pacientes que evoluíram a óbito e os sobreviventes (óbito 65,50±42,02min vs sobreviventes 62,61±25,04min, p=0,715). Também não foi significativa a diferença em relação ao tempo de clampeamento supra-renal naqueles que necessitaram dessa manobra (óbito n=11, 33,25±23,71min vs sobreviventes n=8, 39,33±17,28min, p=0,260).

Figura I-4 – Desfecho, IRA 25%, IRA 50% e óbito de acordo com tipo de clampeamento (supra e infra-renal).



* p< 0,001

Durante o período intra-opertório (Tabela I-18), houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos em relação à PAM mínima (óbito 58,55±10,08mmHg vs sobreviventes 66,10±12,99mmHg, p=0,003), necessidade do uso de droga vasoativa óbito 71,4% vs sobreviventes 9%, p=0,001), duração da anestesia (óbito 427,61±113,24min vs sobreviventes 350,89±108,36min, p=0,002), necessidade de transfusão (óbito 95% vs sobreviventes 55%, p=0,001) e volume de concentrados de hemácias recebidos (óbito 1.964±1.735mL vs sobreviventes 685,71±1.032mL, p=0, 001). A diurese nesse período foi significativamente maior nos pacientes que sobreviveram (óbito 2,19±1,55mL/min vs sobreviventes 3,19±1,48mL/min, p=0, 011).

Tabela I-18 – Dados clínicos do período intra-operatório nos pacientes que evoluíram a óbito e sobreviventes.

	óbito (n=21)	sobreviventes (n=56)	p
Hipotensão no intra-operatório	71,4% (15/21)	46,4% (26/56)	.050

PAM mínima no intra-operatório (mmHg)	58,55±10,08	66,10±12,99	.003
Necessidade do uso de drogas vasoativas	71,4% (15/21)	9% (5/56)	.001
Duração da anestesia (min)	427,61±113,24	350,89±108,36	.002
Necessidade de transfusão de CH durante intra-op	95% (20/21)	55% (31/56)	.001
Clampeamento supra-renal	52% (11/21)	14% (8/56)	.001
Diurese no intra-op (mL/min)	2,19±1,55	3,19±1,48	.011
Volume infundido no intra-op em mL/min	15,33±5,46	15,46±4,14	.910
Volume total infundido no intra-op (mL)	6.311±2.47	5.178±1.355	.012
Balanço hídrico no intra-op em mL/min	13,14±5,06	12,27±4,00	.429
Balanço hídrico total no intra-op (mL)	5.421±2.358	4.118±1.409	.004

No período pós-operatório imediato (Tabela I-19), a PAM mínima (óbito 65,32±13,12mmHg vs sobreviventes 77,50±13,25mmHg, p=0,001), necessidade de droga vasoativa (óbito 71,2% vs sobreviventes 21,5%, p=0,001) e balanço hídrico (óbito 1,53±1,68mL/min vs sobreviventes 0,43±1,30mL/min, p=0,003) foram estatisticamente diferentes entre os grupo óbito e sobreviventes. Entre os exames laboratoriais, somente o número de plaquetas foi diferente, menor no grupo que evoluiu a óbito (óbito 135±47 $x10^3/\mu L$ vs sobreviventes 183±61 $x10^3/\mu L$, p=0,001), o que pode ser reflexo de maior sangramento evidenciado pela maior necessidade de transfusão de concentrado de hemácias nesse grupo.

Tabela I-19 – Dados clínicos e laboratoriais do período pós-operatório imediato nos pacientes que evoluíram a óbito e sobreviventes.

	óbito (n=21)	**sobreviventes (n=56)**	**p**
Hipotensão no pós-operatório imediato	52,3% (11/21)	26,7% (15/56)	.034
PAM mínima no pós-operatório imediato (mmHg)	65,32±13,12	77,50±13,25	.001
Necessidade do uso de drogas vasoativas no pós-op imediato	71,2% (16/21)	21,5% (12/56)	.001
Volume infundido no POI em mL/min	3,57±2,18	2,62±1,09	.175

Volume total infundido no POI (mL)	3.137±1.880	2.294±886	.009
Diurese no POI (mL/min)	1,57±1,43	1,94±1,08	.110
Balanço hídrico no POI em mL/min	1,53±1,68	0,43±1,30	.003
Balanço hídrico total no POI (mL)	1.268±1.467	400.54±1095	.006
Lactato no POI (mg/dL)	27,30±15,49	23,27±11,35	.164
Bic pós-op imediato (mEq/L)	18,91±3,57	19,98±2,69	.162
BE pós-op imediato	-7,16±3,78	-6026±3,16	.299
Hb no pós-op imediato (g/dL)	12,21±1,79	11,82±1,50	.381
plaqueta pós-op imediato ($x10^3/\mu L$)	135±47	183±61	.001
Glicemia no pós-op imediato (mg/dL)	203±122	164±65	.218

O uso de drogas vasoativas se manteve diferente entre os pacientes que evoluíram a óbito e os sobreviventes no primeiro pós-operatório (óbito 55% vs sobreviventes 17,8%, p=0,002) (Tabela I-20). Entre os exames laboratoriais, como no pós-operatório imediato, o número de plaquetas foi diferente (óbito $99\pm33x10^3/\mu L$ vs sobreviventes $146\pm47x10^3/\mu L$, p=0,001). Nesse período, também o lactato sérico foi estatisticamente maior nos pacientes que evoluíram a óbito (óbito 30,85±10,52mg/dL vs sobreviventes 20,57±8,54mg/dL, p=0,006).

Tabela I-20 – Dados clínicos e laboratoriais do primeiro pós-operatório nos pacientes que evoluíram para óbito e sobreviventes.

	óbito (n=21)	**sobreviventes (n=56)**	**p**
Hipotensão no 1° pós-operatório	40% (8/20)	19,6% (11/56)	.080
PAM mínima no 1° pós-operatório (mmHg)	71,85±13,60	77,68±11,39	.066
Necessidade do uso de drogas vasoativas no 1° pós-operatório	55% (11/20)	17,8% (10/56)	.002
Volume infundido no 1° PO (mL/min)	2,42±0,98	2,80±2,49	.798
Diurese no 1° pós-operatório (mL/min)	0,89±0,69	15,7±0,66	.001
Balanço hídrico no 1° PO (mL/min)	1,03±1,18	0,83±1,31	.469
Lactato no 1° pós-operatório (mg/dL)	30,85±10,52	20,57±8,54	.006

Bic 1° pós-op (mEq/L)	19,58±2,93	20,53±2,9	.211
BE 1° pós-op	-5,66±4,15	-4,86±2,76	.419
Hb no 1° pós-op (g/dL)	10,93±1,99	10,85±1,59	.851
Plaqueta 1° pós-op ($x10^3/\mu L$)	99±33	146±47	.001
Glicemia no 1° pós-op (mg/dL)	185±96	146±34	.312

No segundo pós-operatório (Tabela I-21), tanto a presença de hipotensão (óbito 44% vs sobreviventes 8,9%, p=0,001) e PAM mínima (óbito 72,74±18,09mmHg vs sobreviventes 85,48±1.85mmHg, p=0,001), como o uso de droga vasoativa (óbito 66,6% vs sobreviventes 7%, p=0,001) foram estatisticamente diferentes entre os grupos. O número de plaquetas se manteve mais baixo no grupo que evoluiu a óbito (óbito $106\pm61x10^3/\mu L$ vs sobreviventes $133\pm43x10^3/\mu L$, p=0,001). Nesse período, houve também diferença no nível sérico de bicarbonato (óbito 18,98±3,33mEq/L vs sobreviventes 21,73±3,69mEq/L, p=0,020) e no excesso de base (óbito -6,98±3,98mEq/L vs sobreviventes -3,56±3,07mEq/L, p=0,003).

O nível de albumina mínima nesses primeiros dois dias foi significativamente menor nos pacientes que evoluíram a óbito (óbito 2,02±0,27g/dL vs sobreviventes -2,41±0,46g/dL, p=0,001).

A glicemia que se manteve mais elevada nos pacientes que evoluiriam a óbito desde o pós-operatório imediato, alcançou significância estatística no segundo pós-operatório (óbito 188±138mg/dL vs sobreviventes 127±73mg/dL, p=0,036).

Outro parâmetro, o pico de CK nos dois primeiros dias de pós-operatório, também foi maior no grupo que evoluiu a óbito, embora não tenha mostrado significância estatística (óbito 20.754±66.109U/L vs sobreviventes 3.080±7.407U/L, p=0,103).

Tabela I-21 – Dados clínicos e laboratoriais do segundo pós-operatório nos pacientes que evoluíram para óbito e sobreviventes.

	óbito (n=21)	sobreviventes (n=56)	p
Hipotensão no 2° pós-operatório	44% (8/18)	8,9% (5/56)	.001
PAM mínima no 2° pós-operatório (mmHg)	72,74±18,09	85,48±1.85	.001
Necessidade do uso de drogas vasoativas no 2° pós-operatório	66,6% (12 / 18)	7% (4/53)	.001
Volume infundido no 2° PO (mL/min)	2,30±1,03	1,92±0,65	.152
Diurese no 2° pós-operatório (mL/min)	1,03±0,88	1,47±0,65	.055
Balanço hídrico no 2° PO (mL/min)	0,16±0,86	0,49±1,78	.496
Bic 2° pós-op (mEq/L)	18,98±3,33	21,73±3,69	.020
BE 2° pós-op	-6,98±3,98	-3,56±3,07	.003
Hb no 2° pós-op (g/dL)	10,16±1,52	10,19±1,10	.928
Plaqueta 2° pós-op ($x10^3/\mu L$)	106±61	133±43	.001
Glicemia no 2° pós-op (mg/dL)	188±138	127±73	.036
CK max no pós-op (U/L)	20.754±66.109	3.080±7.407	.103
Albumina minima no pós-op (g/dL)	2,02±0,27	2,41±0,46	.001

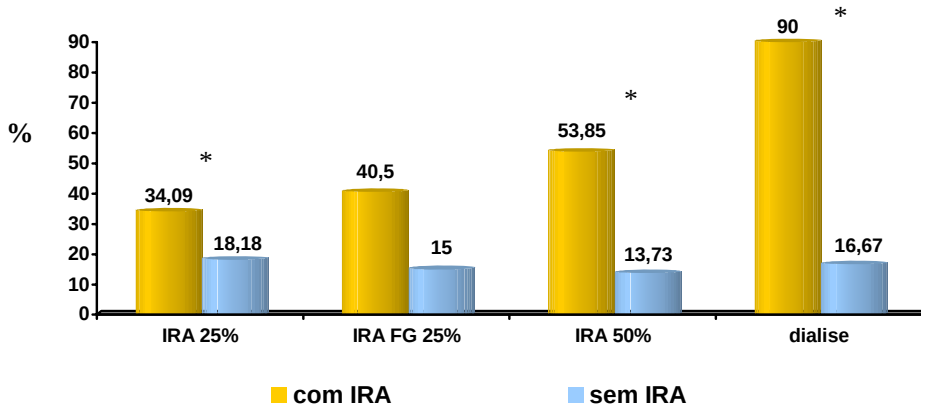
Analisando as diferentes definições de IRA utilizadas no estudo, podemos notar que a partir de lesões mais graves, o desenvolvimento de IRA mostrou relação com a mortalidade (Tabela I-22 e Figura I-3). A mortalidade nos pacientes com IRA definida como aumento da creatinina basal em 25% não foi estatisticamente diferente dos pacientes sem IRA. No entanto, definindo IRA como aumento de 25% da filtração glomerular basal, ou como aumento de 50% da creatinina basal houve diferença significante entre os grupos. Entre os pacientes que necessitaram de HD, a mortalidade foi de 90%.

Tabela I-22 - Mortalidade nos pacientes com IRA de acordo com as diferentes definições utilizadas, aumento de 25% em relação a creatinina basal, queda de 25% na FG, e aumento de 50% em relação a creatinina basal e necessidade de diálise.

	Com IRA %total	Sem IRA %total	p
IRA 25%	34,09%	18,18%	0,121
IRA FG 25%	40,5%	15%	0,012

IRA 50%	53,85%	13,73%	0,001
Diálise	90%	16,67%	0,0001

Figura I-3 – Mortalidade nos pacientes com e sem IRA definida como aumento de 25% em relação a creatinina basal (p=0,121, IRA vs. sem IRA), queda de 25% na FG (p=0,012), e aumento de 50% em relação a creatinina basal (p<0,001) e necessidade de diálise (p<0,0001).



* p< 0,02

Utilizando as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significante entre os grupos, foram realizadas curvas ROC para determinar o ponto de corte com melhor valor de sensibilidade e especificidade, com o objetivo de transformar variáveis contínuas em categóricas (Tabela I-23).

Tabela I-23 – Valor de corte, probabilidade, sensibilidade e especificidade para as principais variáveis contínuas que apresentaram diferença estatística entre os grupos óbito e sobreviventes.

Óbito	**Valor de corte**	**Probabilidade**	**Sensibilidade**	**Especificidade**
Albumina mínima (g/dL)	2,16	0,36	76,5	79,4
Balanço hídrico POI (mL/min)	0,85	0,26	66,7	71,4
Bicarbonato 2° PO (mEq/L)	20,85	0,36	56,3	65,4
Variação max Cr (mg/dL)	0,56	0,180	71,40	75,00
Filtração glomerular basal	49	0,300	52,40	64,30
Glicemia 2° PO (mg/dL)	118	0,240	56,30	59,50

Lactato 1° PO (mg/dL)	23,6	0,28	80	76,2
PAM minima POI (mmHg)	72	0,260	61,90	60,70
Tp anestesia (min)	358	0,240	66,70	64,30
Vol transfundido (mL)	850	0,260	66,70	76,80

Análise Multivariada – óbito

Utilizando as variáveis que apresentaram significância estatística (p<0,05) na análise univariada e classificando categoricamente as variáveis através do ponto de corte encontrado na curva ROC foi construído o modelo logístico.

Variáveis que entraram no modelo de regressão logística

IRA como queda de 25% na filtração glomerular (p=0,012)

IRA como aumento de 50% na Cr basal (p=0,001)

Filtração glomerular basal categorizada

Variação máxima de creatinina categorizada

Presença de clampeamento supra-renal (p=0,001)

Necessidade de transfusão de concentrado de hemácias (p=0,001)

Volume de concentrado de hemácias transfundido no IOP categorizado

Uso de droga vasoativa no POI (p=0,001)

PAM mínima no POI categorizado

Balanço hídrico no POI categorizado

Tempo de anestesia categorizado

Glicemia no 2° PO categorizada

Após a análise multivariada, a presença de clampeamento supra-renal manteve-se como fator de risco independente para o óbito (OR 9,67, IC95% 1,37-67,88). A evolução com IRA definida como aumento de 50% em relação a creatinina basal foi também fator de risco independente (OR 8,84, IC 95% 1,31-59,39). A função renal de base, avaliada pela filtração glomerular basal, quando maior que 49mL/min foi fator de risco independe para óbito (OR 17,07, IC 95% 2,00-145,23). A presença de glicemia alterada, maior que 118mg/dL, determinada pelo valor de melhor sensibilidade e especificidade encontrado através da curva ROC, também se

mostrou como fator de risco independente (OR 19,07, IC 95% 2,32-172,28) (Tabela I-24).

Tabela I - 24 - Modelo de regressão logística para a probabilidade de óbito.

Variável	p	OR	IC 95%	
IRA 50%	0,025	8,846	1,318	59,390
Clampeamento supra (sim/não)	0,022	9,675	1,379	67,883
FG basal (mL/min) <49/>49	0,009	17,076	2,008	145,233
Glicemia 2º PO (mg/dL) >118/<118	0,006	19,995	2,320	172,288

Estudo II: NAC na Prevenção da Insuficiência Renal Aguda em pacientes submetidos à correção cirúrgica eletiva de aneurisma da aorta tóraco-abdominal e abdominal

---

Pacientes e métodos

Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo.

Os pacientes internados para a realização de cirurgia para correção de aneurisma da aorta que preenchiam os critérios de inclusão eram convidados a participar do estudo, seguindo protocolo estabelecido de consentimento informado, previamente aprovado pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da FMUSP.

O critério de inclusão para o estudo foi a indicação de operação eletiva para correção de aneurisma de aorta tóraco-abdominal ou abdominal. Critérios de exclusão: estenose de qualquer artéria renal ≥ 70% ou exclusão renal verificada em exame prévio de imagem; presença de insuficiência cardíaca clinicamente relevante (Classificação pela American Heart Society III ou IV) ou exame de imagem (ecocardiograma, ventriculografia ou cintilografia) mostrando fração de ejeção

comprometida (< 35%); outras comorbidades graves como doença pulmonar obstrutiva crônica grave, cirrose ou tumores; pacientes que necessitaram uso de contraste iodado na semana anterior à cirurgia; instabilidade dos níveis da creatinina sérica durante o período de administração via oral (pré-operatória) da droga; pacientes com P_{creat} basal > 3,0 mg/dL; pacientes que não consentiram em entrar no estudo.

Após a obtenção do consentimento livre e esclarecido, os pacientes, seguindo uma tabela de randomização, eram selecionados para o grupo NAC ou placebo.

Os grupos (placebo e NAC) foram randomizados para as seguintes variáveis:

⇒ Idade

⇒ Sexo

⇒ Presença de disfunção renal prévia (P_{creat} basal > 1,5 mg/dl)

⇒ Presença de diabete melito (definida como uso de hipoglicemiante oral ou insulina)

⇒ Presença de aneurisma acima das renais ou englobando seus óstios

Durante o procedimento cirúrgico os anestesistas seguiram protocolo próprio (vide anexo A) para esse tipo de operação, que foi comum a todos os pacientes do estudo.

A NAC foi administrada por via oral na dose de 1.200 mg 12/12 horas, nas 24h que antecederam a operação e mantida na dose de 600mg por via intravenosa diluída em soro fisiológico e infundida em 30 minutos, a cada 12 horas por 48 h após a operação. O grupo controle recebeu apenas o placebo pelas mesmas vias e nos mesmos tempos. A NAC é uma droga padronizada no Serviço de Farmácia do Instituto Central do HC da FMUSP, o qual a produziu e forneceu comprimidos e ampolas de placebo com apresentação em tudo semelhante à da NAC.

Pacientes que tiveram a operação suspensa ou adiada e já haviam recebido uma ou mais doses de NAC ou placebo foram excluídos do estudo.

O pós-operatório dos pacientes foi feito na UTI da Disciplina de Anestesiologia (Unidade de Apoio Clínico-UAC), no 9º andar do Hospital das

Clínicas da FMUSP, havendo, portanto padronização do tratamento das eventuais complicações clínicas. Os pacientes foram acompanhados diariamente na UAC pelo médico investigador, coletando dados, observando potenciais efeitos adversos da medicação e orientando as indicações de diálise, assim como as condutas do tratamento conservador da IRA.

O desfecho primário foi a incidência de IRA no pós-operatório imediato e nos três primeiros dias após a operação. A IRA foi definida como um aumento da creatinina de 25% em relação à creatinina basal.

Os desfechos secundários foram:

a) Necessidade de diálise na primeira semana pós-operação.

b) A máxima variação da creatinina em relação ao seu valor basal observada nos primeiros 3 dias pós-operação.

(P_{creat} máxima - P_{creat} basal/ P_{creat} basal X 100).

c) O tempo de internação na UTI(dias)

d) A taxa de mortalidade precoce, definida como óbito nos primeiros 30 dias após a operação.

Foram analisados dados do pré-operatório, do intra-operatório e do pós-operatório.

No pré-operatório foram avaliadas características clinicas como sexo, idade, função renal basal, pressão arterial no pré-operatório, presença de comorbidades, tipo de aneurisma e uso de estatina no pré-operatório. A função renal basal foi determinada pela análise das últimas creatininas durante o período pré-operatório (última semana) e considerada a média dos últimos exames. A filtração glomerular basal foi calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault, utilizando no cálculo o peso da entrada do paciente na enfermaria. Foram considerados pacientes com insuficiência renal crônica aqueles com creatinina basal maior ou igual a 1,5mg/dL. Hipertensão arterial sistêmica foi definida como uso de medicação anti-hipertensiva no período

pré-operatório. Diabete melito foi definida como uso de drogas (insulina ou hipoglicemiante) no período anterior a internação. Insuficiência coronariana foi definida como antecedente de IAM ou a presença de exame de imagem, cineangiocoronariografia ou cintilografia miocárdica, com alterações significativas confirmando o diagnóstico.

No período intra-operatório foram avaliados o tempo total de anestesia, tempo de clampeamento supra e infra-renal, comportamento da pressão arterial média (PAM), necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, volume de concentrado de hemácias transfundido, uso de droga vasoativa, volume de diurese, volume total de colóide e cristalóide infundidos e balanço hídrico (não incluindo perdas insensíveis) durante o procedimento. Hipotensão no intra-opertório foi definida como a presença de PAM menor que 70 mmHg anotada na ficha anestésica.

Durante o período pós-operatório foram avaliadas as variáveis no período imediatamente após a operação e nos 2 dias seguintes; comportamento pressórico, necessidade do uso de droga vasoativa, presença de rabdomiólise (nível de creatino-quinase: CK), volume de diurese, volume total de cristalóide e colóide infundido, balanço hídrico e tempo de permanência na terapia intensiva e no hospital.

Os parâmetros laboratoriais bioquímicos e hematológicos foram analisados durante o período peri-operatório, e nos dois dias seguintes a operação.

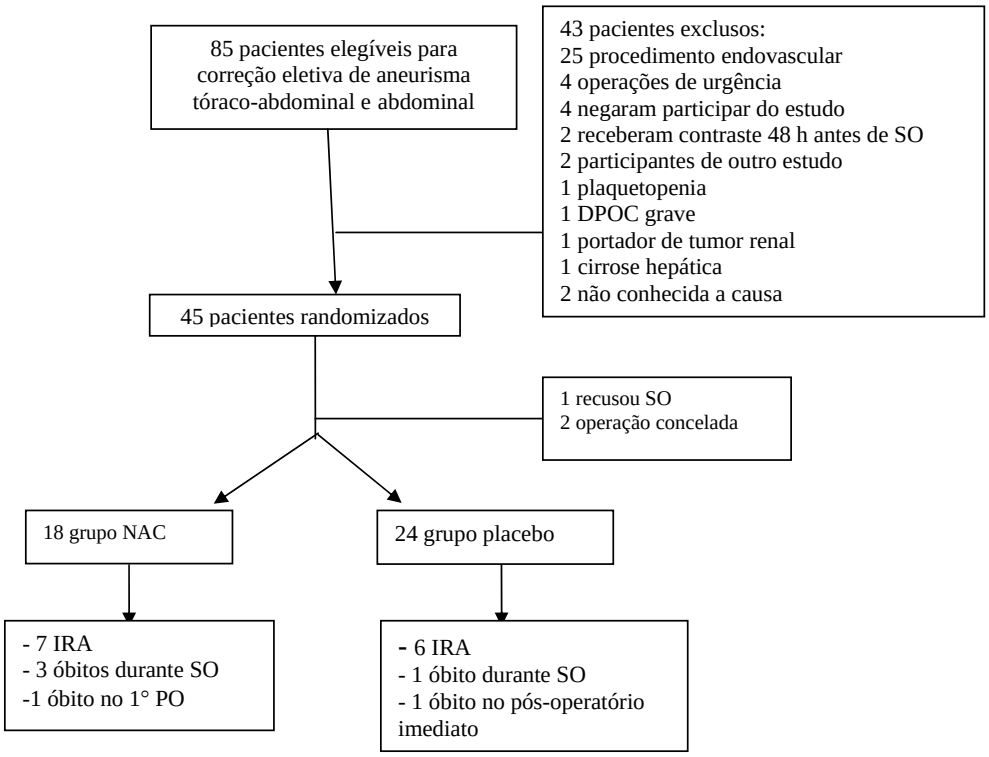
Análise estatística

Os dados foram expressos como média ± desvio padrão da amostra para variáveis contínuas e como porcentagem e freqüência absoluta para variáveis categóricas (discreta). Variáveis contínuas foram analisadas pelo teste t de Student não pareado bicaudal. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste chi-quadrado de Pearson. Foi considerado para o estudo o risco $\alpha \leq 5\%$ de cometer erro tipo I.

Os dados foram analisados utilizando o programa SPSS 11.0 para Windows.

Resultados

A figura II-1 mostra o fluxograma dos pacientes candidatos ao estudo.



Na tabela II - 1 são encontrados os principais dados demográficos e características clínicas dos pacientes antes da operação. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos controle e NAC. Apesar da creatinina basal ser menor que 1,5 mg/dL nos dois grupos nota-se que a FG basal era bastante diminuída nos 2 grupos: 64,6 ± 26,2 mL/min no grupo controle e 65,7 ± 28,3 mL/min no grupo NAC. A proporção de pacientes diabéticos foi semelhante entre os dois grupos, assim como a necessidade de clampeamento supra-renal (6 em 24 pacientes controle e 8 em 18 pacientes NAC).

Tabela II-1 – Dados demográficos e características clínicas dos pacientes dos grupos placebo e NAC.

	Controle (N=24)	NAC (N=18)	p
Idade (anos)	65,7 ± 11,7	69,0 ± 7,8	0,314
Sexo (M:F)	21:3	16:2	0,891
Diabete melito	8,3%	11,1%	0,762
Creatinina basal (mg/dL)	1,37 ± 0,49	1,19 ± 0,33	0,174
FG basal (mL/min)	64,6 ± 26,2	65,7 ± 28,3	0,902
Insuficiência renal crônica	20,8% (5/24)	11,1% (2/18)	0,403
Hipertensão arterial sistêmica	87,5% (21/24)	88,8% (16/18)	1,0
Ico crônica	37,5% (9/24)	38,8% (7/18)	1,0
Uso de estatina no pré-operatório	37,5% (9/24)	50% (9/18)	0,53
Clampeamento supra-renal	25% (6/24)	38,9% (7/18)	0,101

Para excluir a interferência de outros fatores que pudessem levar ao desenvolvimento de IRA, foram avaliadas algumas variáveis no período intra e pós-operatório. Na tabela II-2 as variáveis analisadas no intra-operatório são mostradas.

Tabela II-2 – Fatores intra-operatórios que poderiam interferir com o desenvolvimento de IRA.

	Controles (N=24)	NAC (N=18)	p
Sangramento	37,5% (9/24)	50,0% (9/18)	0,418
Hipotensão	58,3% (14/24)	55,6% (10/18)	0,857
PAM mínima (mmHg)	62,8 ± 13,3	57,7 ± 19,8	0,342
Duração da anestesia (min)	345,2±125,7	390,9 ± 124,3	0,269
Necessidade do uso de drogas vasoativas	30,4% (106)	37,5% (6 / 16)	0,645
Tempo de clampeamento infra-renal (min)	69,4 ± 35,7	89,0 ± 57,3	0,225
Volume infundido (mL/min)	2,82 ± 2,2	2,58 ± 1,7	0,717
Balanço hídrico (mL/min)	5,366 ± 5,477	7,701 ± 9,192	0,350

A freqüência de complicações no intra-operatório foi semelhante nos 2 grupos. Para os pacientes que necessitaram clampeamento supra-renal, a duração do mesmo foi semelhante entre os dois grupos (controle 31,0 ± 16,0 min vs NAC 45,0 ± 37,5 min, p=0,545).

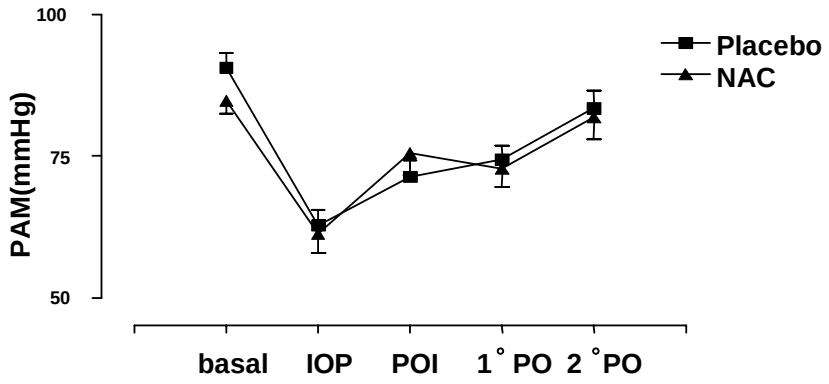
Na tabela II-3 são mostradas as variáveis que poderiam interferir com o desenvolvimento de IRA no período pós-operatório. Assim como no intra-operatório não houve diferenças entre os grupos em relação aos parâmetros analisado.

Tabela II-3 – Fatores pós-operatórios que poderiam interferir no desenvolvimento de IRA.

	Controles (N=24)		NAC (N=18)	
	PO imediato	1° PO	PO imediato	1° PO
PAM mínima (mmHg)	71 ± 14	74 ± 12	76 ± 15	73 ± 12
Volume infundido (mL/min)	1,6 ± 0.8	1,6 ± 0.8	1,9 ± 0.9	1,6 ± 0,9
Balanço hídrico (mL)	1.326 ± 938	975 ± 1.806	1.459 ± 977	1.693 ± 1.708
Hb (g/dL)	12,9 ± 1,4	11,8 ± 0,9	12,6 ± 1,1	11,9 ± 1,1
Pico de CK (U/L)	1.086 ± 1097		1.011 ± 1.830	

Na figura II-2 é mostrada a evolução da PAM dos dois grupos. Dos níveis mais baixos durante o período intra-opertório, a PAM voltou aos valores basais do pré-operatório de maneira semelhante nos dois grupos. O grau de rabdomiólise também foi semelhante nos dois grupos e seu aumento não foi suficiente para justificar IRA. O nível de CK foi consistente com o achado de tempo semelhantes de clampeamento infra-renal entre os dois grupos (Tabela II-2 e Tabela II-3).

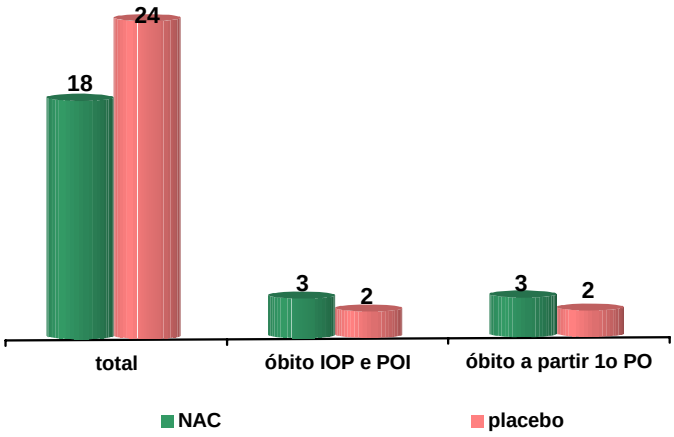
Figura II-2 – Pressão arterial média basal, no período intra e pós-operatório nos grupos NAC e controle.



Desfecho

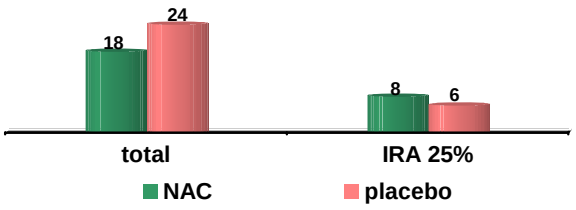
Embora o objetivo primário do estudo tenha sido a incidência de IRA, vamos analisar inicialmente a mortalidade pois ocorreram no total 5 óbitos entre o período intra-operatório e pós-operatório imediato, o que influenciou o cálculo da incidência da IRA (Figura II-3).

Figura II-3 – Total de pacientes em cada grupo e numero absoluto de pacientes que evoluiu a óbito no intra-opertório e pós-operatório imediato e óbito a partir do primeiro pós-operatório.



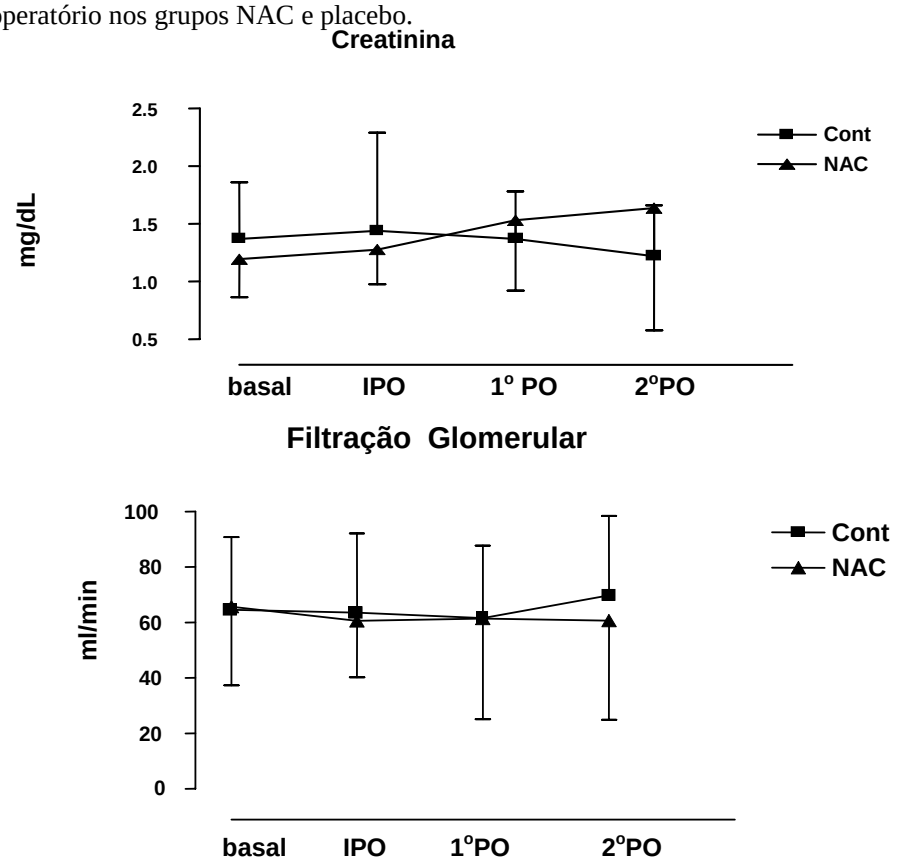
A incidência de IRA nos pacientes envolvidos no protocolo, como um todo, foi de 30% e não diferiu entre os 2 grupos. Seis de 22 pacientes do grupo placebo e 8 de 15 do grupo NAC que estavam vivos no pós-operatório imediato apresentaram IRA, respectivamente 27% e 53%, p=0,166. como pode ser observado na Figura II-4.

Figura II-4 – Total de pacientes em cada grupo e número absoluto de pacientes que evoluíram com IRA definida como aumento de 25% da creatinina sérica.



A análise do aumento máximo da creatinina sérica e da filtração glomerular também não mostrou diferença entre os dois grupos como é mostrado na Figura II-5. A evolução dos dois parâmetros é muito semelhante.

Figura II-5 – Evolução da creatinina sérica e FG basal ate o segundo pós-operatório nos grupos NAC e placebo.



O desenvolvimento de IRA foi associado ao clampeamento supra-renal, 61% dos pacientes que tiveram clampeamento supra-renal desenvolveram IRA, contra

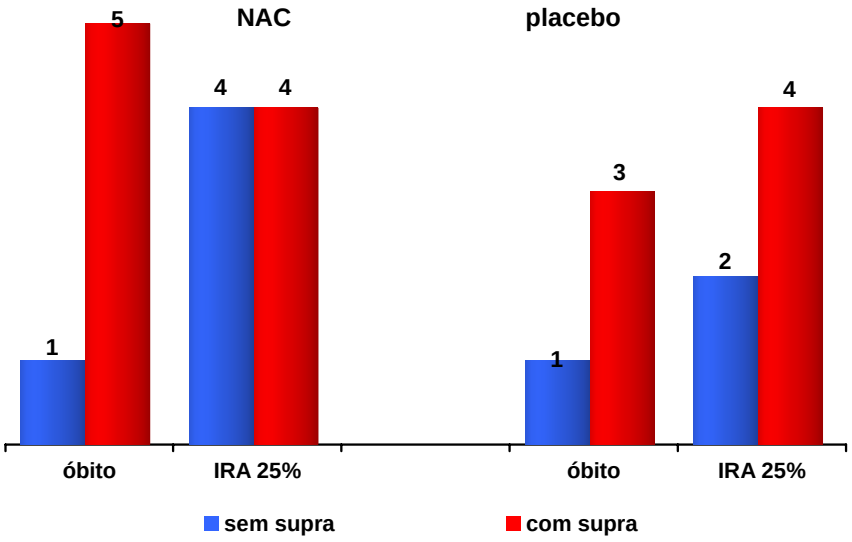
apenas 17% dos que tiveram clampeamento infra-renal (Figura II-6). Apenas 1 paciente, do grupo NAC, evoluiu com IRA grave o suficiente para necessitar de hemodiálise.

Tabela II-4 – Desfecho nos pacientes do grupo NAC e controle.

	Controle	NAC	p
IRA 25%	27,2% (6/22)	53,3% (8/15)	0,166
Pico Cr sérica (mg/dL)	1,59±0,13	1,74±0,27	0,599
Aumento máximo da Cr (mg/dL)	0,31±0,67	0,88±1,69	0,239
Taxa de mortalidade na UTI	16,7% (4/24)	33,3% (6/18)	0,209
Permanência na UTI (dias)	2,52±1,36	2,93±1,53	0,405
Necessidade de re-operação	0/23	1/16	0,225

Não houve diferença em marcadores de necrose celular, como K (NAC 4.8±1.0mEq/L vs controle 4.5±0.5mEq/L, p=0,322) sérico e CK (NAC 1.086 ± 1097 U/L vs controle 1.011 ± 1.830 U/L, p=0,884), ou na presença de acidose representada pelo nível sérico de bicarbonato (NAC 19.3±3.1mEq/L vs controle 18.9±1.6mEq/L, p=0,669) entre os dois grupos. Também não houve alteração na mortalidade na UTI ou no tempo de internação em UTI.

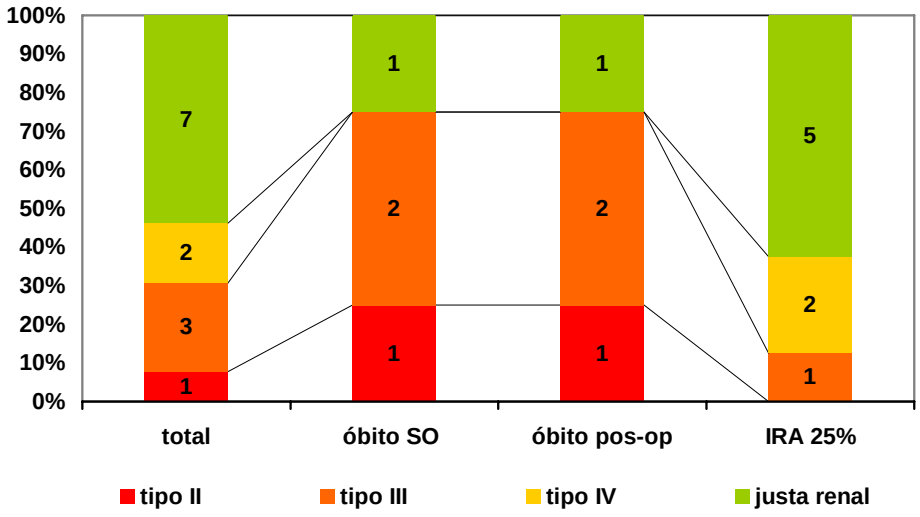
Figura II-6 – Nível de clampeamento e desfecho, óbito e IRA definida como aumento de 25% da creatinina basal.



A mortalidade geral foi de 23% (10/42), e não foi diferente entre os dois grupos (33,3% no grupo NAC vs 16,7% no grupo controle, p=.209). A taxa de óbito no grupo de pacientes submetidos a clampeamento supra renal foi significativamente maior (53% vs 10% nos pacientes com clampeamento infra-renal). Sessenta por cento dos óbitos ocorreram durante os dois primeiros dias de pós-operatório (4 no intra-op, 1 no pós-op imediato e 1 no primeiro pós-op), e a maioria estava relacionada a complicações vasculares ou eventos cardiovasculares. Nos pacientes que sobreviveram, apenas um, do grupo NAC necessitou de re-operação.

Entre os diferentes tipos de aneurismas que necessitaram de clampeamento supra-renal, podemos notar diferença em relação à mortalidade (Figura II-7). Os pacientes com aneurismas tóraco-abdominais tipo II e III, representaram apenas 30% daqueles que tiveram clampeamento supra-renal, mas a mortalidade desse grupo representou mais de 70% da encontrada entre esses pacientes.

Figura II-7 – Porcentagem de pacientes para cada tipo de aneurisma que necessitou de clampeamento supra-renal e evolução para óbito durante SO, óbito no pós-operatório e insuficiência renal aguda, por tipo de aneurisma.



Os fatores relacionados ao desenvolvimento de IRA nos AATA e AAA são múltiplos, incluindo desde o tempo de clampeamento supra-renal até o grau de rabdomiólise secundária à isquemia de membros inferiores durante a operação. O avanço das técnicas cirúrgicas, em conjunto com melhor suporte anestésico, tem diminuído significativamente a presença de hipotensão e rabdomiólise nesses procedimentos. No entanto, a necessidade de clampeamento da aorta, associada à lesão de isquemia-reperfusão em vísceras e membros, mantém a IRA como uma complicação freqüente nesse cenário. O clampeamento acima das artérias renais é um modelo experimental de IRA, e é o fator determinante mais evidente para o desenvolvimento da lesão renal nos pacientes com aneurismas localizados acima das artérias renais ou envolvendo seus óstios. O clampeamento abaixo das artérias renais, mesmo quando não altera a PAM e o débito cardíaco, causa diminuição no fluxo sangüíneo renal e aumento da resistência vascular renal. No território esplâncnico e muscular a lesão de isquemia-reperfusão determina a liberação de mediadores inflamatórios e RLO na circulação, os quais contribuem para o desenvolvimento de IRA (90;91).

A incidência de IRA no pós-operatório de aneurisma da aorta tóraco-abdominal varia de 4 a 40%, dependendo do critério de IRA utilizado e do segmento operado (77;79;80;84). Neste estudo, utilizamos a definição de IRA como aumento de 25% da creatinina basal nos três primeiros dias do pós-operatório. Dessa forma, tentamos excluir outras causas que não relacionadas diretamente com o evento cirúrgico como etiologia da IRA, e considerando um aumento discreto da creatinina englobamos desde disfunção leve até a necessidade de diálise. A elevação de pelo menos 25% da creatinina basal ocorreu em 57% dos pacientes. Analisando separadamente os pacientes que tiveram clampeamento supra-renal, a incidência foi

ainda mais elevada 88%, contra 47% nos pacientes com clampeamento apenas infra-renal. O principal fator relacionado ao aparecimento de IRA leve foi a necessidade de clampeamento acima das artérias renais.

No nosso estudo, o tempo total de anestesia também foi uma variável independente para o aparecimento de IRA. Pacientes com clampeamento apenas infra-renal, mas que tiveram tempo de anestesia prolongado, apresentam maior risco para desenvolvimento de IRA. Como demonstrado na figura I-1, pacientes clampeamento apenas infra-renal, mas com tempo de anestesia maior que 400 minutos, apresentaram risco crescente de desenvolvimento de IRA. Este é um dado novo na literatura e provavelmente está relacionado com a extensão do trauma cirúrgico, representando maiores dificuldades no período intra-opertório. Algumas variáveis que poderiam representar essa maior dificuldade no intra-opertório, foram estatisticamente diferentes entre os grupos que evoluíram com e sem IRA, como maior necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, maior volume de concentrado de hemácias transfundido, volume total infundido e balanço hídrico durante o procedimento (em mL/min).

Insuficiência renal aguda moderada, definida como aumento de 50% da creatinina basal ocorreu em 31% dos pacientes. Naqueles com clampeamento supra-renal a incidência foi de 73% e de 20% nos pacientes apenas com clampeamento infra-renal. Para IRA moderada, a instabilidade hemodinâmica, representada pela necessidade do uso de droga vasoativa no pós-operatório, além da necessidade de clampeamento supra-renal e do tempo de anestesia, também foi fator independente para o seu desenvolvimento. Wahlberg e cols (84), analisando pacientes submetidos a correção cirúrgica de aneurismas da aorta infra-renal, também encontraram relação entre a presença de hipotensão e evolução com IRA leve e moderada no pós-operatório.

Insuficiência renal aguda dialítica ocorreu em 12% dos pacientes (7% clampeamento infra-renal vs 32% clampeamento supra-renal). Entre os pacientes que evoluíram com necessidade de diálise, 18% apresentavam FG < 49mL/min, enquanto apenas 9% tinham FG >50mL/min. Como já demonstrado em outros estudos (84;107;108), a FG basal é um bom preditor de necessidade de diálise no pós-operatório. Schepens e cols (108), mostraram que as duas variáveis que melhor predizem IRA dialítica são idade avançada e função renal de base no pré-operatório. No entanto, neste estudo, idade não teve relação com evolução para IRA leve, moderada ou necessidade de diálise. A média da idade dos pacientes que dialisaram, 68,8 anos, não foi diferente daqueles que não dialisaram, 68,2 anos.

O principal fator intra-operatório para a evolução com IRA leve, moderada ou dialítica foi relacionado à isquemia renal, evidenciada pela presença de clampeamento supra-renal e pelo tempo de clampeamento acima das artérias renais. Kashyap e cols (80) fizeram uma análise retrospectiva de 183 pacientes submetidos à correção cirúrgica aberta de aneurisma da tóraco-abdominal. Nesse estudo após regressão logística, as únicas variáveis associadas independentemente à incidência de IRA, definida como dobrar a creatinina pré-operatória, foram creatinina maior que 1,5mg/dL (p=0,004) no pré-operatório e tempo de clampeamento total maior que 100 minutos (p=0,035). Wahlberg e cols (84), em 120 pacientes submetidos a correção cirúrgica de aneurismas infra-renais com necessidade de clampeamento supra-renal, avaliou o impacto do tempo de clampeamento na função renal pós-operatória. IRA foi definida como aumento de 20% em relação a creatinina basal. Em pacientes com tempo de clampeamento maior que 51 minutos, o risco de IRA aumentou mais de 5 vezes (OR 5,5;IC 95% 0,6-65,8;p=0,19) em relação aos pacientes com clampeamento de 25 a 50 minutos e aumentou doze vezes (OR 12;IC 95% 10-141;p=0,01) em relação aos pacientes com tempo de clampeamento menor que 25 minutos. A diferença também foi estatisticamente significante entre os pacientes com

menos de 25 minutos e aqueles com 25 e 50 minutos (OR 2,2;IC 95% 0,5-8,8;p=0,13).

A mortalidade encontrada no estudo retrospectivo foi alta, 27%. Foi ainda maior nos pacientes que tiveram clampeamento supra-renal, 42,8%. Avaliando separadamente a mortalidade de acordo com a classificação do aneurisma, podemos notar que a mortalidade foi mais acentuada nos pacientes com aneurismas tóraco-abdominais. Nesses pacientes a mortalidade foi de 61%, sendo a intra-operatória de 30%. Uma possível justificativa para a alta mortalidade nesses tipos de aneurisma está relacionada ao caráter da instituição, que por ser um hospital terciário universitário, é referência para casos de maior complexidade, seja por dificuldade técnica ou pelo perfil dos pacientes.

A função renal de base representada pela filtração glomerular, calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault, foi diferente entre os sobreviventes e os que evoluíram a óbito (45,86±19,24 vs 63,37±30,57, p=0,009). Utilizando a curva ROC foi determinado o ponto de corte, com melhor sensibilidade e especificidade para o risco de óbito. O valor encontrado foi 49 mL/min de filtração glomerular. Dessa forma, calculamos que o risco de óbito para pacientes com FG < 49ml/min é de 17,07 (IC 95%:2,00-145,23), o que talvez ajude a explicar a alta mortalidade nesta coorte. Como já evidenciado por Huynh e cols (109), a função renal pré-operatória é um importante fator de risco para mortalidade precoce, mesmo em pacientes com disfunção discreta a filtração glomerular é preditor da mortalidade. Além do aumento na mortalidade, a morbidade nos pacientes com função renal alterada também já foi demonstrada (110;111). Nesses pacientes há maior necessidade de diálise no pós-operatório, maior risco de evolução para insuficiência renal crônica terminal e menor sobrevida em 5 anos.

Neste estudo, além da presença de clampeamento acima das artérias renais e FG basal, foram fatores de risco independentes para óbito a evolução com IRA,

definida como aumento de 50% em relação a creatinina basal e a glicemia no pós-operatório. Não somente as complicações e/ou dificuldades técnicas do intra-opertório são determinantes para evolução do paciente, mas também o controle metabólico após a operação. Van den Berghe e cols demonstraram recentemente a importância do controle rigoroso da glicemia no pós-operatório, o que não foi realizado nesta coorte que precedeu a divulgação dos resultados desse estudo em 2001 (25). Na presença de resistência a insulina, a toxicidade da glicose ocorre em tecidos nos quais a sua captação é independente da ação da insulina, como células endoteliais, epiteliais e do sistema imunológico, bem como células do sistema nervoso central e periférico. Além da toxicidade direta da glicose, o aumento na geração de RLO e diminuição dos seus carreadores, como superóxido desmutase mitocondrial e citoplasmática, também colaboram para os efeitos tóxicos da glicose na célula (112;113). Em nosso estudo, a presença de hiperglicemia no pós-operatório imediato e no primeiro pós-operatório, foi estatisticamente diferente nos pacientes que apresentaram IRA definida como elevação da creatinina de 50% em relação ao basal. Nos pacientes que evoluíram a óbito, a presença de glicemia maior que 118mg/dL, foi fator de risco independente para essa evolução (OR 19,99,IC 95% 2,32-172,28).

No nosso estudo, a evolução dos pacientes com IRA 25% não foi estatisticamente diferente quanto ao tempo de internação em UTI ou à mortalidade hospitalar. Ryckwaert e cols (114), avaliando pacientes em pós-operatório de aneurisma da aorta abdominal, mostraram que aumento de 20% da creatinina basal foi associado à maior incidência de disfunção de órgãos e maior tempo de internação hospitalar. Nesse estudo, os pacientes que evoluíram com disfunção de órgãos tiveram maior mortalidade hospitalar. Assim como no presente estudo, Ryckwaert não mostrou aumento da mortalidade nos pacientes com disfunção renal leve, no

entanto, nos pacientes com disfunção renal que evoluíram com disfunção de mais algum órgão, a mortalidade foi significativamente mais elevada. Já nos pacientes que apresentaram disfunção renal pouco mais grave, considerada como aumento de 50% da creatinina em relação a basal, a mortalidade foi significativamente diferente. Nesses paciente o risco de óbito foi de 8.846 com IC 95% 1.318 - 59.390. Dessa forma, a possibilidade de atenuação da disfunção renal, mesmo que discreta, poderia ter impacto na evolução pós-operatória.

Vários estudos recentes têm demonstrado a relevância de pequenas alterações na função renal para desfechos, como tempo de permanência hospitalar e mortalidade (2;8). No pós-operatório de cirurgia cardíaca mesmo pequenas alterações da função renal (aumento de > 0,5 mg/dl) alteram significativamente a morbi-mortalidade dos pacientes (7;8). Alguns estudos (115-117), já demonstraram que a ocorrência de IRA definida com critérios menos rigorosos, como dobrar a creatinina ou necessidade de diálise, no pós-operatório de cirurgia para correção de aneurisma da aorta tóraco-abdominal é fator independente para o aumento da mortalidade. Sayers e cols (78), avaliaram a evolução de 313 pacientes submetidos a cirurgia eletiva para correção da aorta abdominal. A análise multivariada nesse estudo mostrou que IRA, definida como aumento de 1mg/dL em relação a creatinina basal, foi fator independentemente relacionado ao óbito ($p<0,0001$). Em aneurismas da aorta tóraco-abdominal, Cambria e cols (79) também encontraram como fatores independentes para óbito a evolução com insuficiência renal aguda (Cr > 3mg/dL ou necessidade de diálise) no pós-operatório e a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias no intra-opertório.

Em nosso estudo, o grupo que apresentou IRA definida como aumento de 50% na creatinina basal apresentou maior tempo de internação em UTI e maior taxa de óbito em relação ao grupo sem IRA, evidenciando o impacto de alterações discretas na função renal para esses desfechos. Certamente, o desenvolvimento de

IRA leve, elevação de 25% em relação a creatinina basal como fator independente para a mortalidade, foi encoberto pelo seu principal determinante, a presença de clampeamento acima dos óstios das artérias renais. A presença de clampeamento acima dos óstios das artérias renais, representou um OR de 5,51 com IC 95% 1,05 – 36,128, para o desenvolvimento de IRA definida como aumento de 25% da creatinina basal. Para o desenvolviemento de IRA considerada como aumento de 50% da creatinina basal, o clampeameto supra renal determinou OR ainda mais elevado, 7,31, com IC 95% de 1,66 - 32,11.

Recentemente, Back e cols (77), acompanharam 549 pacientes submetidos a correção cirúrgica de aneurismas tóraco-abdominais e abdominais. Vinte e nove por cento desses, num total de 158 pacientes necessitaram clampeamento supra-renal. O local do clampeamento foi supra-renal em 42%, acima da artéria mesentérica superior em 4% e acima do tronco celíaco em 54%. Houve aumento significativo das complicações pós-operatórias e mortalidade com tempo de clampeamento supra visceral maior que 32 minutos. O clampeamento supra visceral maior que 40 minutos foi associado a excessivo aumento na morbi-mortalidade peri-operatória. O tempo de isquemia supra visceral foi, nesse estudo, o único fator preditor independente de mortalidade precoce, com OR de 10,8 e intervalo de confiança de 95% de 4 - 29. Apesar da alta incidência de complicações nos aneurismas tóraco-abdominais, o estudo comprovou que isquemia visceral menor que 32 minutos apresenta incidência de complicações precoces comparáveis aos aneurismas infra-renais. Em modelos animais, períodos mais prolongados de isquemia visceral, intestinal ou renal, resultam em proporcional aumento da liberação de citocinas e mediadores inflamatórios, o que foi associado a graus de lesão mais evidentes em órgãos a distância (118). Também já foi encontrada relação entre o tempo de isquemia maior que 40 minutos, pico dos níveis de TNF e IL-6 e

desenvolvimento de disfunção de órgãos em pacientes submetidos a correção de aneurismas tóraco-abdominais (90;119).

Com o exposto acima e tendo em vista os dados obtidos na nossa coorte retrospectiva, fica claro a necessidade de uma manobra protetora para a função renal com objetivo de atenuar os efeitos da isquemia reperfusão não só renal, mas visceral e muscular. A NAC é uma droga bem conhecida pelas suas propriedades anti-oxidantes (120-122). Mais recentemente, foi também descrito como um gerador de óxido nítrico (120), e vários estudos experimentais demonstraram que NAC interfere com vias de sinalização celular envolvidas no estresse oxidativo, como as JN-kinases (59) e JAK-STAT (124). Como NAC apresenta vários efeitos possivelmente atenuadores da lesão de isquemia-reperfusão, tem sido testada em diferentes situações, resultando em dados promissores (53;125-129).

No cenário da IRA, NAC vem sendo utilizada na prevenção da nefropatia por contraste com resultados favoráveis (65;130;131). No total, 23 estudos controlados randomizados foram realizados testando o efeito da NAC na nefropatia do contraste. Recentemente, meta-análises mostraram diminuição no risco do desenvolvimento de nefropatia do contraste em até 55% com uso de NAC (105;132-137). Os diferentes protocolos de administração da droga e definições de IRA, além da população heterogênea dos estudos não permitiram tirar conclusões definitivas. No entanto, Marenzi e cols (67), em publicação mais recente, mostraram não apenas diminuição da incidência de IRA nos grupos que receberam NAC, mas também diminuição da mortalidade hospitalar em pacientes submetidos a angioplastia primária pós-infarto agudo do miocárdio.

A primeira evidência do papel protetor da NAC na prevenção da IRA foi obtida com o modelo experimental de isquemia com clampeamento de artérias renais (59). DiMari e cols demonstraram benefício funcional e morfológico com uso de

NAC, e diminuição da ativação da via de sinalização do estresse oxidativo, fator que pode ter contribuído para a atenuação da lesão de isquemia-reperfusão.

Tendo em vista o potencial efeito benéfico da NAC em um modelo clínico de IRA isquêmica, como é a operação para correção de aneurisma de aorta tóraco-abdominal, foi desenvolvido um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, para avaliar o efeito da NAC na prevenção da IRA nesse cenário. Como os tipos mais prevalentes de aneurisma da aorta são infra-renais, esses foram os predominantes no estudo. Os aneurismas tóraco-abdominais que necessitam clampeamento supra-renal foram igualmente distribuídos nos dois grupos. Os grupos também foram semelhantes em relação a alguns fatores de risco para insuficiência renal, como idade, diabete melito e insuficiência renal crônica. A análise de variáveis do intra e pós-operatório que poderiam interferir com o desenvolvimento de IRA mostrou semelhança entre os grupos em relação à duração do clampeamento, hipotensão, sangramento, volume infundido e pico de CK.

Assim como no estudo retrospectivo, a análise de IRA neste estudo prospectivo foi realizada nos três primeiros dias após a operação, com a intenção de não incluir outras causas de IRA que não as relacionadas diretamente com o evento cirúrgico, tais como sepse e nefrotoxicidade por drogas. Imaginamos que qualquer papel biológico da NAC na prevenção da lesão por isquemia-reperfusão seria bem evidenciado nas primeiras 72h após o insulto operatório. Ainda assim, avaliamos algumas variáveis evolutivas como tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar e mortalidade.

Neste estudo a NAC não alterou a incidência de IRA, e tampouco a variação de creatinina no pós-operatório. Não ocorreu queda significativa da creatinina no grupo NAC, como sugerem alguns autores que demonstraram melhora da creatinina no grupo tratado, relacionado ao efeito direto da NAC no metabolismo muscular

(138;139). Também não ocorreu diferença no tempo de internação na UTI, no hospital ou na mortalidade entre os dois grupos.

Há algumas possíveis explicações para a ausência de efeito da NAC na prevenção da IRA no presente estudo. A dose utilizada, já avaliada em outros estudos (65;140) é capaz de diminuir a IRA associada à infusão de contraste iodado e possui efeitos biológicos mensuráveis, como atividade anti-oxidante (141). Mas mesmo naqueles estudos as doses variaram. No estudo de Tepel (140), a dose utilizada foi de 600mg via oral duas vezes por dia na véspera e até 24 horas após a administração do contraste. Kay (65) administrou NAC via oral, 600mg 2 vezes ao dia 24 horas antes e 24 horas após o exame. Uma vez que o estudo de Durham e cols (142) não registrou resultado positivo com a administração de NAC via oral uma hora antes da realização do exame contrastado, Baker e cols (143) decidiram realizar infusão endovenosa de NAC. A dose utilizada foi 150mg/kg em 500mL de salina 30 min imediatamente antes do exame, e 50mg/kg/h nas 4 horas seguintes. Nesse estudo, conhecido como RAPPID, houve incidência de nefropatia por contraste significativamente menor nos pacientes do grupo NAC (5% vs 21%,p=0,04). Em outro estudo, envolvendo pacientes com IRC prévia (144), foi comparado a dose usual oral de 600mg e a dose dobrada 1200mg antes e após o procedimento. A evolução com nefropatia do contraste, considerada como elevação de 0,5mg/dl até 48 horas após o procedimento, foi menor no grupo que recebeu dose dobrada, (4% vs 11%,p=0,03). O benefício da dose dobrada foi ainda mais evidente nos pacientes que receberam maior volume de contraste (> 140ml). Marenzi e cols (67), em uma população de pacientes submetidos a angioplastia primária, utilizou NAC em bolus endovenoso antes do procedimento e via oral por 48 horas após a administração do contraste. Nesse estudo, três grupos de pacientes foram comparados, NAC dose habitual (600mg bolus seguido de 600mg 12/12 horas por 48 horas), NAC dose dobrada (1200mg bolus seguido de 1200mg 12/12 horas por 48 horas) e placebo.

Todos os grupos receberam hidratação com salina isotônica 0,5 a 1 ml/kg/hora por 12 horas. Nesse estudo, o efeito protetor da NAC também foi dose dependente, a incidência de nefropatia do contraste, definida como aumento de 25% na creatinina basal, foi significativamente menor nos pacientes que receberam dose cumulativa de 6000mg em relação a 3000mg (8% vs 15%,p<0,001). Assim, em uma situação de isquemia-reperfusão grave, como a que acontece nas cirurgias para correção de aneurisma da aorta, talvez a dose necessária para interferir na geração de RLO devesse ser bem maior. Apesar de doses maiores de NAC terem sido recentemente empregadas em pacientes submetidos a cineangiocoronariografia (143), alguns estudos utilizando doses mais elevada de NAC mostraram possíveis efeitos colaterais, relacionados a piora cardiovascular e imunológica (145;146). Spapen e cols (145), em pacientes com sepse grave, avaliou se a utilização de NAC endovenosa em doses elevadas (infusão continua de 50mg/kg/4horas seguido de 100mg/kg/24horas) seria capaz de diminuir a microalbuminúria, utilizada como marcador do aumento da permeabilidade capilar causada pela lesão inflamatória na sepse. Nesse estudo, a grau de albuminúria não evoluiu de forma diferente nos pacientes que receberam NAC ou placebo. No entanto, apesar dos escores de gravidade, SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) e APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), semelhantes entre os grupos no momento da randomização, os pacientes do grupo NAC apresentaram elevação significante nos dias subsequentes, o que não ocorreu no grupo placebo. Utilizando sangue de pacientes com diagnóstico de sepse ou SIRS (*Systemic Inflammatory response syndrome*), randomizados para receber placebo ou doses elevadas de NAC (6g primeiro dia, seguido de 12g no segundo dia e 18g no terceiro e quarto dia), Heller e cols (146) avaliaram a capacidade *in vitro* de fagocitose e oxidativa dos neutrófilos. Após estimulo com *Escherichia Coli*, a capacidade de fagocitose de neutrófilos dos pacientes que receberam NAC apresentou aumento significativo, no

entanto, a capacidade oxidativa diminuiu também significativamente. Para certos mecanismos fisiopatológicos, como lesão por isquemia reperfusão e ativação endotelial, esses efeitos podem ser favoráveis, entretanto, durante infecções e quadros sépticos a diminuição da capacidade bactericida dos neutrófilos pode comprometer a resposta imunológica. Como nossos pacientes seriam submetidos a um intenso trauma cirúrgico, com risco aumentado de infecção, optamos por manter as doses até então mais estudadas na literatura e não doses mais elevadas de NAC.

Embora não tenhamos demonstrado prevenção da IRA com NAC, não podemos afastar a ocorrência de algum efeito biológico não mensurado com o uso da NAC. Na tentativa de comprovar um efeito biológico da NAC, Drager e cols (147) demonstraram diminuição do estresse oxidativo com seu uso em pacientes submetidos a arteriografia com contraste iodado. Nesse estudo, 24 pacientes com disfunção renal leve e moderada, submetidos à cineangiocoronariografia eletiva, foram randomizados para receber placebo ou NAC. Avaliou-se a excreção urinária de isoprostano, um marcador específico do estresse oxidativo lipídico, e da proteína alfa glutationa transferase (alfa-GST), um marcador inespecífico de lesão tubular proximal. Esse estudo mostrou claramente que os pacientes que receberam NAC não apresentaram alteração nos níveis de isoprostano e tiveram menor elevação dos níveis de alfa-GST, em relação àqueles pacientes que receberam apenas placebo. Zsolt e cols (148) avaliaram o efeito da NAC na resposta inflamatória sistêmica através da dosagem de pró-calcitonina, proteína C reativa e microalbuminúria. Nesse estudo prospectivo, duplo-cego, 100 pacientes foram randomizados para receber NAC (150mg/kg em bolus, seguido de infusão continua 12mg/kg/h) ou placebo durante operação abdominal de grande porte. A evolução dos pacientes dos dois grupos foi semelhante em relação ao escore utilizado para disfunção de múltiplos órgãos (MODS). Não houve diferença nos níveis de pró-calcitonina ou de microalbuminúria. No entanto, os níveis de proteína-C reativa (PCR) foram

significativamente mais baixos nos pacientes do grupo NAC no primeiro e segundo dias pós-operatório.

O efeito da NAC no tecido cardíaco após revascularização miocárdica foi avaliado através da avaliação imunoistoquímica de 8-iso-prostaglandina-$F_2\alpha$ e nitrotirosina, marcadores de lesão por estresse oxidativo (149). Nesse estudo, 40 pacientes submetidos à revascularização miocárdica foram randomizados para receber NAC (100mg/kg bolus seguido de infusão continua de 20mg/kg/h) ou placebo durante a operação. Foram realizadas biópsias transmurais do ventrículo esquerdo no início e no final da operação. A avaliação da imuno-histoquímica para 8-iso-prostaglandina-$F_2\alpha$ e nitrotirosina foram significativamente diferentes nos dois grupos (-1,8±7,5 NAC vs 5,0±4,1 controle, -6,4±10 NAC vs 9,2±8,4, respectivamente).

Entretanto, recente estudo utilizando NAC na prevenção da IRA relacionada ao pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica não mostrou benéfico com seu uso (150). Nesse estudo randomizado, cego e controlado com placebo, 295 pacientes foram randomizados para receber NAC na dose de 600mg duas vezes ao dia no pré-operatório e no primeiro dia pós-operatório. Não houve diferença na incidência de IRA, no aparecimento de complicações, necessidade de diálise ou na mortalidade entre os dois grupos.

Szakmany e cols (151), em estudo randomizado, duplo cego e controlado com placebo, utilizaram NAC antes e durante operação abdominal de grande porte. Nesse estudo foi utilizado infusão endovenosa de NAC 150mg/kg em bolus após indução anestésica, seguidos de 12mg/kh/h até o final da operação. Não houve diferença na evolução para disfunção de órgãos, tempo de internação na UTI, dias de ventilação mecânica ou mortalidade entre os dois grupos. Wijnen e cols (152), na tentativa de aumentar o poder antioxidante, utilizaram um coquetel de drogas; alopurinol, vitamina E, vitamina C e NAC, no peri-operatório de operação para correção de

aneurisma da aorta infra-renal. NAC foi utilizado na dose de 150mg/kg em bolus, seguido de infusão de 200mg/kg em 12 horas. A atividade oxidativa do plasma foi avaliada no pré-operatório, 5 minutos após reperfusão e após 2h, 6h, 24 e 48 horas após a operação. Em todos os períodos a capacidade oxidativa foi maior no grupo que recebeu a terapia anti-oxidante. A relação albumina/creatinina na urina, resultado do aumento da permeabilidade endotelial encontrava-se aumentada em todos os pacientes mesmo antes da reperfusão, mas não foi diferente entre os grupos que receberam ou não a terapia.

Recentemente, Hynninen e cols (103), também avaliaram o papel da NAC na prevenção da IRA no pós-operatório de aneurisma da aorta infra-renal em recente estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e controlado com placebo. NAC foi utilizada na dose de 150mg/kg em 20 minutos após a anestesia, seguida de infusão continua da mesma dose por 24horas. Sabendo que a creatinina é um marcador pouco sensível para lesão renal precoce, foi dosado também o nível sérico de cistatina C. Nesse estudo, N-acetil-β-$_D$-glucosaminidase (NAG), uma enzima da borda em escova de células tubulares renais, foi avaliada como indicador mais sensível de lesão tubular. A relação NAG/creatinina na urina aumentou significativamente em relação ao basal mesmo antes de realizado o clampeamento, e se manteve aumentada por 5 dias igualmente nos dois grupos, NAC e placebo. A relação albumina/creatinina urinária também aumentou do inicio até 6 horas após o desclampeamento, embora sem diferença entre os dois grupos. A dosagem plasmática de creatinina, assim como a de cistatina C se mantiveram inalteradas nos dois grupos durante o período avaliado. Portanto, mesmo utilizando doses elevadas de NAC e um marcador precoce de lesão tubular, não foi evidenciado efeito protetor da NAC.

Dessa forma, podemos concluir, pela análise desses estudos e dos nossos resultados, que em alguns cenários, como na nefropatia por contraste, pode haver

efeito biológico mensurável na diminuição do estresse oxidativo com uso de NAC.

No entanto, quando em contextos clínicos mais complexos, com muitas outras variáveis em questão, o efeito da NAC parece ser diluído e os efeitos benéficos avaliados através de parâmetros evolutivos, como diminuição de incidência de IRA, melhora na disfunção de órgãos e diminuição da mortalidade não são evidenciados. Entretanto, nossos resultados, associados aos dados da literatura, deixam claro o impacto do desenvolvimento da IRA na evolução das correções dos aneurismas de aorta. Este é um cenário de IRA que certamente deve ser mais estudado com relação a potenciais medidas de prevenção, tirando-se proveito do conhecimento do momento exato no qual a lesão será deflagrada.

Referências Bibliográficas

(1) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, 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. Crit Care 2004; 8(4):R204-R212.

(2) Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol 2005; 16(11):3365-3370.

(3) Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Crit Care Med 2002; 30(9):2051-2058.

(4) Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2002; 39(5):930-936.

(5) Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Crit Care Med 2006; 34(7):1913-1917.

(6) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. JAMA 1996; 275(19):1489-1494.

(7) Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. Am J Med 1998; 104(4):343-348.

(8) Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. J Am Soc Nephrol 2004; 15(6):1597-1605.

(9) Druml W. Acute renal failure is not a "cute" renal failure! Intensive Care Med 2004; 30(10):1886-1890.

(10) Manns B, Doig CJ, Lee H, Dean S, Tonelli M, Johnson D et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. Crit Care Med 2003; 31(2):449-455.

(11) Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. Am J Med 1987; 83(1):65-71.

(12) Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney Int 1996; 50(3):811-818.

(13) Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital

mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. Crit Care Med 1996; 24(2):192-198.

(14) Lameire NH, Vanholder R. Pathophysiology of ischaemic acute renal failure. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2004; 18(1):21-36.

(15) Burne-Taney MJ, Rabb H. The role of adhesion molecules and T cells in ischemic renal injury. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003; 12(1):85-90.

(16) Friedewald JJ, Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. Kidney Int 2004; 66(2):486-491.

(17) Molitoris BA, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. Kidney Int 2004; 66(2):496-499.

(18) Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR, Ghielli M, Verpooten GA, Eyskens EJ et al. Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(10):1562-1574.

(19) Ichikawa H, Flores S, Kvietys PR, Wolf RE, Yoshikawa T, Granger DN et al. Molecular mechanisms of anoxia/reoxygenation-induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. Circ Res 1997; 81(6):922-931.

(20) Halpenny M, Markos F, Snow HM, Duggan PF, Gaffney E, O'Connell DP et al. The effects of fenoldopam on renal blood flow and tubular function during aortic cross-clamping in anaesthetized dogs. Eur J Anaesthesiol 2000; 17(8):491-498.

(21) Bobadilla NA, Tapia E, Franco M, Lopez P, Mendoza S, Garcia-Torres R et al. Role of nitric oxide in renal hemodynamic abnormalities of cyclosporin nephrotoxicity. Kidney Int 1994; 46(3):773-779.

(22) Schwartz D, Blum M, Peer G, Wollman Y, Maree A, Serban I et al. Role of nitric oxide (EDRF) in radiocontrast acute renal failure in rats. Am J Physiol 1994; 267(3 Pt 2):F374-F379.

(23) Schramm L, Heidbreder E, Lopau K, Schaar J, De Cicco D, Gotz R et al. Toxic acute renal failure in the rat: effects of L-arginine and N-methyl-L-arginine on renal function. Nephrol Dial Transplant 1994; 9 Suppl 4:88-93.

(24) Tome LA, Yu L, de C, I, Campos SB, Seguro AC. Beneficial and harmful effects of L-arginine on renal ischaemia. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(5):1139-1145.

(25) Van den BG, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345(19):1359-1367.

(26) Van den BG, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006; 354(5):449-461.

(27) Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. N Engl J Med 1995; 333(16):1025-1032.

(28) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345(19):1368-1377.

(29) Lee MR. Dopamine and the kidney: ten years on. Clin Sci (Lond) 1993; 84(4):357-375.

(30) Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 2000; 356(9248):2139-2143.

(31) Power DA, Duggan J, Brady HR. Renal-dose (low-dose) dopamine for the treatment of sepsis-related and other forms of acute renal failure: ineffective and probably dangerous. Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl 1999; 26:S23-S28.

(32) Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. Kidney Int 1996; 50(1):4-14.

(33) Argalious M, Motta P, Khandwala F, Samuel S, Koch CG, Gillinov AM et al. "Renal dose" dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. Crit Care Med 2005; 33(6):1327-1332.

(34) Devins SS, Miller A, Herndon BL, O'Toole L, Reisz G. Effects of dopamine on T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. Crit Care Med 1992; 20(12):1644-1649.

(35) Van den BG, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. Crit Care Med 1996; 24(9):1580-1590.

(36) Segal JM, Phang PT, Walley KR. Low-dose dopamine hastens onset of gut ischemia in a porcine model of hemorrhagic shock. J Appl Physiol 1992; 73(3):1159-1164.

(37) Mathur VS, Swan SK, Lambrecht LJ, Anjum S, Fellmann J, McGuire D et al. The effects of fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. Crit Care Med 1999; 27(9):1832-1837.

(38) Oudemans-van Straaten HM. Contrast nephropathy, pathophysiology and prevention. Int J Artif Organs 2004; 27(12):1054-1065.

(39) Morelli A, Ricci Z, Bellomo R, Ronco C, Rocco M, Conti G et al. Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Crit Care Med 2005; 33(11):2451-2456.

(40) Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290(17):2284-2291.

(41) Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 2000; 11(1):97-104.

(42) Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. N Engl J Med 1994; 331(21):1416-1420.

(43) van Valenberg PL, Hoitsma AJ, Tiggeler RG, Berden JH, van Lier HJ, Koene RA. Mannitol as an indispensable constituent of an intraoperative hydration protocol for the prevention of acute renal failure after renal cadaveric transplantation. Transplantation 1987; 44(6):784-788.

(44) Forbes TL, Lawlor DK. Outcomes of hemodialysis-dependent patients following elective abdominal aortic aneurysm repair. Vasc Endovascular Surg 2005; 39(5):425-428.

(45) Zager RA, Foerder C, Bredl C. The influence of mannitol on myoglobinuric acute renal failure: functional, biochemical, and morphological assessments. J Am Soc Nephrol 1991; 2(4):848-855.

(46) SHEFFNER AL, MEDLER EM, JACOBS LW, SARETT HP. THE IN VITRO REDUCTION IN VISCOSITY OF HUMAN TRACHEOBRONCHIAL SECRETIONS BY ACETYLCYSTEINE. Am Rev Respir Dis 1964; 90:721-729.

(47) Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). N Engl J Med 1988; 319(24):1557-1562.

(48) Walsh TS, Lee A. N-acetylcysteine administration in the critically ill. Intensive Care Med 1999; 25(5):432-434.

(49) Alencar JL, Lobysheva I, Geffard M, Sarr M, Schott C, Schini-Kerth VB et al. Role of S-nitrosation of cysteine residues in long-lasting inhibitory effect of nitric oxide on arterial tone. Mol Pharmacol 2003; 63(5):1148-1158.

(50) Ardissino D, Merlini PA, Savonitto S, Demicheli G, Zanini P, Bertocchi F et al. Effect of transdermal nitroglycerin or N-acetylcysteine, or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1997; 29(5):941-947.

(51) Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, Laverriere MC, Ritz R, Perret C. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. Chest 1994; 105(1):190-194.

(52) Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdoses. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD003328.

(53) Sochman J, Vrbska J, Musilova B, Rocek M. Infarct Size Limitation: acute N-acetylcysteine defense (ISLAND trial): preliminary analysis and report after the first 30 patients. Clin Cardiol 1996; 19(2):94-100.

(54) Molnar Z, Shearer E, Lowe D. N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Crit Care Med 1999; 27(6):1100-1104.

(55) Arstall MA, Yang J, Stafford I, Betts WH, Horowitz JD. N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction. Safety and biochemical effects. Circulation 1995; 92(10):2855-2862.

(56) Tossios P, Bloch W, Huebner A, Raji MR, Dodos F, Klass O et al. N-acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in patients undergoing cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126(5):1513-1520.

(57) Heyman SN, Goldfarb M, Shina A, Karmeli F, Rosen S. N-acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. Kidney Int 2003; 63(2):634-641.

(58) Bonegio R, Lieberthal W. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11(3):301-308.

(59) DiMari J, Megyesi J, Udvarhelyi N, Price P, Davis R, Safirstein R. N-acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure. Am J Physiol 1997; 272(3 Pt 2):F292-F298.

(60) Peng H, Takano T, Papillon J, Bijian K, Khadir A, Cybulsky AV. Complement activates the c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase in glomerular epithelial cells. J Immunol 2002; 169(5):2594-2601.

(61) Holt S, Marley R, Fernando B, Harry D, Anand R, Goodier D et al. Acute cholestasis-induced renal failure: effects of antioxidants and ligands for the thromboxane A2 receptor. Kidney Int 1999; 55(1):271-277.

(62) Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. Lancet 1999; 353(9149):294-295.

(63) Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC, Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. Am J Physiol 1990; 258(1 Pt 2):F115-F120.

(64) Tepel M, van der GM, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 2000; 343(3):180-184.

(65) Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289(5):553-558.

(66) Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. J Am Coll Cardiol 2003; 41(12):2114-2118.

(67) Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. N Engl J Med 2006; 354(26):2773-2782.

(68) Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Ann Intern Med 1997; 126(6):441-449.

(69) Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. Arch Intern Med 2000; 160(10):1425-1430.

(70) Vardulaki KA, Prevost TC, Walker NM, Day NE, Wilmink AB, Quick CR et al. Growth rates and risk of rupture of abdominal aortic aneurysms. Br J Surg 1998; 85(12):1674-1680.

(71) Vardulaki KA, Walker NM, Couto E, Day NE, Thompson SG, Ashton HA et al. Late results concerning feasibility and compliance from a randomized trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm. Br J Surg 2002; 89(7):861-864.

(72) Multicenter Aneurysm Screening Study Group. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysm based on four year results from a randomised controlled trial. BMJ 2002; 325:1135-1138.

(73) Lederle FA, Simel DL. The rational clinical examination. Does this patient have abdominal aortic aneurysm? JAMA 1999; 281(1):77-82.

(74) Santilli SM, Littooy FN, Cambria RA, Rapp JH, Tretinyak AS, d'Audiffret AC et al. Expansion rates and outcomes for the 3.0-cm to the 3.9-cm infrarenal abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 2002; 35(4):666-671.

(75) Collin J. Risk of rupture in abdominal aortic aneurysm. Lancet 1994; 343(8896):539.

(76) Brown PM, Pattenden R, Vernooy C, Zelt DT, Gutelius JR. Selective management of abdominal aortic aneurysms in a prospective measurement program. J Vasc Surg 1996; 23(2):213-220.

(77) Back MR, Bandyk M, Bradner M, Cuthbertson D, Johnson BL, Shames ML et al. Critical analysis of outcome determinants affecting repair of intact aneurysms involving the visceral aorta. Ann Vasc Surg 2005; 19(5):648-656.

(78) Sayers RD, Thompson MM, Nasim A, Healey P, Taub N, Bell PR. Surgical management of 671 abdominal aortic aneurysms: a 13 year review from a single centre. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 13(3):322-327.

(79) Cambria RP, Clouse WD, Davison JK, Dunn PF, Corey M, Dorer D. Thoracoabdominal aneurysm repair: results with 337 operations performed over a 15-year interval. Ann Surg 2002; 236(4):471-479.

(80) Kashyap VS, Cambria RP, Davison JK, L'Italien GJ. Renal failure after thoracoabdominal aortic surgery. J Vasc Surg 1997; 26(6):949-955.

(81) Godet G, Fleron MH, Vicaut E, Zubicki A, Bertrand M, Riou B et al. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. Anesth Analg 1997; 85(6):1227-1232.

(82) Coselli JS, Conklin LD, LeMaire SA. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: review and update of current strategies. Ann Thorac Surg 2002; 74(5):S1881-S1884.

(83) Tambyraja AL, Fraser SC, Murie JA, Chalmers RT. Functional outcome after open repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 2005; 41(5):758-761.

(84) Wahlberg E, Dimuzio PJ, Stoney RJ. Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease: The influence of clamping time on renal function. J Vasc Surg 2002; 36(1):13-18.

(85) Cambria RP, Davison JK, Zannetti S, L'Italien G, Atamian S. Thoracoabdominal aneurysm repair: perspectives over a decade with the clamp-and-sew technique. Ann Surg 1997; 226(3):294-303.

(86) Marino JCS. Tratamento cirúrgico do aneurisma aórtico tóraco-abdominal. ***Tese de doutorado apresentada à Universidade de São Paulo-USP***, Departamento de Cirurgia. não publicada 1995.

(87) Wahlberg E, Dimuzio PJ, Stoney RJ. Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease: The influence of clamping time on renal function. J Vasc Surg 2002; 36(1):13-18.

(88) Formigli L, Manneschi LI, Adembri C, Orlandini SZ, Pratesi C, Novelli GP. Expression of E-selectin in ischemic and reperfused human skeletal muscle. Ultrastruct Pathol 1995; 19(3):193-200.

(89) Novelli GP, Adembri C, Gandini E, Orlandini SZ, Papucci L, Formigli L et al. Vitamin E protects human skeletal muscle from damage during surgical ischemia-reperfusion. Am J Surg 1997; 173(3):206-209.

(90) Welborn MB, Oldenburg HS, Hess PJ, Huber TS, Martin TD, Rauwerda JA et al. The relationship between visceral ischemia, proinflammatory cytokines, and organ injury in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Crit Care Med 2000; 28(9):3191-3197.

(91) Adembri C, Kastamoniti E, Bertolozzi I, Vanni S, Dorigo W, Coppo M et al. Pulmonary injury follows systemic inflammatory reaction in infrarenal aortic surgery. Crit Care Med 2004; 32(5):1170-1177.

(92) Raijmakers PG, Groeneveld AB, Rauwerda JA, Teule GJ, Hack CE. Acute lung injury after aortic surgery: the relation between lung and leg microvascular permeability to 111indium-labelled transferrin and circulating mediators. Thorax 1997; 52(10):866-871.

(93) Smith FC, Gosling P, Sanghera K, Green MA, Paterson IS, Shearman CP. Microproteinuria predicts the severity of systemic effects of reperfusion injury following infrarenal aortic aneurysm surgery. Ann Vasc Surg 1994; 8(1):1-5.

(94) Nicholson ML, Baker DM, Hopkinson BR, Wenham PW. Randomized controlled trial of the effect of mannitol on renal reperfusion injury during aortic aneurysm surgery. Br J Surg 1996; 83(9):1230-1233.

(95) Baldwin L, Henderson A, Hickman P. Effect of postoperative low-dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. Ann Intern Med 1994; 120(9):744-747.

(96) Gilbert TB, Hasnain JU, Flinn WR, Lilly MP, Benjamin ME. Fenoldopam infusion associated with preserving renal function after aortic cross-clamping for aneurysm repair. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001; 6(1):31-36.

(97) Antonucci F, Calo L, Rizzolo M, Cantaro S, Bertolissi M, Travaglini M et al. Nifedipine can preserve renal function in patients undergoing aortic surgery with infrarenal crossclamping. Nephron 1996; 74(4):668-673.

(98) Colson P, Ryckwaert F. ACE inhibitor and postoperative renal dysfunction. Anesth Analg 2002; 95(2):499-500.

(99) Licker M, Bednarkiewicz M, Neidhart P, Pretre R, Montessuit M, Favre H et al. Preoperative inhibition of angiotensin-converting enzyme improves systemic and renal haemodynamic changes during aortic abdominal surgery. Br J Anaesth 1996; 76(5):632-639.

(100) Colson P, Ribstein J, Seguin JR, Marty-Ane C, Roquefeuil B. Mechanisms of renal hemodynamic impairment during infrarenal aortic cross-clamping. Anesth Analg 1992; 75(1):18-23.

(101) Mitaka C, Hirata Y, Habuka K, Narumi Y, Yokoyama K, Makita K et al. Atrial natriuretic peptide infusion improves ischemic renal failure after suprarenal abdominal aortic cross-clamping in dogs. Crit Care Med 2003; 31(8):2205-2210.

(102) Miller SB. IGF-1 from bench to bedside. Paper presented at: ARF in the 21st Century 1996.

(103) Hynninen MS, Niemi TT, Poyhia R, Raininko EI, Salmenpera MT, Lepantalo MJ et al. N-acetylcysteine for the prevention of kidney injury in abdominal aortic surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Anesth Analg 2006; 102(6):1638-1645.

(104) Wijnen MH, Vader HL, Van Den Wall Bake AW, Roumen RM. Can renal dysfunction after infra-renal aortic aneurysm repair be modified by multi-antioxidant supplementation? J Cardiovasc Surg (Torino) 2002; 43(4):483-488.

(105) Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. Am J Med 2004; 117(12):938-947.

(106) Genet S, Kale RK, Baquer NZ. Effects of free radicals on cytosolic creatine kinase activities and protection by antioxidant enzymes and sulfhydryl compounds. Mol Cell Biochem 2000; 210(1-2):23-28.

(107) Safi HJ, Harlin SA, Miller CC, Iliopoulos DC, Joshi A, Mohasci TG et al. Predictive factors for acute renal failure in thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. J Vasc Surg 1996; 24(3):338-344.

(108) Schepens MA, Defauw JJ, Hamerlijnck RP, Vermeulen FE. Risk assessment of acute renal failure after thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. Ann Surg 1994; 219(4):400-407.

(109) Huynh TT, van Eps RG, Miller CC, III, Villa MA, Estrera AL, Azizzadeh A et al. Glomerular filtration rate is superior to serum creatinine for prediction of mortality after thoracoabdominal aortic surgery. J Vasc Surg 2005; 42(2):206-212.

(110) Komori K, Kuma S, Eguchi D, Okazaki J, Kawasaki K, Onohara T et al. Surgical strategy of abdominal aortic aneurysm with preoperative renal failure. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 14(2):105-108.

(111) Sugawara Y, Sato O, Miyata T, Deguchi J, Kimura H, Namba T et al. Surgical results of abdominal aortic aneurysm repair in patients with chronic renal dysfunction. Jpn Circ J 1997; 61(9):762-766.

(112) Van den BG. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? J Clin Invest 2004; 114(9):1187-1195.

(113) Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander PS, Wouters PJ, Skogstrand K et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. J Clin Invest 2005; 115(8):2277-2286.

(114) Ryckwaert F, Alric P, Picot MC, Djoufelkit K, Colson P. Incidence and circumstances of serum creatinine increase after abdominal aortic surgery. Intensive Care Med 2003; 29(10):1821-1824.

(115) Cambria RP, Davison JK, Zannetti S, L'Italien G, Atamian S. Thoracoabdominal aneurysm repair: perspectives over a decade with the clamp-and-sew technique. Ann Surg 1997; 226(3):294-303.

(116) Sayers RD, Thompson MM, Nasim A, Healey P, Taub N, Bell PR. Surgical management of 671 abdominal aortic aneurysms: a 13 year review from a single centre. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 13(3):322-327.

(117) LeMaire SA, Miller CC, III, Conklin LD, Schmittling ZC, Koksoy C, Coselli JS. A new predictive model for adverse outcomes after elective thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Thorac Surg 2001; 71(4):1233-1238.

(118) Welborn MB, III, Douglas WG, Abouhamze Z, Auffenburg T, Abouhamze AS, Baumhofer J et al. Visceral ischemia-reperfusion injury promotes tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) dependent organ injury in the mouse. Shock 1996; 6(3):171-176.

(119) Harward TR, Welborn MB, III, Martin TD, Flynn TC, Huber TS, Moldawer LL et al. Visceral ischemia and organ dysfunction after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. A clinical and cost analysis. Ann Surg 1996; 223(6):729-734.

(120) Jiang B, Haverty M, Brecher P. N-acetyl-L-cysteine enhances interleukin-1beta-induced nitric oxide synthase expression. Hypertension 1999; 34(4 Pt 1):574-579.

(121) Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents--a new use for an old drug. N Engl J Med 2000; 343(3):210-212.

(122) Nakajima H, Takenaka M, Kaimori JY, Hamano T, Iwatani H, Sugaya T et al. Activation of the signal transducer and activator of transcription signaling pathway in renal proximal tubular cells by albumin. J Am Soc Nephrol 2004; 15(2):276-285.

(123) Jiang B, Haverty M, Brecher P. N-acetyl-L-cysteine enhances interleukin-1beta-induced nitric oxide synthase expression. Hypertension 1999; 34(4 Pt 1):574-579.

(124) Nakajima H, Takenaka M, Kaimori JY, Hamano T, Iwatani H, Sugaya T et al. Activation of the signal transducer and activator of transcription signaling pathway in renal proximal tubular cells by albumin. J Am Soc Nephrol 2004; 15(2):276-285.

(125) Ardissino D, Merlini PA, Savonitto S, Demicheli G, Zanini P, Bertocchi F et al. Effect of transdermal nitroglycerin or N-acetylcysteine, or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1997; 29(5):941-947.

(126) Arstall MA, Yang J, Stafford I, Betts WH, Horowitz JD. N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction. Safety and biochemical effects. Circulation 1995; 92(10):2855-2862.

(127) Tossios P, Bloch W, Huebner A, Raji MR, Dodos F, Klass O et al. N-acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in patients undergoing cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126(5):1513-1520.

(128) Rank N, Michel C, Haertel C, Lenhart A, Welte M, Meier-Hellmann A et al. N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study. Crit Care Med 2000; 28(12):3799-3807.

(129) Molnar Z, Shearer E, Lowe D. N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Crit Care Med 1999; 27(6):1100-1104.

(130) Tepel M, van der GM, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 2000; 343(3):180-184.

(131) Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. Kidney Int 2002; 62(6):2202-2207.

(132) Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. Lancet 2003; 362(9384):598-603.

(133) Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ. N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv 2005; 64(4):471-479.

(134) Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Am J Kidney Dis 2004; 43(1):1-9.

(135) Misra D, Leibowitz K, Gowda RM, Shapiro M, Khan IA. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. Clin Cardiol 2004; 27(11):607-610.

(136) Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2004; 2(1):38.

(137) Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. Am J Cardiol 2003; 92(12):1454-1458.

(138) Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. J Am Soc Nephrol 2004; 15(2):407-410.

(139) Genet S, Kale RK, Baquer NZ. Effects of free radicals on cytosolic creatine kinase activities and protection by antioxidant enzymes and sulfhydryl compounds. Mol Cell Biochem 2000; 210(1-2):23-28.

(140) Tepel M, van der GM, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 2000; 343(3):180-184.

(141) Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado Cesar LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. Nephrol Dial Transplant 2004; 19(7):1803-1807.

(142) Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. Kidney Int 2002; 62(6):2202-2207.

(143) Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. J Am Coll Cardiol 2003; 41(12):2114-2118.

(144) Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Paolo EP et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. Eur Heart J 2004; 25(3):206-211.

(145) Spapen HD, Diltoer MW, Nguyen DN, Hendrickx I, Huyghens LP. Effects of N-acetylcysteine on microalbuminuria and organ failure in acute severe sepsis: results of a pilot study. Chest 2005; 127(4):1413-1419.

(146) Heller AR, Groth G, Heller SC, Breitkreutz R, Nebe T, Quintel M et al. N-acetylcysteine reduces respiratory burst but augments neutrophil phagocytosis in intensive care unit patients. Crit Care Med 2001; 29(2):272-276.

(147) Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado Cesar LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. Nephrol Dial Transplant 2004; 19(7):1803-1807.

(148) Molnar Z, Szakmany T, Koszegi T. Prophylactic N-acetylcysteine decreases serum CRP but not PCT levels and microalbuminuria following major abdominal surgery. A prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Intensive Care Med 2003; 29(5):749-755.

(149) Tossios P, Bloch W, Huebner A, Raji MR, Dodos F, Klass O et al. N-acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in patients undergoing cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126(5):1513-1520.

(150) Burns KE, Chu MW, Novick RJ, Fox SA, Gallo K, Martin CM et al. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294(3):342-350.

(151) Szakmany T, Marton S, Molnar Z. Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on postoperative organ dysfunction following major abdominal tumour surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. Anaesth Intensive Care 2003; 31(3):267-271.

(152) Wijnen MH, Vader HL, Van Den Wall Bake AW, Roumen RM. Can renal dysfunction after infra-renal aortic aneurysm repair be modified by multi-antioxidant supplementation? J Cardiovasc Surg (Torino) 2002; 43(4):483-488.

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo