



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CLÁUDIA MARIA DOS REIS SANGUINETE COSTA

***Lesão renal aguda no doente cirúrgico: Etiologia, Modelos de
predição do risco e Prevenção***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RUI MANUEL BAPTISTA ALVES

DR. FERNANDO JOSÉ GORDINHO MAIO MACÁRIO

ABRIL/2018



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

***Lesão renal aguda no doente cirúrgico: Etiologia, Modelos de
predição do risco e Prevenção***

CLÁUDIA MARIA DOS REIS SANGUINETE COSTA¹

PROFESSOR DOUTOR RUI MANUEL BAPTISTA ALVES²

DR. FERNANDO JOSÉ GORDINHO MAIO MACÁRIO³

^{1,2,3} Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹ claucosta_30@hotmail.com

² ruimbalves@hotmail.com

³ fernando.macario@netcabo.pt

Índice

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| Glossário de siglas, acrónimos e abreviaturas | 4 |
| Resumo | 6 |
| Abstract | 8 |
| Introdução | 10 |
| Materiais e Métodos | 12 |
| Resultados | 13 |
| Definição de LRA | 13 |
| Epidemiologia da LRA peri-operatória | 14 |
| Etiologia da LRA peri-operatória | 15 |
| • Causas gerais de LRA peri-operatória | 16 |
| • Causas de LRA no contexto específico da cirurgia cardiovascular | 19 |
| Fatores de risco de LRA peri-operatória | 20 |
| Predição do risco de LRA peri-operatória | 23 |
| • Técnicas imagiológicas | 24 |
| • Biomarcadores plasmáticos e urinários | 27 |
| • Scores preditores e abordagem perante o risco de LRA peri-operatória | 33 |
| Medidas de prevenção da LRA peri-operatória | 39 |
| • Monitorização hemodinâmica e fluidoterapia | 39 |
| • Terapêutica vasopressora | 40 |
| • Evicção de agentes nefrotóxicos | 41 |
| • Intervenções farmacológicas | 42 |
| • Controlo do hematócrito e hemoglobinémi na cirurgia cardíaca | 44 |
| • Pré-condicionamento isquémico remoto na cirurgia cardíaca e vascular | 44 |
| • Prevenção da nefropatia induzida por contraste | 45 |
| • Prevenção ou tratamento da hipertensão intra-abdominal | 45 |
| • Hemodiálise profilática | 46 |
| Discussão e Conclusão | 48 |
| Agradecimentos | 51 |
| Referências Bibliográficas | 52 |
| Anexos | 58 |

Glossário de siglas, acrónimos e abreviaturas

ADQI – *Acute Dialysis Quality Initiative*

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

AKIN – *Acute Kidney Injury Network*

ANP – Peptídeo natriurético atrial

ARA – Antagonista dos receptores da angiotensina

ASA-PS – *American Society of Anesthesiologists physical status*

BCP – *Bypass cardiopulmonar*

CABG – *Coronary artery bypass surgery*

CEUS – Ecografia realçada com contraste

CyC – Cistatina C

DAC – Doença arterial coronária

DM – *Diabetes mellitus*

DRC – Doença renal crónica

DU – Débito urinário

EO – *Endogenous ouabain*

FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda

HIA – Hipertensão intra-abdominal

HTA – Hipertensão arterial

IC – Insuficiência cardíaca

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IECA – Inibidor da enzima conversora da angiotensina

IGFBP7 – *Insulin-like growth factor binding-protein 7*

IL-18 – Interleucina 18

KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

KIM-1 – *Kidney injury molecule-1*

L-FABP – *Liver-type fatty acid binding protein*

LRA – Lesão renal aguda

NGAL – *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*

NIA – Nefrite intersticial aguda

NNECDSG – *Northern England Cardiovascular Disease Study Group*

NTA – Necrose tubular aguda

PaCO₂ – Pressão arterial de CO₂

RCRI – *Revised Cardiac Risk Index*

RIFLE – *Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease*

RMN – Ressonância magnética nuclear

RRI – Índice de resistência renal

sCr – Creatinina sérica

STS – *Society of thoracic surgery*

TA – Tensão arterial

TAm – Tensão arterial média

TFG – Taxa de filtração glomerular

TIMP-2 – *Tissue inhibitor of metalloproteinases 2*

TSR – Terapêutica de substituição renal

Resumo

Introdução: A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação grave e frequente nos doentes submetidos a cirurgia. Está associada a um aumento significativo da mortalidade, do risco de doença renal crónica (DRC), de hemodiálise após alta e ainda a elevados custos e utilização de recursos, mesmo após resolução da mesma. O objetivo deste trabalho consiste numa melhor compreensão acerca da etiologia e dos fatores de risco que contribuem para a LRA peri-operatória, do desenvolvimento de scores preditores de LRA neste contexto e de novas técnicas imagiológicas que permitem a deteção do risco ou da lesão renal propriamente dita em fase precoce, e do estudo de biomarcadores séricos e urinários de lesão renal, que demonstram ser boas ferramentas para predição do risco.

Materiais e métodos: A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando a base de dados PubMed, com os filtros para língua inglesa, língua portuguesa, e textos livres e completos, publicados nos últimos 10 anos. Os termos MeSH pesquisados foram: “*acute kidney injury*”, “*surgical patient*”, “*major surgery*”, “*perioperative acute kidney injury*”, como tópicos major, e “*etiology*”, “*physiopathology*”, “*prediction score*”, “*prevention*”, de forma associada aos termos anteriormente referidos.

Resultados: Ao longo dos anos, estabeleceram-se vários critérios para definir LRA, nomeadamente os critérios da classificação RIFLE, os critérios do grupo AKIN, e por fim os critérios da KDIGO. De uma forma geral e simplista, a LRA apresenta-se clínica e analiticamente como oligúria inapropriada e/ou aumento nos níveis de creatinina sérica acima dos valores de referência. A cirurgia está entre as causas principais de LRA nos doentes hospitalizados. As causas de LRA podem ser divididas em causas pré-renais, renais ou intrínsecas, e pós-renais. A etiologia mais frequente da LRA no contexto pós-operatório diz respeito a causas pré-renais, nomeadamente a hipovolémia e hipotensão; seguindo-se as causas renais, sendo que as mais frequentemente presentes são a necrose tubular aguda por

isquemia ou por substâncias que causam lesão tubular direta. Nos estudos realizados, os fatores de risco conhecidos que mais predis põem à LRA peri-operatória são: idade avançada, doença renal pré-existente, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, toma de substâncias nefrotóxicas ou que alterem a autorregulação do fluxo sanguíneo renal, IMC elevado. Existem múltiplos estudos sobre scores de predição de LRA peri-operatória, principalmente no contexto da cirurgia cardíaca, e consequentes medidas de prevenção quando o risco de lesão renal permanente está presente.

Discussão e conclusão: Perante os vários estudos existentes sobre scores de predição de LRA peri-operatória, parece exequível a criação de modelos e recomendações uniformizados, para predição do risco de LRA peri-operatória sendo que, consoante o tipo de cirurgia, se deve individualizar a atitude, tendo em conta a etiologia e os fatores de risco mais associados a esse procedimento e as possíveis medidas de prevenção. Estudos futuros devem incidir no impacto da implementação destes scores e medidas na incidência de LRA em diferentes contextos cirúrgicos.

Palavras-chave: Lesão renal aguda, doente cirúrgico, lesão renal aguda peri-operatória, etiologia, fisiopatologia, fatores de risco, scores de predição, prevenção.

Abstract

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a serious and common complication in surgical patients. It is associated with a significant increase in mortality, increased risk for chronic kidney disease, hemodialysis after discharge and high costs and resources utilization, even after full recovery. The goal of this work is to get a better understanding about the etiology and risk factors that contribute to perioperative AKI, the development of AKI predictive scores in this context and new imaging techniques that allow the detection of the risk of AKI or the early onset of AKI, and the study of serum and urinary biomarkers of AKI seem to be good strategies to prediction of risk and, consequently, implementation of appropriate preventive measures.

Methods and materials: The literature research was made on PubMed database, with filters for English language, Portuguese language, free and full texts, published in the last 10 years. The MeSH terms used in this research were: “acute kidney injury”, “surgical patient”, “major surgery”, “perioperative acute kidney injury”, as major topics, and “etiology”, “physiopathology”, “prediction score”, “prevention” linked with previous mentioned terms.

Results: Over the years, several criteria for AKI definition have emerged, such as RIFLE criteria, AKIN group criteria, and KDIGO guidelines. In a general and simplistic way, AKI presents clinically and analytically as inappropriate oliguria and / or increase in serum creatinine levels above the reference values. Surgery is among the leading causes of AKI in hospitalized patients. Causes of AKI can be divided into pre-renal, renal or intrinsic, and post-renal causes. The most common etiology of AKI in the postoperative context is related to pre-renal causes, such as hypovolaemia and hypotension; followed by renal causes, such as acute tubular necrosis due to ischaemia or nephrotoxicity. In several studies, the risk factors that predispose the most to perioperative AKI are advanced age, pre-existing kidney disease, hypertension, diabetes mellitus, heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular

disease, nephrotoxic agents that affect renal blood flow regulation, and high body mass index. There are multiple studies about perioperative AKI prediction scores, especially in the context of cardiac surgery, and consequent prevention measures when the risk of permanent kidney injury is present.

Discussion and Conclusion: Given the existence of several studies about perioperative AKI prediction scores, it seems feasible to create uniform guidelines to predict the risk of perioperative AKI, depending on the type of surgery, the attitude should be individualized; according to the etiology and risk factors most associated with the procedure, prevention measures can be implemented. Future studies should focus on the impact of the implementation of these scores and measures on the incidence of AKI in different surgical contexts.

Keywords: Acute kidney injury, surgical patient, major surgery, perioperative acute kidney injury, etiology, physiopathology, risk factors, prediction score, prevention.

Introdução

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação grave e frequente nos doentes submetidos a cirurgia. Está associada a um aumento significativo da mortalidade, do risco de doença renal crónica (DRC), de hemodiálise após alta e ainda a elevados custos e utilização de recursos, mesmo após resolução da mesma (1-10). É conhecido que a LRA que culmina em necessidade de diálise é um fator de risco independente para a morte (1,9,11-14). Demonstrou-se que mesmo aumentos mínimos nos valores de creatinina sérica estão associados a aumento quer da mortalidade a curto prazo quer a longo prazo, independentemente da ocorrência de resolução da LRA (1,7-9,15).

A LRA peri-operatória, que pode ir desde diminuição ligeira da taxa de filtração glomerular (TFG) a doença renal terminal, pode afetar até 50% dos doentes cirúrgicos (1,3,9, 10,16). Ocorre em cerca de 20-30% dos doentes submetidos a cirurgia cardíaca (7,12,17,18) e mais do que 30% dos doentes submetidos a cirurgia não cardíaca (1,17).

A maioria dos ensaios clínicos realizados para investigar a LRA peri-operatória focou-se na cirurgia cardíaca (10,12,13,17,19-21). Deste modo, existe mais informação sobre epidemiologia, etiologia, fatores de risco, métodos de predição e scores de risco de LRA e meios de prevenção no contexto da cirurgia cardíaca do que em cirurgia não cardíaca, razão pela qual maioritariamente irei referir informação sobre estudos nessa área e se reforça a necessidade de mais estudos noutros contextos cirúrgicos.

Apesar da incidência e do seu grande impacto, a LRA permanece uma das complicações pós-operatórias mais subdiagnosticadas e subtratadas (8,9).

O objetivo deste trabalho consiste numa melhor compreensão acerca da etiologia e dos fatores de risco que contribuem para a LRA peri-operatória, do desenvolvimento de scores preditores de LRA neste contexto, de novas técnicas imagiológicas que permitem a deteção do risco ou da lesão renal propriamente dita em fase precoce, e do estudo de biomarcadores

séricos e urinários de lesão renal, que demonstram ser boas ferramentas para predição do risco (8,22,23).

Deste modo, existe a possibilidade de prevenção da LRA, mitigação quando esta ocorre e quando é detetada numa fase precoce e/ou instauração imediata do tratamento nos doentes com LRA estabelecida (8,9).

Materiais e Métodos

A revisão da literatura teve como fonte a base de dados PubMed, com os filtros para língua inglesa, língua portuguesa e textos livres e completos, publicados nos últimos 10 anos (desde 25/09/2007 a 25/09/2017). Os termos MeSH pesquisados foram: “*acute kidney injury*”, “*surgical patient*”, “*major surgery*”, “*perioperative acute kidney injury*”, como tópicos major, e “*etiology*”, “*physiopathology*”, “*prediction score*”, “*prevention*”, de forma associada aos termos anteriormente referidos.

Com a equação de pesquisa [("*acute kidney injury*" AND "*surgical patient*") OR ("*acute kidney injury*" AND "*major surgery*") OR ("*perioperative acute kidney injury*") OR ("*perioperative acute kidney injury*" AND "*etiology*") OR ("*perioperative acute kidney injury*" AND ("*prevention*" OR "*prediction score*")) OR ("*perioperative acute kidney injury*" AND "*physiopathology*") OR ("*postoperative acute kidney injury*" AND ("*prevention*" OR "*etiology*")) AND ((*free full text*[sb] AND *full text*[sb]) AND "*last 10 years*"[PDat] AND (*English*[lang] OR *Portuguese*[lang]))] foram obtidos 122 resultados no dia 25 de setembro de 2017. Destes, após leitura de títulos e resumos, ou nos que suscitaram dúvida, de todo o artigo, selecionei 85 artigos, excluindo os restantes por não irem de encontro aos objetivos pretendidos para o trabalho.

Sempre que justificável, foram consultadas as referências bibliográficas de artigos obtidos com a equação de pesquisa, bem como outros artigos similares. Para além disso, quando necessário, foram realizadas pesquisas mais direcionadas para o objetivo de responder a algumas questões que surgiram durante o trabalho.

No total, 95 artigos foram referenciados para a realização desta revisão narrativa da literatura.

Resultados

Definição de LRA

Nas últimas décadas, a LRA tem adquirido uma maior atenção e importância, em termos de investigação científica. No entanto, a falta de uma definição de LRA comum a todos os estudos realizados neste âmbito, tem dificultado o processo de comparação dos dados obtidos, e assim de obtenção de conclusões mais concretas acerca do tema (24-26).

De uma forma geral e simplista, a LRA apresenta-se clínica e analiticamente como oligúria inapropriada e/ou aumento nos níveis de creatinina sérica acima dos valores de referência (1,6,8).

Ao longo dos anos, estabeleceram-se vários critérios para definir LRA, nomeadamente os critérios da classificação RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease*), os critérios do grupo AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) e, por fim, os critérios da KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), os quais apresento de seguida.

RIFLE

O grupo da *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) apresentou o sistema de classificação RIFLE em 2004, que define 3 graus de severidade e 2 consequências da LRA, de forma a standardizar a definição, com base nos valores de creatinina sérica e no débito urinário (Tabela 1) (27).

AKIN

Em 2007, o grupo AKIN propôs ajustes aos critérios anteriormente referidos, caracterizando a LRA pela sua ocorrência de forma abrupta (em menos de 48 horas), com alterações menores nos valores da creatinina sérica em doentes após ressuscitação volémica

adequada e ainda a classificação da LRA estadio 3 nos doentes a receber TSR (terapêutica de substituição renal) (Tabela 1) (28). Estas classificações de LRA não apresentam vantagens inequívocas uma relativamente à outra (28,29).

KDIGO

Em 2012, o grupo de trabalho KDIGO realizou uma revisão dos critérios anteriormente descritos e apresentou uma definição única para utilização na prática clínica e investigação. Segundo este, a LRA é definida quando qualquer um dos seguintes 3 critérios está presente (Tabela 1) (30):

- Aumento na creatinina sérica (sCr) de ≥ 1.5 vezes mais do que o valor de base, e se se reconhece ou presume que tenha ocorrido nos últimos 7 dias;
- Aumento na creatinina sérica \geq a 0.3 mg/dL em 48h;
- Oligúria (Débito urinário (DU) < 0.5 mL/kg/h) em 6h.

A epidemiologia da doença renal peri-operatória foi quase que completamente redefinida desde a publicação destas definições de consenso (30).

Epidemiologia da LRA peri-operatória

A cirurgia está entre as causas principais de LRA nos doentes hospitalizados; dependendo do tipo de procedimento cirúrgico a que o doente é submetido, a LRA complica o curso hospitalar até 50% dos doentes cirúrgicos (1,6,8-10). Aproximadamente 1/3 de todos os casos de LRA adquirida no hospital ocorre no contexto pós-operatório (9,24,31).

A incidência de LRA, em vários estudos, varia entre 25%, nos doentes submetidos a cirurgia de trauma (3,8), e 75%, nos doentes submetidos a reparação de rutura de aneurisma da aorta abdominal (8,32).

De acordo com um estudo multinacional, multicentro, epidemiológico e prospectivo de 2005 sobre LRA numa unidade de cuidados intensivos (UCI) com 29,269 doentes, constatou-se que 41% dos doentes que desenvolveram LRA na UCI foram admitidos após um procedimento cirúrgico: cirurgia cardiovascular foi o contexto mais comum (56.4%), seguido de cirurgia do trato gastrointestinal (27.8%), trauma (5.5%), cirurgia pulmonar (4.4%), cirurgia renal (2.4%), ortopédica (1.5%), neurológica (1.3%) e procedimentos ginecológicos (0.8%) (24).

Mais recentemente, num estudo observacional de coorte da *Veterans Health Administration Data* de 2016, utilizando os critérios da KDIGO para definição de LRA, constatou-se que a LRA pós-operatória ocorreu em 11.8% dos 161,185 doentes hospitalizados por cirurgias *major* (LRA estadio 1, 76.1% dos doentes; estadio 2, 14.6%; estadio 3 sem necessidade de TSR, 7.1%; estadio 3 com necessidade de TSR, 2.2%); a cirurgia cardíaca apresentou o maior risco de LRA pós-operatória, seguindo-se a cirurgia torácica, vascular, urológica, e de otorrinolaringologia (31).

No contexto da cirurgia cardíaca, a taxa de mortalidade varia entre 1% e 30%, consoante a definição de LRA em que o estudo se baseou (9); no entanto, a taxa de mortalidade demonstra ser consistentemente alta, independentemente da definição, quando existe necessidade de terapêutica de substituição renal (TSR) (9,17).

Etiologia da LRA peri-operatória

As causas de LRA podem ser divididas em causas pré-renais, renais ou intrínsecas, e pós-renais, representando respetivamente 30-60%, 20-40% e 1-10% de todas as causas, no contexto cirúrgico (9,33). Um sumário das possíveis causas de LRA no contexto cirúrgico é apresentado na Tabela 2.

Vários mecanismos fisiopatológicos foram identificados como estando presentes em situações de LRA peri-operatória, tais como: comprometimento hemodinâmico, hipoperfusão e hipoxia celular, inflamação sistêmica, lesão de isquemia-reperfusão, produção de radicais de oxigênio, efeitos nefrotóxicos diretos, fatores metabólicos, microembolização, ativação neurohormonal (17,33,34).

- **Causas gerais de LRA peri-operatória**

1. Pré-renais

As causas pré-renais incluem aquelas que levam à diminuição da perfusão da arteríola aferente, sem lesão renal associada, se tratadas atempadamente (33). No contexto pós-operatório, a hipotensão e a hipovolémia são as duas causas mais importantes de perfusão renal diminuída (5,9,24,35,36). Um estudo multinacional e multicentro sobre LRA em doentes críticos, demonstrou que 34% da LRA nesses doentes estava associada a cirurgia major, 27% a choque cardiogénico, 26% relacionada com hipovolémia e 18% potencialmente relacionada com fármacos (24).

Neste contexto, ocorre redução no fluxo sanguíneo medular, e a medula renal, com as suas necessidades metabólicas elevadas, é particularmente vulnerável a hipoperfusão e hipóxia (9,33).

Quanto à hipotensão, uma tensão arterial média (TAm) de 60-65 mmHg é normalmente suficiente para manter a perfusão renal num doente sem doença cardiovascular prévia (21,36). Pressões de perfusão mais baixas podem manifestar-se como DU diminuído (5,35). No doente pós-operatório, a hipotensão pode estar relacionada com analgesia neuroaxial ou sedação (35). A isquemia ou falência cardíaca devem ser consideradas como causas de hipotensão, especialmente em doentes com doença cardíaca (35). A hipotensão acompanhada de taquicardia exige avaliação imediata para averiguar a existência de

hipovolémia, insuficiência adrenal e anafilaxia (35). A hipotensão com bradicardia pode indicar um elevado bloqueio β , bloqueio a nível cardíaco, bloqueio neuro-axial alto ou hipoxemia prolongada (35). Uma hipotensão relativa pode ocorrer quando doentes com HTA pré-existente apresentam valores de pressão sanguínea significativamente mais baixos do que a sua tensão arterial (TA) habitual (35).

A hipovolémia marcada está frequentemente associada a hipotensão, mas é possível que ocorra uma perda de até 15% do volume sanguíneo antes de se manifestar hipotensão (35). Causas de hipovolémia incluem a reposição insuficiente do sangue perdido na cirurgia e a desidratação; a desidratação, por um lado, pode estar relacionada com diurese osmótica (por exemplo, por hiperglicemia ou administração de manitol), com ascite, e perdas pré-operatórias como as causadas por vômitos ou preparação intestinal (35). Por outro lado, a hipovolémia relativa ao rim pode ocorrer em estados euvolémicos ou hipervolémicos quando a perfusão renal está diminuída (35).

Uma causa importante de hipovolémia relativa no contexto perioperatório é a hipertensão intra-abdominal (HIA) (36,37). Esta ocorre quando a pressão intra-abdominal aumenta de um valor normal de 5-7 mmHg para valores superiores a 12 mmHg (38). A HIA resulta da acumulação intra-abdominal de fluidos e pode ocorrer no contexto de edema ou hemorragia intra-abdominal, ou pode ser explicada pela excessiva administração de fluidos (35,37,38). A pressão abdominal elevada compromete a pré- e pós-carga renal, predispondo à disfunção renal. Se a pressão intra-abdominal excede os 20-25 mmHg, pode culminar em síndrome compartimental abdominal, que pode contribuir para a redução do fluxo plasmático renal, aumento da pressão venosa renal, congestão microvascular renal, elevação das catecolaminas, angiotensina II e citocinas inflamatórias e hipertensão da cápsula renal (35,37,38).

2. Renais ou intrínsecas

A necrose tubular aguda (NTA) é uma das causas renais mais importantes de LRA no contexto peri-operatório (36). As duas principais causas de NTA são: isquémica e nefrotóxica (por agentes nefrotóxicos com origem exógena, como por exemplo os aminoglicosídeos, ou endógena, como a hemoglobina ou mioglobina) (33). A isquemia renal pode causar disfunção endotelial vascular e epitelial tubular que se torna aparente assim que o fluxo sanguíneo é re-estabelecido. Tanto mecanismos apoptóticos, como mecanismos imunes estão implicados na disfunção renal que segue a isquemia e reperfusão (39). No contexto peri-operatório, a isquemia e reperfusão podem ocorrer com hipotensão sistémica peri-procedimento, no contexto de *bypass* cardiopulmonar ou após clampagem da crossa da aorta para reparação vascular ou controlo de hemorragia (35). A exposição a nefrotoxinas exógenas, como radiocontraste iodado administrado em procedimentos endovasculares a quase todos os doentes que serão submetidos a cirurgia cardíaca, está também associado a NTA (17,36). A hemólise, que pode ocorrer no contexto de hemorragia, também pode contribuir para nefrotoxicidade pela libertação de hemoglobina livre (40). Também a rabdomiólise pode ser uma causa, sendo que o aumento da concentração de mioglobina sérica, uma substância nefrotóxica endógena se em quantidades excessivas, parece predizer a incidência de LRA (41).

A nefrite intersticial aguda (NIA) está menos comumente associada a LRA no período pós-operatório imediato. Inúmeros antibióticos (por exemplo, penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas), AINEs e diuréticos estão entre os fármacos mais associados a NIA induzida por fármacos (33,35).

3. Pós-renais

Causas pós-renais de LRA são as que levam a obstrução do sistema urinário distal à pélvis renal; geralmente, a obstrução deve afetar ambos os rins, ou apenas um no caso de existir um rim único, para que ocorra LRA (33). No entanto, caso esteja presente DRC prévia, pode ser suficiente o atingimento de um rim (33). A obstrução pode ser a nível interno (por exemplo, por coágulos de sangue) ou externo (por exemplo, obstrução ou torção do cateter urinário) (5,35).

A obstrução funcional pode ocorrer em situações em que há dificuldade no esvaziamento vesical (por exemplo, bexiga neurogénica, espasmo vesical ou retenção urinária relacionadas com narcóticos) (35,37).

- **Causas de LRA no contexto específico da cirurgia cardiovascular**

Neste contexto, os doentes podem ter risco aumentado de LRA como resultado de isquemia renal associada a presumível disfunção cardíaca pré-operatória, maior incidência de hemorragia e de síndrome do baixo débito cardíaco, e ainda ativação do complemento pelo circuito do BCP (21).

Um estudo no contexto de cirurgia aórtica major (40), concluiu que a hemólise é uma consequência frequente no contexto de BCP, causada pelo *stress* mecânico do circuito, e resulta na libertação de hemoglobina a partir dos eritrócitos lisados para o plasma; a hemoglobina livre reage com o óxido nítrico para formar metemoglobina e nitrato; sendo o óxido nítrico um importante vasodilatador com um papel central na regulação do fluxo sanguíneo, a diminuição da sua biodisponibilidade pode levar a alterações na perfusão tecidual; para além disto, após filtração glomerular, a hemoglobina livre urinária pode causar LRA ao gerar espécies reativas de oxigénio e por se agregar em cilindros no lúmen tubular. Neste estudo, demonstrou-se uma correlação entre os níveis aumentados de concentração de

hemoglobina livre no plasma e lesão nos túbulos contornados proximais durante cirurgia de reparação de aneurismas da aorta torácica e toracoabdominais com BCP; neste contexto, a hemoglobina livre pode ser um novo alvo terapêutico para melhorar as consequências após cirurgia cardiovascular com BCP. Um estudo mais recente (42), no entanto, avaliou o impacto da realização e da não realização de BCP durante a cirurgia de revascularização do miocárdio na função renal pós-operatória; nem a utilização de BCP nem a sua duração demonstraram ser fatores de risco para o desenvolvimento de LRA nestes doentes com um perfil de risco pré-operatório comparável para disfunção renal pós-operatória, o que é controverso tendo em conta outros estudos.

Como referido anteriormente, no contexto da cirurgia cardiovascular, é praticamente rotina a exposição prévia destes doentes a meios de contraste intravenosos através do cateterismo cardíaco ou angiografia coronária para estudo anatómico das estruturas associadas à cirurgia em causa; assim acresce o risco de LRA pós-operatória por necrose tubular aguda associada ao contraste iodado intravenoso, para além do risco inerente ao próprio procedimento cirúrgico (17,21).

Fatores de risco de LRA peri-operatória

Inúmeros estudos de investigação sobre fatores de risco associados ao desenvolvimento de LRA têm sido realizados; vários fatores, relacionados com o doente e/ou com o procedimento cirúrgico, têm sido consistentemente associados a cirurgia cardíaca e não-cardíaca (7,11,13,20,26,34). No entanto, os resultados não podem ser interpretados de igual forma, uma vez que a definição de LRA foi variável, bem como a determinação de outros *outcomes* para cada estudo.

Segundo vários estudos, fatores relacionados com o doente parecem estar mais frequentemente associados a mortalidade pós-operatória do que os fatores cirúrgicos. Estes

incluem: idade superior a 65 anos, doença renal pré-existente, hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM), insuficiência cardíaca (IC), doença vascular periférica, doença cerebrovascular, entre outros (9,11,13,26). O mais importante parece ser a doença renal pré-existente, com taxas de LRA com necessidade de diálise próximas de 30%, principalmente quando submetidos a cirurgia cardíaca (4,9,43). Para além destes fatores, a exposição a nefrotoxinas como, por exemplo, meios de contraste, AINEs, IECAs, ARAs ou antibióticos; a existência de um episódio prévio de LRA; ocorrência de sépsis; uso de vasopressores; ventilação mecânica e volume e tipo de fluidoterapia utilizada, também parecem ser fatores de risco (44) (Tabela 3).

Abelha *et al.* conduziram um estudo no qual foram demonstrados vários fatores de risco independentes para LRA, em doentes com necessidade de cuidados intensivos após cirurgia não cardíaca e sem doença renal crónica, nomeadamente: idade ≥ 65 anos, se se trata de uma cirurgia de emergência, o ASA-PS (*American Society of Anesthesiologists physical status*), se é uma cirurgia de alto risco (procedimento intraperitoneal, intratorácico, suprainguinal vascular), se existe doença cardíaca isquémica, doença cardíaca congestiva e, por fim, o resultado do *score* RCRI (*Revised Cardiac Risk Index*) (14).

No estudo de Parolari *et al.* no contexto de cirurgia cardíaca, para além de se ter tido em consideração variáveis pré-operatórias (como idade, DM insulino-dependente, tabagismo prévio e valores de creatinina sérica), foram estudadas variáveis intra- e pós-operatórias, nomeadamente de que forma a utilização destas poderia influenciar futuramente certos procedimentos que se executam habitualmente durante e após a cirurgia, de forma a prevenir a ocorrência de LRA pós-operatória. Essas variáveis incluem a duração do clampeamento da aorta e a necessidade de voltar a BCP, os fármacos utilizados, a realização de transfusões de eritrócitos e o controlo do débito urinário nesse período (18).

No estudo de Ji Fuhai *et al.*, no contexto de cirurgia cardíaca com BCP, os fatores de risco identificados foram: idade superior a 65 anos, raça não caucasiana, cirurgia urgente, doença renal pré-operatória, obesidade, HTA pré-operatória, dislipidemia, ICC, uso de bomba de balão intra-aórtico, uso de nitratos, uso de agentes anti-dislipidêmicos e duração do tempo de perfusão; ainda, a diminuição da reserva da função renal, doença renovascular pré-existente e déficit na autorregulação renal podem ser fatores que contribuem para a deterioração da função renal pós-operatória. Os resultados demonstraram que a LRA pós-operatória está também associada ao grau de DRC prévio, sendo que doentes em estadios mais elevados de DRC estão mais propensos ao desenvolvimento de LRA (34).

No estudo de coorte observacional de Grams *et al.*, com 161,185 doentes submetidos a cirurgia *major* (cirurgia cardíaca, geral, ORL, torácica, vascular, urológica e ortopédica) num determinado período temporal, a idade avançada, o sexo masculino, raça africano-americana, IMC elevado (superior a 25 kg/m²) estiveram entre os fatores de risco mais consistentes, a cada qual estava associado um maior risco pós-operatório de LRA. A doença hepática tinha uma relação particularmente forte com LRA pós-operatória. O uso de IECAs/ARAs ou diuréticos esteve associado a risco ligeiramente superior de LRA pós-operatória; enquanto a toma de estatinas esteve associada a risco ligeiramente menor. Fatores de risco adicionais foram: a HTA, DM, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença arterial coronária (DAC), doença cardiovascular, doença arterial periférica, doença pulmonar, doença maligna. As variáveis cirúrgicas foram: execução ou não de cirurgia aberta, estadia hospitalar previamente à cirurgia superior a 5 dias e o tipo de cirurgia. Consoante o tipo de cirurgia, as associações com estes fatores de risco foram similares, no geral. Os fatores de risco que mais consistentemente demonstraram diferentes associações com a LRA nos vários tipos de cirurgia foram raça africano-americana e o IMC acima de 25 kg/m². As diferenças mais relevantes foram a maior relação entre o fator de risco DM e a LRA, na cirurgia ortopédica; e

a associação entre o fator de risco doença maligna e LRA, que foi mais acentuada na cirurgia urológica. Adicionalmente, a realização mais tardia da cirurgia durante a estadia hospitalar foi associada a risco superior de LRA pós-operatória para aproximadamente todos os tipos de cirurgia. Daqui se concluiu que a predição de risco de LRA e prognóstico podem ser similares nos diferentes contextos cirúrgicos (31).

No contexto da cirurgia de *bypass* gástrico, Thakar *et al.* concluíram que a hiperlipidemia, o elevado IMC, o uso pré-operatório de IECAs ou ARAS e a hipotensão intra-operatória estavam associados a incidência aumentada de LRA (11).

Em 2017, foi realizado um estudo em 20,575 doentes submetidos a artroplastia do joelho ou anca, que concluiu que a duração da cirurgia, o valor de TFG pré-operatória, a classificação ASA-PS e o IMC demonstraram ser fatores de risco independentes para LRA pós-operatória (45).

Outros fatores de risco específicos de certos tipos de cirurgia são, por exemplo: o uso de enxertos fenestrados e altas doses de contraste intravenoso que estão associadas a risco superior de LRA em doentes submetidos a reparação endovascular de aneurisma aórtico abdominal (8); em doentes com trauma severo, um aumento nos níveis de ácido láctico, uma temperatura corporal baixa e transfusão de produtos sanguíneos no primeiro dia após admissão foram associados a desenvolvimento de LRA (3,8). Por fim, o modelo para “*End-Stage Liver Score*” foi preditivo de LRA nos doentes submetidos a transplante hepático (8, 46).

Predição do risco de LRA peri-operatória

Os efeitos adversos da LRA persistem por muitos anos mesmo naqueles doentes que demonstram uma recuperação parcial ou mesmo completa da função renal na altura da alta hospitalar (1,4,7,9,17). Para além de estar associada a maiores taxas de mortalidade, a DRC e

necessidade de diálise após alta, como referido anteriormente, a LRA peri-operatória está associada de forma independente a alto risco de mortalidade cardiovascular (47,48). Dois estudos demonstraram claramente uma associação contínua entre o aumento pós-operatório dos valores de creatinina sérica e piores consequências clínicas (3,49). Deste modo, corrobora-se a necessidade acrescida de desenvolver estratégias de predição e prevenção da LRA pós-cirúrgica.

O reconhecimento da prevalência e importância da LRA nos doentes cirúrgicos é o primeiro passo para melhorar o cuidado peri-operatório e desenvolver medidas de qualidade que se possam traduzir em melhoria nos cuidados a estes doentes (8).

Intrinsecamente ligada à melhoria dos resultados, está a habilidade de identificar os doentes de alto risco, permitindo não só uma intervenção precoce como uma correta orientação clínica subsequente dos mesmos (9).

- **Técnicas imagiológicas**

Três técnicas foram investigadas com o objetivo de auxiliarem a prever o risco de LRA ou de avaliarem de forma precoce a sua presença: o índice de resistência renal (RRI) medido através da ecografia Doppler, a avaliação semi-quantitativa da perfusão renal com Doppler-cor e a ecografia com contraste (CEUS).

Índice de resistência renal (RRI)

O RRI, determinado pela ecografia Doppler, é uma medida de fluxo sanguíneo pulsátil que reflete a resistência ao fluxo na microvasculatura renal. Quantifica alterações quer na resistência vascular renal quer na complacência, e um elevado RRI está associado a risco aumentado de LRA (50). No período imediato após cirurgia cardíaca com *bypass*

cardiopulmonar, o RRI prediz o desenvolvimento de LRA e a sua severidade (8,50). O RRI também se revelou útil na predição da progressão de LRA pós-operatória (8).

Giustiniano *et al.* realizaram um estudo sobre doentes submetidos a cirurgia major de alto risco sob anestesia geral e concluíram que um valor de RRI >0.70 é um parâmetro útil na predição de complicações pós-operatórias, sendo que quanto maior o valor, maior o risco (51).

Apesar de o RRI depender da resistência vascular renal e complacência, existem outros fatores que afetam o RRI (como por exemplo, frequência cardíaca, PAm, níveis arteriais de oxigênio e dióxido de carbono, idade), especialmente em doentes instáveis (8,52).

No estudo de Bossard *et al.*, o RRI foi determinado no período pós-operatório imediato, quando a anestesia residual e a ventilação artificial permitiram a manutenção de níveis de PaCO₂ num intervalo estreito; este requisito torna o RRI desadequado para a predição de LRA em doentes a respirar de forma espontânea ou em estado de arritmia (50).

De acordo com Schnell *et al.*, o RRI determinado por Doppler renal apresenta como vantagens: ser fácil de realizar, ser uma técnica não-invasiva e facilmente passível de ser repetida, se necessário; parece ter um interesse potencial na detecção de lesões vasculares renais subclínicas e avaliação do prognóstico renal ou reversibilidade de LRA a curto-prazo e poderá assim ser clinicamente relevante “à cabeceira do doente” para estas indicações; no entanto, segundo o autor, é controverso que esta ferramenta possa avaliar alterações na perfusão renal com precisão, tendo em conta os inúmeros fatores que podem afetar o RRI (levando a fraca relação entre o RRI e a resistência vascular renal) e a possibilidade de variação nos resultados consoante a técnica e experiência do operador do Doppler (52).

Avaliação semi-quantitativa da perfusão renal com Doppler-cor

A avaliação semi-quantitativa da perfusão renal com Doppler-cor parece ser mais fácil de realizar do que a determinação do RRI. Os resultados e confiança nesta técnica e da anteriormente referida parecem ser similares. Assim, parece estar também associada a reversibilidade a curto-prazo da disfunção renal que pode teoricamente ajudar a prever a necessidade de intervenção (53). Poucos estudos foram realizados nesta área, pelo que a validação destes resultados é necessária (52).

Ecografia realçada com contraste (CEUS)

Num estudo de Schneider *et al.* de 2013, constatou-se que em doentes submetidos a cirurgia cardíaca que foram considerados estar em risco de LRA, a perfusão renal medida usando a CEUS decresceu significativamente em 24h após cirurgia, associando-se à eminência de ocorrer lesão renal permanente; o estudo apoiou a viabilidade e segurança da utilização da CEUS, particularmente no período peri-cirurgia cardíaca. Devido ao número limitado de doentes incluídos no estudo, não foi possível obter conclusões concretas relativamente à correlação entre alterações nos índices medidos pela CEUS e consequências clínicas como a LRA. Estudos futuros, com amostras de maior tamanho, são necessários para estabelecer esta correlação entre as alterações no fluxo microvascular cortical e os marcadores de função renal (54). A CEUS mostra-se promissora na avaliação do risco e prognóstico da LRA em doentes cirúrgicos (8).

Embora as técnicas anteriormente referidas tenham provado ser úteis na avaliação da perfusão renal, a sua aplicação para propósitos de monitorização, prevenção e terapêuticas permanece essencialmente teórica e deve ser melhor estudada no contexto prático (52).

- **Biomarcadores plasmáticos e urinários**

Um biomarcador ideal evidenciará precocemente o *stress* celular antes de ocorrer dano permanente. Deve ser altamente sensível e específico para LRA, “respondendo” de forma consistente e rápida à lesão, com valores estabelecidos ajustados à idade, raça e género, deve apresentar níveis que se correlacionem com a severidade da lesão e, ainda, ser custo-efetivo (55). A acrescentar a isso, o biomarcador ideal deve ser capaz de identificar o local de lesão, a etiologia da lesão, de predizer o prognóstico e permitir o início precoce de intervenções terapêuticas (56). Murray *et al.* apresentam no seu estudo inúmeros marcadores, que estão representados na Figura 1 (57).

Os critérios da RIFLE, AKIN e KDIGO permitem o diagnóstico e estadiamento da LRA de acordo com os valores de creatinina sérica e o débito urinário. Contudo, isto não é livre de limitações, uma vez que a creatinina sérica não é sensível nem específica, e tende a representar uma alteração funcional, ao invés de ser um verdadeiro marcador de lesão renal (56,58). Para além disso, estas alterações só se manifestam em horas a dias, e não no imediato, como seria desejável para um biomarcador de lesão (58,59). A sua baixa especificidade relaciona-se com o facto de o seu valor sérico poder estar alterado devido a múltiplos fatores, não traduzindo verdadeira lesão renal, como por exemplo: a idade, a etnia, o género, a massa muscular, o volume corporal total, a medicação, e a ingestão proteica (56,58). Dado que uma redução na TFG superior a 50% pode ocorrer antes de se refletir no valor de creatinina sérica (e daqui advém a baixa sensibilidade da creatinina sérica como biomarcador), a capacidade de detetar LRA previamente à alteração nos valores de creatinina sérica representaria um avanço significativo na gestão da LRA (59).

A procura por uma forma de identificação precoce da LRA levou à investigação de muitos biomarcadores de LRA capazes de identificar lesão renal quase em tempo real. Mais de 20 biomarcadores foram identificados nos últimos anos pelas suas capacidades em predizer

stress e lesão renal, predominantemente em estudos relacionados com pós-operatório de cirurgia cardíaca (56,60). Uma maior importância foi dada a NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), KIM-1 (*kidney injury molecule-1*), IL-18 (Interleucina-18), CysC (Cistatina C), L-FABP (*liver-type fatty acid binding protein*) e, mais recentemente, [TIMP-2*IGFBP7] (*tissue inhibitor of metalloproteinase 2 x insulin-like growth factor binding protein 7*) (61-63). Contudo, a maioria dos biomarcadores falha devido a uma falta de sensibilidade ao *stress* celular precoce e falta de especificidade, por não conseguirem diferenciar LRA de DRC, e porque podem estar presentes no processo fisiopatológico que causou a LRA, sem esta ser detetável; por outro lado, a variedade de fatores de *stress* a que os doentes cirúrgicos estão sujeitos também torna a descoberta de um biomarcador efetivo mais difícil (8,63).

O desempenho destes biomarcadores em diferentes propósitos, incluindo avaliação do risco, determinação dos mecanismos de lesão, diagnóstico, estadiamento e prognóstico, continua em progresso (56,57).

NGAL

O NGAL é uma proteína da família das lipocalinas e apresenta três formas distintas: monomérica, homodimérica e heterodimérica (56,64). O NGAL heterodimérico é específico dos neutrófilos; é também expresso a níveis baixos constantes em células de vários órgãos como: útero, próstata, glândulas salivares, pulmões, traqueia, estômago, colon e rim (56, 64). Apresenta um papel bacteriostático, anti-apoptótico e estimula a proliferação de células tubulares renais, apresentando-se como um potencial recurso na proteção renal durante a LRA (64). Apesar de estar presente em diferentes tecidos humanos, é uma das proteínas mais sobre-reguladas no rim após lesão isquémica, séptica ou tóxica em modelos animais e

humanos, sugerindo um papel como marcador precoce de lesão renal tubular estrutural (56,64).

Vários estudos identificaram NGAL como um potencial biomarcador (64,65). Uma meta-análise recente de Ho *et al.* investigou o uso de NGAL urinário como biomarcador para predição de LRA após cirurgia cardíaca em adultos, apresentando este um valor modesto de discriminação (66). A insuficiente capacidade para discriminar efeitos sistêmicos do envolvimento renal específico limita o uso clínico deste marcador (8,19).

L-FABP

A L-FABP é uma proteína produzida em vários órgãos incluindo o rim e o fígado. A sua função no rim parece ser a mesma que no fígado: o *uptake* celular de ácidos gordos (AG) do plasma e o processamento metabólico intracelular dos AGs, que livres são facilmente oxidados, levando ao *stress* oxidativo que pode induzir lesão celular (59). O L-FABP pode inibir a acumulação de AGs intracelulares, sendo um importante antioxidante durante o *stress* oxidativo; como pode ser filtrado pelos glomérulos e reabsorvido nas células tubulares proximais devido ao seu pequeno tamanho, o aumento dos seus valores na urina aquando da lesão celular tubular proximal pode ser associado à ocorrência de lesão celular (59).

Um estudo demonstrou um alto valor preditivo da L-FABP urinária relativamente a LRA em crianças submetidas a cirurgia cardíaca com BCP (64,67). Esta demonstra-se assim promissora como biomarcador precoce de LRA; no entanto, os seus valores parecem aumentar mais tarde do que o NGAL e a presença de albuminúria pode inibir competitivamente a sua absorção urinária, aumentando a sua excreção (56,67). A capacidade preditiva da L-FABP para LRA requer confirmação clínica em diferentes populações de doentes em estudos futuros (59).

KIM-1

KIM-1 é uma glicoproteína transmembranar que é expressa em níveis baixos nos rins normais, mas também noutros órgãos, e encontra-se sobre-regulada nas células tubulares proximais após lesão isquémica ou nefrotóxica (56,64).

Num estudo em doentes hospitalizados, a KIM-1 revelou ser muito precisa na distinção de doentes com LRA e o grupo controlo, e ainda na predição de consequências clínicas adversas (68); um estudo de caso revelou bons resultados quanto à utilização da KIM-1 para o diagnóstico de LRA em 12h após BCP (68). Num outro estudo sobre utilização do KIM-1 e NGAL como biomarcadores de LRA, também no contexto da cirurgia cardíaca, KIM-1 revelou ter uma precisão relativamente inferior ao estudo anteriormente referido, contudo superior ao NGAL; daí se concluiu que a sua utilização exclusiva não é suficiente, pelo que surge a necessidade de utilização de mais do que um biomarcador para se obter sensibilidade e especificidade altas na deteção da LRA (59).

IL-18

A IL-18 é uma citocina produzida por múltiplos tecidos, incluindo monócitos, macrófagos, células epiteliais tubulares proximais e células intercaladas dos ductos coletores, como um precursor inativo (56,59,64). Quando ativada apresenta um efeito pró-inflamatório; os seus níveis aumentam em vários processos inflamatórios, como sépsis, e múltiplos estudos referem a IL-18 como sendo quer um mediador, quer um biomarcador de LRA (64). Após alguns estudos, concluiu-se que a IL-18 é específica para LRA associada a isquemia, sendo que os seus níveis aumentam cerca de 6h após a lesão isquémica, 24 a 48h antes do diagnóstico de LRA, e atingem o seu pico cerca de 12h depois em valores até 25 vezes o seu valor normal (56,64).

De uma forma geral, apenas alguns estudos clínicos avaliaram o uso de IL-18 como biomarcador de LRA, sendo que estes apresentaram resultados razoáveis em doentes pediátricos com LRA após cirurgia cardíaca (64). Assim sendo, e tendo-se demonstrado tratar de um marcador de inflamação não específico do rim, com alguns resultados inconsistentes, a sua inclusão em painéis de biomarcadores urinários requer mais investigação (59).

Cistatina C

A CyC é uma molécula de baixo peso molecular, inibidora da protease da cisteína, produzida por todas as células nucleadas do organismo, libertada a uma taxa constante, filtrada pelos glomérulos, e depois completamente reabsorvida nos túbulos renais, demonstrando-se assim como um biomarcador de função, contrariamente aos marcadores referidos anteriormente que respondem a um estímulo de lesão, estando, deste modo, relacionados com *stress* tubular (59). Como não é normalmente encontrada na urina, a sua presença pode refletir lesão renal aguda precoce (69). Devido à taxa constante de produção, por não ser afetada pelos mesmos fatores que alteram os valores de creatinina sérica, a concentração de cistatina C plasmática é um melhor marcador que a creatinina sérica no cálculo da TFG (59). No entanto, a presença de albuminúria pode competitivamente inibir a reabsorção de cistatina C, aumentando a sua excreção urinária (56). É também importante reconhecer que a análise da cistatina C é afetada pela presença de DM, elevadas doses de corticoesteróides, hipertiroidismo, inflamação, hiperbilirrubinemia, fator reumatoide e hipertrigliceridemia (56).

Num estudo de Lagos-Arevalo *et al.*, concluiu-se que o valor de CyC obtido no primeiro dia de admissão à unidade de cuidados intensivos pediátrica, em crianças sem critérios de LRA, a concentração de CyC demonstra bom valor preditivo; contudo, não é um valor excelente, tal como se constatou com outros biomarcadores de LRA estudados (69).

Em estudos no contexto da cirurgia cardíaca, concluiu-se que CyC demonstrou ser um preditor independente de LRA, da necessidade de TSR, mortalidade hospitalar, e ainda da severidade e duração de LRA, demonstrando-se um biomarcador promissor; no entanto, o valor de CyC pareceu estar relacionado parcialmente mais com presença de DRC do que LRA; também não prediz LRA tão precocemente como NGAL, sendo que se sugere a combinação de ambos para este efeito (59).

TIMP-2 e IGFBP7

TIMP-2 e IGFBP7 são proteínas bloqueadoras do ciclo celular, expressas pelas células tubulares renais e libertadas na urina durante períodos de *stress* celular devido a exposição a toxinas, hipoxia, inflamação, entre outros. Deste modo, podem indicar risco de lesão antes de qualquer lesão renal permanente se instalar (61).

Em 2013, o estudo *Sapphire* surgiu como a primeira investigação a detetar e validar estes dois biomarcadores urinários, considerados de topo, para predição do risco de LRA, de entre 340 proteínas (63).

A combinação destes biomarcadores, [TIMP-2*IGFBP7] expressa em $(\text{ng/mL})^2/1000$, foi lançada como produto comercial com o nome de *NephroCheck* (Astute Medical, San Diego, CA, USA). No seguimento de um segundo grande ensaio observacional multicentro norte-americano (70), a *US Food and Drug Administration* aprovou o *NephroCheck* em Setembro de 2014 para auxiliar os nefrologistas e intensivistas na predição precoce de LRA no contexto clínico (71). Pelo menos 3 estudos multicentro (*Sapphire*, *Topaz* e *Opal*) incluindo mais de 1800 doentes heterogéneos validaram o uso de *NephroCheck*. Deste modo, uma quantidade significativa de dados apoia não só a validade do teste mas também a sua utilidade como ferramenta de predição de LRA (63,70,71). [TIMP-2*IGFBP7] demonstrou

ser um marcador de LRA significativamente superior a todos os previamente descritos, nomeadamente NGAL e KIM-1 (63).

No estudo *Sapphire* com *cut-offs* de >0.3 e >2 $(\text{ng/mL})^2/1000$, estes valores foram associados a risco progressivamente aumentado de LRA e eventos renais adversos *major* (morte, necessidade de TSR, ou disfunção renal persistente) (63). Doentes com valores de $[\text{TIMP-2*IGFBP7}] >0.3$ $(\text{ng/mL})^2/1000$ demonstraram ter 7 vezes maior risco de LRA comparativamente a doentes com menores valores (72). Doentes com níveis de *NepbroCheck* <0.3 $(\text{ng/mL})^2/1000$ raramente desenvolveram LRA nas 12h seguintes; Para o valor limite de 0.3, o teste apresenta um valor preditivo negativo de 96% (70,73) e sensibilidade de 89% (72). É importante realçar que o teste está desenhado para ser realizado em doentes com alto risco de LRA; o desempenho no grupo de baixo risco é subóptimo (63). A utilidade do *Nepbrocheck* “à cabeceira do doente” tem excelente potencial, pois é um teste simples com tempo de resposta rápido (aproximadamente 20 minutos), em que apenas 100 microlitros de urina são necessários, mas o desempenho do *NepbroCheck* depende também do treino de uma equipa multidisciplinar (63).

- **Scores preditores e abordagem perante o risco de LRA peri-operatória**

Vários scores preditores do risco de LRA peri-operatória foram obtidos e apresentados em inúmeros estudos, alguns dos quais abordarei de seguida.

Idealmente, um score deve ser obtido a partir de um cálculo fácil de parâmetros pré-operatórios rapidamente acessíveis (44,74).

A avaliação pré-operatória da função renal, associando a determinação da creatininémia, da TFG e albuminúria, é de elevada importância, no entanto frequentemente subestimada pelos clínicos (8). A proteinúria é dos sinais mais precoces de disfunção renal;

um estudo demonstrou que o valor de proteinúria está fortemente e independentemente associado a LRA pós-operatória em doentes com TFG preservada (75).

Thottakkara *et al.* investigaram uma abordagem para o desenvolvimento de um modelo pré-operatório preditor de LRA (tendo por base a definição de LRA da KDIGO), no qual registaram eletronicamente os dados de doentes submetidos a qualquer tipo de cirurgia *major*, incluindo certos dados que normalmente não são tidos em consideração como por exemplo o *status* socio-económico e a performance individual do cirurgião. Usaram 59 variáveis e obtiveram bons resultados em ensaios de validação, demonstrando a possibilidade de desenvolvimento de um score preditor de risco de LRA pós-operatória em formato eletrónico com essas 59 variáveis (76).

Kheterpal *et al.* investigaram 65,043 doentes submetidos a cirurgia não cardíaca entre 2003 e 2006. Identificaram 7 preditores independentes pré-operatórios: idade ≥ 59 anos, cirurgia de emergência, doença hepática, IMC ≥ 32 kg/m², cirurgia de alto risco, doença vascular periférica oclusiva, e DPOC com necessidade de terapêutica broncodilatadora. Com base nestes preditores, construíram um modelo de estratificação de risco com 4 classes de risco possíveis, consoante os doentes tinham respetivamente 0, 1, 2 ou mais do que 3 fatores de risco. Várias variáveis associadas ao contexto intra-operatório foram identificadas como preditores independentes de LRA: dose total de vasopressores administrada, uso de infusões de vasopressores e administração de diuréticos (20).

Dois anos após a publicação do estudo anteriormente referido, Kheterpal *et al.* desenvolveram um *General Surgery AKI Index* depois de avaliarem quase 76,000 doentes de cirurgia geral. Uma classe de risco foi atribuída a cada doente com base em 11 parâmetros pré-operatórios: idade ≥ 56 anos, sexo masculino, ICC ativa, presença de ascite, HTA, se se tratava de uma cirurgia de emergência, de cirurgia intraperitoneal, presença de insuficiência renal ligeira a moderada, terapêutica para DM (oral ou insulínica). Foi feita a categorização

dos doentes em 1 de 5 classes: Classe I – determinada por ter 0 a 2 fatores de risco; Classe II – 3 fatores de risco; Classe III – 4 fatores de risco; Classe IV – 5 fatores de risco; Classe V – mais do que 6 fatores de risco. A incidência de LRA foi crescente, quanto mais fatores de risco estiveram presentes, variando de 0.2% na classe I para 9.5% na classe V. O *General Surgery AKI Risk Index* demonstra uma capacidade preditiva excelente, com uma concordância (*c-statistic*) de 0.80. Este índice é fácil de calcular e pode ser prontamente incorporado na prática clínica, por se basear na história clínica e elementos laboratoriais (26).

Thakar *et al.* desenvolveram um score de predição do risco de LRA com base no estudo de 33,217 doentes submetidos a cirurgia cardíaca entre 1993 e 2002, no qual identificaram como preditores: sexo feminino, ICC, FEVE <35%, uso pré-operatório de bomba de balão intra-aórtico, doença pulmonar obstrutiva crónica, DM com necessidade de terapêutica insulínica, cirurgia cardíaca prévia, cirurgia de emergência, cirurgia valvular isolada, cirurgia valvular e CABG em simultâneo, outras cirurgias cardíacas, creatininemia pré-operatória entre 1.2-2.1 mg/dL e creatininemia pós-operatória ≥ 2.1 mg/dL. Este score varia entre 0 a 17 pontos, sendo atribuído ao doente um menor ou maior grau de risco (13).

Slankamenac *et al.* desenvolveram um score de predição de LRA pós-operatória para cirurgia de ressecção hepática, com menos de 10 variáveis, para facilmente ser aplicado na prática clínica; um completo com 9 variáveis: presença de doença cardiovascular, DRC, DM, valores da transaminase alanina aminotransferase (ALT), idade, valores de bilirrubina, sexo feminino; e um reduzido com apenas 4: doença cardiovascular, DRC, DM, ALT (77).

Bell *et al.* realizaram um estudo de coorte em 6,220 doentes submetidos a cirurgia ortopédica em dois hospitais, entre 2005 e 2011, que foi validado externamente em 4,395 doentes num terceiro hospital. Os principais preditores de LRA pós-operatória no modelo final foram: idade, sexo masculino, DM, o valor mais baixo de TFG, uso de IECAs ou ARAs,

número de fármacos prescritos e o ASA-PS (*American Society of Anesthesiologists- physical status*) (78).

No contexto da cirurgia cardíaca eletiva, foi realizado um estudo em que foi utilizado o *Northern England Cardiovascular Disease Study Group* (NNECDSG) como modelo de referência; foi criado um novo modelo preditor de risco considerando variáveis clínicas simples (CLIN-RISK), e foram comparados ambos os modelos; o ponto fulcral deste estudo consistiu na investigação do uso dos valores pré-operatórios da hormona de *stress* adrenal *Endogenous Ouabain* (EO) como ferramenta para predição de LRA pós-operatória. O modelo CLIN-RISK tem como variáveis pré-operatórias: o género, a idade, a fração de ejeção ventricular esquerda, a HTA, a DM, a função renal, a cirurgia cardíaca prévia, o tipo de cirurgia (simples ou combinada) e os valores de EO. Os resultados deste estudo demonstraram que o modelo CLIN-RISK, relativamente ao modelo NNECDSG, fornece uma predição melhorada do risco relativo de LRA após cirurgia cardíaca; ambos os modelos revelaram aumento do valor de predição ao incluir os valores plasmáticos de EO, sendo que quanto maior foi o seu valor, maior o risco relativo de LRA. Neste estudo, concluiu-se que EO pode ser um marcador de lesão renal subclínica e este aspeto da lesão microvascular não é representado em mais nenhum score de risco existente; é então referido que, em estudos futuros, se deve investigar o valor da integração do EO noutros scores de risco e no contexto de outros tipos de cirurgia, para além da cirurgia cardíaca (74).

Tendo também a cirurgia cardíaca como exemplo, John A. H Kellum *et al.* propuseram um conjunto de atitudes baseadas na avaliação pré-teste do risco e resultados do teste dos biomarcadores [TIMP-2*IGFBP7] (62), representado na Tabela 4. A classificação do risco em baixo, moderado ou alto é baseada na combinação de: predisposição clínica subjacente (susceptibilidade) que inclui a maioria das mesmas variáveis que determinam predição do risco de mortalidade pela STS (*Society of Thoracic Surgery*); evidência clínica de

LRA (oligúria ou aumento abrupto da creatinina sérica); suspeita clínica de LRA, baseada nas exposições do doente; valores dos biomarcadores urinários [TIMP-2*IGFBP7] (62).

O *NephroCheck* surgiu então como um método excelente de predição e detecção precoce de LRA, pelo que Ronco C. *et al.* também propuseram um protocolo de predição de LRA, no qual os doentes são divididos em categorias de baixo, alto e muito alto risco de LRA, tendo por base o valor de [TIMP-2*IGFBP7] (79). Neste protocolo, o nefrologista e/ou o intensivista recebem um alerta eletrónico com o resultado. Quando o *NephroCheck* é inferior ou igual a $0.3 \text{ (ng/mL)}^2/1000$, o doente é considerado de baixo risco e apenas requer monitorização e medidas de prevenção conservadoras da LRA. Um valor superior a 0.3 deve despoletar uma consulta precoce de Nefrologia (73). O nefrologista revê as susceptibilidades individuais e exposições responsáveis, a necessidade de fluidoterapia, o valor da diurese ou a necessidade de TSR. Se o valor estiver entre 0.3 e 2, deve ser realizada uma monitorização rigorosa, a evicção de agentes nefrotóxicos e optimização do estado hemodinâmico. Quando o valor é superior a 2, é mandatário descontinuar nefrotoxinas e manter optimização do estado hemodinâmico, sem, contudo, levar a sobrecarga hídrica. Estes passos devem ser completos nas primeiras 12h após identificação dos doentes de alto risco pelo *NephroCheck* (79).

Bihorac *et al.*, sugeriram um conjunto de atitudes a ter nos doentes que serão submetidos a cirurgia, a começar no período pré-operatório, com avaliação da função renal e da extensão de doença renal prévia, se existente. Esta avaliação deve averiguar a presença de fatores de risco para DRC, diagnóstico e estadiamento de DRC conhecida, e número de episódios de LRA prévios, se estes ocorreram. Quanto ao período pós-operatório, os autores desenvolveram um algoritmo para quantificar o risco de LRA nos doentes admitidos à unidade de cuidados intensivos (UCI) da sua instituição (cuja pontuação vai desde 0-16). Apenas os doentes com alto score (≥ 3) são, de seguida, avaliados em termos de biomarcadores urinários [TIMP-2*IGFBP7]; na experiência dos autores, aproximadamente

40% das novas admissões à UCI cirúrgica têm um score de risco clínico elevado. Apenas os doentes com ambos score de risco clínico e valores elevados no teste de biomarcadores urinários são considerados como estando em alto risco para LRA e são sujeitos ao grupo de testes diagnósticos sugeridos pelos autores e medidas preventivas durante as 48h seguintes na tentativa de prevenir ou melhorar a lesão renal (Figura 2). Este conjunto de ações (avaliação da lesão renal, prevenção e reavaliação) é focado na identificação da causa de LRA, iniciação de terapias preventivas e reavaliação diária da resposta renal às terapias iniciadas. Todos os passos deste processo, desde a estratificação clínica e avaliação da presença de lesão renal ao início do tratamento, devem ocorrer nas primeiras 12h a 24h da admissão à UCI. Este processo envolve ferramentas clínicas, imagiológicas e laboratoriais e requer um esforço coordenado entre equipas da UCI e de nefrologia (8,80).

A KDIGO conclui, igualmente, que o reconhecimento e medidas de prevenção nos doentes em risco de LRA, ou com já possível LRA instalada mas sem manifestações clínicas, é provável que culmine em melhores resultados para os doentes do que tratar apenas a LRA já estabelecida e com manifestações clínicas. Deste modo, o grupo de trabalho apresenta um modelo de abordagem relativamente à LRA, consoante o estadiamento da mesma, incluindo medidas relativamente aos doentes de alto risco de LRA, sendo que para estes defende as seguintes atitudes preventivas: descontinuar todos os agentes nefrotóxicos quando possível; assegurar o correto *status* de volume e pressão de perfusão; considerar a monitorização hemodinâmica; monitorizar a creatinina sérica e débito urinário; evitar hiperglicemia; considerar alternativas a procedimentos com radiocontraste (30).

Medidas de prevenção da LRA peri-operatória

Inúmeros fatores de risco de LRA são preveníveis. A avaliação pré-operatória da função renal e dos fatores de risco para o desenvolvimento de LRA peri-operatória é um dos recursos mais valiosos para aplicação de medidas de prevenção da LRA, contudo subvalorizado e subutilizado pelos clínicos (8,81). Esta atitude demonstra-se importante não só para avaliar o risco de LRA, mas também para quantificar o risco de morbidade e mortalidade pós-operatórias (8).

Como já referido anteriormente, algumas possíveis medidas de prevenção de LRA peri-operatória incluem monitorização e optimização do estado hemodinâmico do doente, com manutenção cuidadosa de fluidoterapia e controlo da tensão arterial, evicção de substâncias nefrotóxicas, monitorização e ajuste das doses de fármacos com atuação a nível renal, de acordo com a TFG (8,30,36,37). De seguida abordarei cada uma das possíveis medidas de modo mais pormenorizado.

- **Monitorização hemodinâmica e fluidoterapia**

A manutenção de uma perfusão renal normal é talvez a medida profilática mais importante, com 80% dos doentes que experienciam LRA pós-operatória a terem sofrido um episódio de instabilidade hemodinâmica no período peri-operatório (36). Esta medida é especialmente útil nos casos de má perfusão microcirculatória, mas também como medida preventiva para LRA de causa nefrotóxica (como por exemplo, na LRA induzida por contraste iodado, aminoglicosídeos, rabdomiólise, entre outras) (38).

O controlo da tensão arterial é fundamental no contexto de LRA peri-operatória. Nos doentes previamente hipertensos, uma hipotensão relativa pode provocar lesão renal; neste contexto, manter uma TAM a rondar entre 20% do valor de base deve ser suficiente para manter a perfusão renal (9,35,36).

A fluidoterapia neste período é vital para controle da volêmia e da tensão arterial, apesar de que esta abordagem deve ser cautelosa uma vez que existem, com igual importância, complicações pós-operatórias associadas ao excesso de administração de fluidos, incluindo problemas de cicatrização e aumento da duração da ventilação mecânica (9,38,82). Existe evidência crescente que um balanço de fluidos positivo nos doentes cirúrgicos está associado a hipertensão intra-abdominal que, por sua vez, tem um efeito negativo na função renal (38).

As recomendações da KDIGO relativamente à LRA sugerem que os cristaloides isotônicos sejam preferíveis, em vez dos coloides sintéticos ou não sintéticos, para expansão volêmica nos doentes sob risco de LRA ou com LRA instalada, na ausência de choque hemorrágico (30). A utilização de fluidos com soluções corretamente balanceadas reduziu a frequência de hiperclorémia e acidose metabólica e foi associada a significativa redução na incidência de LRA e necessidade de TSR (38).

Muitos doentes cirúrgicos de alto risco (submetidos quer a cirurgia eletiva quer a cirurgia de emergência) são admitidos na UCI no período pós-operatório, frequentemente com muitas co-morbidades, e a fluidoterapia alvo-dirigida neste período de tempo foi associada a menores complicações (incluindo LRA) e diminuição da mortalidade (9).

Em 2009, uma meta-análise de Brienza *et al.* demonstrou que a incidência de LRA é diminuída, de forma significativa, pela otimização hemodinâmica, quando realizada no período pré-, intra- ou pós-operatório (9).

- **Terapêutica vasopressora**

Assim que o volume intravascular tenha sido restaurado com fluidoterapia, se o doente em risco de LRA continuar com choque vasomotor ou hipotensão arterial, a administração de fármacos vasoconstritores está recomendada (21,30). No entanto, não é conhecido qual agente

vasopressor é mais efetivo na prevenção da LRA; a maioria dos estudos focou-se na norepinefrina, dopamina, ou vasopressina (30). Um estudo randomizado controlado que compara a dopamina com a norepinefrina como agente vasopressor inicial em doentes com choque, não demonstrou diferenças significativas entre si quanto ao impacto na função renal ou mortalidade; contudo, houve maior número de eventos arrítmicos nos doentes tratados com dopamina do que nos tratados com epinefrina (30). A vasopressina está a ganhar relevo no tratamento do choque refratário à norepinefrina; tal como a norepinefrina, aumenta a pressão sanguínea e diurese, mas não foi provado que aumentasse a sobrevida ou reduzisse a necessidade de TSR (30).

Joannidis *et al.* recomendam o atingimento de uma PAm entre 65-70 mmHg, sendo que nos doentes com HTA recomendam um objetivo de PAm entre 80-85 mmHg. Na escolha do fármaco, recomendam a administração de norepinefrina, juntamente com a correção da volémia, como vasopressor de primeira linha e sugerem a vasopressina nos doentes em choque vasoplégico após cirurgia cardíaca (83).

Segundo Tomasse *et al.*, o objetivo de manter uma TAm acima de 60-65 mmHg com a administração destes agentes é razoável; contudo, o doente com doença renovascular ou hipertensão arterial de longa duração pode requerer pressões arteriais médias mais altas para manter a perfusão renal (21,36).

- **Evicção de agentes nefrotóxicos**

Um grande número de fármacos frequentemente usados no período peri-operatório tem efeitos potencialmente prejudiciais na função renal (9,21).

Os IECAs/ARAs e AINEs estão entre os fármacos mais conhecidos por afetar a auto-regulação sanguínea renal (9). Os AINEs podem também causar nefrite intersticial e a sua associação com o desenvolvimento de LRA levou a recomendações de que estes devem ser

evitados em todos os doentes com hipovolémia e sépsis independentemente da função renal, sendo que nos doentes em que esse tratamento não possa ser suspenso, devem ser usadas as doses mínimas possíveis (84).

Os antibióticos podem levar a LRA por lesão renal direta, como por exemplo o caso dos aminoglicosídeos, ou dar origem a uma nefrite intersticial aguda, como por exemplo, as penicilinas, quinolonas e cefalosporinas (36). Mostra-se assim fundamental a monitorização das doses administradas destes fármacos, ou se possível recorrer a alternativas adequadas à situação clínica (9,36).

- **Intervenções farmacológicas**

Até recentemente não existiam fármacos que tivessem demonstrado, de forma consistente, benefício, apesar de existirem agora algumas descobertas a surgir, principalmente no contexto da cirurgia cardíaca (21,30,34,83).

A dexmedetomidina é um agonista dos recetores α_2 com propriedades de sedação, analgesia, inibição do fluxo simpático central, estabilização hemodinâmica, anti-inflamação e diurese; é altamente seletivo e de curta duração de ação (34). Foi sugerido que os recetores adrenérgicos α_2 existem em grande quantidade na vasculatura peri-tubular renal e túbulos proximais e distais (34). A cirurgia cardíaca ativa respostas endócrinas que estimulam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o sistema nervoso simpático, com consequente libertação de epinefrina e norepinefrina, contribuindo para uma hemodinâmica instável que é prejudicial para a função renal. Foi relatado que após BCP há um pico de concentração plasmática de epinefrina e norepinefrina, que pode ser prejudicial para os doentes (34). No estudo de Fuhai *et al.*, no contexto de cirurgia cardíaca, foi demonstrado que a infusão de dexmedetomidina após BCP está associada a diminuição significativa na incidência de LRA ligeira em doentes com função renal pré-operatória normal e doença renal crónica ligeira, diminuição

significativa da mortalidade intra-hospitalar e nos 30 dias após alta, e ainda diminuição da incidência de complicações pós-operatórias no geral (34).

O *fenoldopam* é um agonista dos recetores da dopamina tipo 1 que tem tido resultados mistos quando usado na abordagem à LRA (9,35,85). Numa revisão sistemática e meta-análise de Gillies *et al.*, concluiu-se que a administração de *fenoldopam* nos doentes cirúrgicos estava associada a redução da LRA, mas não demonstrou impacto na necessidade de TSR e mortalidade; no entanto, a definição de LRA não uniforme utilizada nos vários estudos incluídos na análise leva a que estes resultados devam ser interpretados com cautela (85). Num estudo mais recente, contudo, concluiu-se que o *fenoldopam* não previne a deterioração da LRA após cirurgia cardíaca e não está associado a menor necessidade de TSR (21). Joannidis *et al.* recomendam contra a sua utilização para proteção renal nos doentes críticos ou submetidos a cirurgia cardiovascular com risco de LRA (83).

A dopamina, os diuréticos (nomeadamente, furosemida e manitol), o peptídeo natriurético atrial (ANP), o nesiritide (peptídeo natriurético recombinante humano β), a teofilina e a n-acetilcisteína foram algumas das substâncias estudadas que, ou não mostraram benefício, ou requerem mais investigação (9,21,83). Também o uso da aspirina não é recomendado, segundo um estudo no contexto de cirurgia não cardíaca, pelo balanço negativo entre os benefícios e os riscos associados (86).

Vários estudos retrospectivos que exploraram a associação entre a toma pré-operatória de estatinas e a ocorrência de LRA pós-operatória demonstraram resultados controversos (8,87). Contudo, num estudo retrospectivo de 98,939 doentes submetidos a cirurgia *major*, o uso pré-operatorio de estatinas foi associado a aproximadamente 20% de redução na incidência de LRA (88); estudos em modelos animais fornecem uma base biológica possível como justificação, especificamente no contexto da lesão renal por mecanismo de isquemia-reperfusão: a ação das estatinas na prevenção da infiltração de monócitos e macrófagos,

diminuição da expressão intracelular da molécula de adesão 1, colagénio tipo IV, fibronectina, factor nuclear kappa-B, entre outras, e mitigação das alterações associadas a necrose tubular renal. Uma das limitações do estudo consistiu no facto de não ter sido possível determinar o tipo específico de LRA pós-operatória, não conseguindo assim justificar resultados quanto à incidência de LRA, quando a etiologia da mesma é uma nefrite intersticial aguda ou uma uropatia obstrutiva, por exemplo, e não uma NTA (88).

- **Controlo do hematócrito e hemoglobínemia na cirurgia cardíaca**

No contexto da cirurgia cardíaca, o papel da hemodiluição e da transfusão foi também estudado. Existe associação conhecida entre LRA e transfusão de eritrócitos na cirurgia cardíaca (12,89,90). Mais recentemente, um estudo sugeriu também que o grau de anemia pré-operatória está associado a maior incidência de LRA (91). No entanto, foi demonstrado que a administração de eritropoetina em doentes com alto risco de LRA após cirurgia valvular cardíaca, não ofereceu maior proteção renal nesses doentes (92).

A hemodiluição é induzida no contexto de cirurgia com BCP, mas ao associar-se a aumento significativo da incidência de LRA, as recomendações da *Society of Thoracic Surgeons* e *Society of Cardiovascular Anesthesiologists* sublinham a importância de limitar a hemodiluição, recomendando a manutenção de um hematócrito superior a 21% e hemoglobínemia superior a 7 g/dL (9,89,93). Tomasso *et al.* recomendam a evicção de um valor de hematócrito inferior a 24% (21).

- **Pré-condicionamento isquémico remoto na cirurgia cardíaca e vascular**

O pré-condicionamento isquémico remoto consiste em provocar ciclos de isquemia não-fatal transitória num tecido para intensificar a tolerância a uma isquemia prolongada subsequente fatal em órgão distantes (94,95).

Uma meta-análise demonstrou que o pré-condicionamento remoto pode reduzir a ocorrência pós-operatória de LRA na cirurgia cardíaca e vascular. No entanto, considerando a alta heterogeneidade dos 26 ensaios analisados, não se pôde concluir acerca do valor deste procedimento. Uma amostra populacional maior e a utilização de uma definição de LRA uniforme são necessários para uma conclusão mais definitiva (94).

- **Prevenção da nefropatia induzida por contraste**

No contexto da cirurgia cardíaca e vascular, é frequente a realização de cateterismos com contraste iodado previamente à cirurgia; deste modo, torna-se pertinente referir neste trabalho formas de prevenção de LRA pós-operatória que pode ocorrer associada à realização prévia deste procedimento. As recomendações da KDIGO vão no sentido de realizar, previamente à cirurgia, a avaliação do risco de nefropatia induzida por contraste, particularmente, a existência prévia de défice na função renal em todos os doentes considerados para este procedimento. A KDIGO recomenda também que se considerem métodos de imagem alternativos nos doentes em risco; o uso da menor dose possível do meio de contraste nos doentes em risco; a utilização de meios de contraste iodados iso-osmolares ou hipo-osmolares, em detrimento dos hiper-osmolares; a expansão volémica intravenosa com soluções de cloreto de sódio isotónicas ou de bicarbonato de sódio; e por fim, como recomendação de classe inferior, está a recomendação do uso de n-acetilcisteína e a administração de cristaloides isotónicos em doentes em risco aumentado de nefropatia por contraste (30).

- **Prevenção ou tratamento da hipertensão intra-abdominal**

A HIA, como já referido anteriormente, é uma causa possível de LRA no contexto cirúrgico. Várias condições podem estar associadas a pressões intra-abdominais elevadas,

como, por exemplo, acumulação de sangue a nível abdominal ou presença de ascite (35). Outra causa possível é o balanço de fluidos positivo (9), cuja prevenção passa pela administração de fluidoterapia orientada por parâmetros de perfusão microcirculatória e evicção de estratégias liberais de fluidoterapia (38). A pressão abdominal pode ser medida através da introdução de um cateter vesical e, uma vez identificada a HIA, deve-se proceder à diminuição da pressão intra-abdominal, através de paracentese terapêutica ou laparotomia exploradora (35).

- **Hemodiálise profilática**

A realização profilática de TSR tem como *rationale* a restauração da homeostase e a manutenção da função renal residual, o mais precocemente possível, em diferentes situações, como por exemplo, uma sobrecarga de fluidos, resposta pró- e anti-inflamatória intensa e nefropatia induzida por contraste (21). No entanto, não existe evidência suficiente que apoie o uso, na prática clínica, de diálise profilaticamente em doentes com alto risco de LRA que vão ser submetidos a cirurgia *major* (9).

Um estudo de James *et al.*, que envolveu uma reunião com partes interessadas de várias áreas da saúde, cujo objetivo foi a compreensão das barreiras e facilitadores à implementação bem-sucedida de recomendações para identificação de doentes em risco e prevenção de LRA após cirurgia major na prática clínica, obteve conclusões interessantes. Foi unânime que os doentes submetidos a cirurgia são uma população alvo em risco de LRA, especialmente se submetidos a cirurgias de alto risco, como sejam cirurgia cardíaca, abdominal e vascular e que estes, muitas vezes, não têm os devidos cuidados de saúde no que toca a este aspeto. Como conclusão da reunião, os seguintes elementos específicos foram propostos para implementação futura e avaliação: 1) identificação de doentes que vão ser submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos, urgentes, ou de emergência que acarretem

risco elevado de LRA; 2) implementação de protocolos para padronizar a monitorização diária de creatinina sérica, débito urinário, balanço de fluidos, e medição de sinais vitais em doentes de alto risco; 3) criação de sistemas automatizados de alerta imediato aos especialistas após reconhecimento do início de LRA; 4) aplicação de medidas de prevenção de LRA como o uso de cristaloides por via intravenosa e evicção de medicação frequentemente usadas no período pós-operatório que prejudicam a função renal; 5) implementação de um sistema organizado de apoio entre especialidades e indicações para consulta de nefrologia; 6) criação de um programa educacional para os prestadores de cuidados acompanhando a implementação destas intervenções (81).

Discussão e Conclusão

A LRA no contexto peri-operatório surge como uma realidade frequente, no entanto, subvalorizada pelos clínicos, nomeadamente em termos da sua predição e prevenção.

Com esta revisão da literatura, constatei que existem inúmeros estudos sobre a criação de scores de predição e prevenção da LRA no geral e no contexto específico da cirurgia. Estes têm por base as várias etiologias possíveis e os fatores de risco suscetíveis de propiciar a LRA.

Em primeiro lugar, torna-se extremamente relevante uniformizar os critérios de definição da LRA, de modo a que os resultados dos vários estudos sejam passíveis de comparação entre si. Neste âmbito, surge também a necessidade de utilizar critérios mais fidedignos, uma vez que os valores de creatinina sérica e do débito urinário não estão obrigatoriamente relacionados com a presença de LRA; assim sendo, é importante promover um estudo mais aprofundado sobre a inclusão dos valores de biomarcadores de lesão celular renal na definição da LRA.

A etiologia mais frequente da LRA no contexto pós-operatório diz respeito a causas pré-renais: a hipovolémia e hipotensão; as causas renais mais frequentemente presentes são a necrose tubular aguda isquémica e por nefrotoxicidade. A LRA pode também ocorrer devido a causas pós-renais. Daqui se retira a importância de medidas de prevenção direcionadas para estas possíveis causas.

Nos estudos realizados, os fatores de risco conhecidos que mais predis põem à LRA peri-operatória são: idade superior a 56 ou 65 anos (consoante o estudo), doença renal pré-existente, hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM), insuficiência cardíaca (IC), presença de doença vascular periférica, doença cerebrovascular, toma de substâncias nefrotóxicas ou que alterem a autorregulação do fluxo sanguíneo renal, e também um IMC elevado, entre outros.

Perante os múltiplos estudos existentes sobre scores de predição de LRA peri-operatória, parece-me exequível a criação de modelos e recomendações uniformizados, para predição do risco de LRA peri-operatória sendo que, consoante o tipo de cirurgia, se deve individualizar a atitude, tendo em conta a etiologia e os fatores de risco mais associados a esse procedimento e as possíveis medidas de prevenção.

O modelo sugerido por Bihorac *et al.* parece cumprir os requisitos de exequibilidade e acessibilidade que um protocolo de atuação nesta área exige. Este protocolo engloba um conjunto de medidas a ter previamente e após cirurgia. Previamente, realizando investigação sobre a função renal do doente; posteriormente à cirurgia, atribui-se um *score* de risco clínico de LRA, em que apenas os doentes com alto *score* (≥ 3) são, de seguida, avaliados quanto aos valores [TIMP-2*IGFBP7]. Consoante o resultado do teste, são tomadas medidas adequadas à situação. A experiência preliminar dos autores com a implementação do protocolo foi excelente. Uma limitação à implementação foi o custo elevado do teste [TIMP-2*IGFBP7], que os autores ultrapassaram ao limitar o uso deste teste aos doentes com *score* de risco clínico alto. Mais estudos são requeridos para concluir acerca do impacto na prevalência e consequências da LRA peri-operatória, com a aplicação clínica deste protocolo (8).

Perante a existência de um risco de LRA peri-operatória, urge a necessidade de serem aplicadas medidas de prevenção nestes doentes. As medidas mais estudadas, e que se traduzem em resultados favoráveis na prevenção ou mitigação de LRA peri-operatória, parecem ser a monitorização hemodinâmica; a administração de fluidoterapia de forma equilibrada com preferência por colóides isotónicos; administração de agentes vasopressores, nomeadamente norepinefrina, associadamente a fluidoterapia no caso de um doente com choque vasomotor; evicção ou controlo de doses de agentes nefrotóxicos ou fármacos que alterem a autorregulação do fluxo sanguíneo renal. Outras medidas, como administração de *fenoldopam* ou toma de estatinas previamente à cirurgia, ou administração de

dexmedetomidina no contexto da cirurgia cardíaca, parecem ter resultados favoráveis em vários estudos, mas requerem mais investigação, nomeadamente em diferentes contextos cirúrgicos.

Sendo a LRA peri-operatória um problema frequente, com inúmeras consequências negativas para o doente e para o próprio hospital, nomeadamente em termos económicos, e frequentemente subvalorizada, urge a necessidade de alertar a comunidade médica e cirúrgica para tal. A criação de um score de predição uniformizado com aplicação na prática clínica e a toma de medidas de prevenção adequadas perante o risco surgem como uma excelente solução para este problema, sendo que já existem inúmeras sugestões e recomendações que podem contribuir para essa tarefa.

Estudos futuros devem incidir no impacto da implementação destes scores e medidas na incidência de LRA em diferentes contextos cirúrgicos.

Agradecimentos

Um sincero e especial agradecimento ao meu orientador, Professor Doutor Rui Manuel Baptista Alves, e ao meu co-orientador, Dr. Fernando José Gordinho Maio Macário, pela sua enorme atenção, apoio e disponibilidade durante a realização deste trabalho.

Aos meus pais, um enorme agradecimento por todo o esforço, paciência e apoio incondicionais ao longo da minha vida, especialmente durante o meu percurso académico.

Ao meu irmão e aos meus amigos, um obrigada por toda a motivação e companheirismo ao longo destes anos.

Referências Bibliográficas

1. Bihorac A, Brennan M, Ozrazgat-Baslanti T, Bozorgmehri S, Efron PA, Moore FA, et al. National surgical quality improvement program underestimates the risk associated with mild and moderate postoperative acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2013;41(11):2570-83.
2. van Kuijk JP, Flu WJ, Chonchol M, Hoeks SE, Winkel TA, Verhagen HJ, et al. Temporary perioperative decline of renal function is an independent predictor for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1198-204.
3. Bihorac A, Delano MJ, Schold JD, Lopez MC, Nathens AB, Maier RV, et al. Incidence, clinical predictors, genomics, and outcome of acute kidney injury among trauma patients. *Ann Surg*. 2010;252(1):158-65.
4. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009;119(18):2444-53.
5. Vaught AJ, Ozrazgat-Baslanti T, Javed A, Morgan L, Hobson CE, Bihorac A. Acute kidney injury in major gynaecological surgery: an observational study. *Bjog*. 2015;122(10):1340-8.
6. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Ann Surg*. 2015;261(6):1207-14.
7. Xu JR, Zhu JM, Jiang J, Ding XQ, Fang Y, Shen B, et al. Risk Factors for Long-Term Mortality and Progressive Chronic Kidney Disease Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e2025.
8. Hobson C, Ruchi R, Bihorac A. Perioperative Acute Kidney Injury: Risk Factors and Predictive Strategies. *Crit Care Clin*. 2017;33(2):379-96.
9. Calvert S, Shaw A. Perioperative acute kidney injury. *Perioper Med (Lond)*. 2012;1:6.
10. Thakar CV. Perioperative acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(1):67-75.
11. Thakar CV, Kharat V, Blanck S, Leonard AC. Acute kidney injury after gastric bypass surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):426-30.
12. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009;119(4):495-502.
13. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):162-8.
14. Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care*. 2009;13(3):R79.
15. Bihorac A. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Circulation*. 2009;249(5):851-8.
16. Bihorac A. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient: Recognition and Attribution. *Nephron*. 2015;131(2):118-22.
17. Romagnoli S, Ricci Z. Postoperative acute kidney injury. *Minerva Anestesiol*. 2015;81(6):684-96.

18. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(2):584-91.
19. Koyner JL, Parikh CR. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(6):1034-42.
20. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology.* 2007;107(6):892-902.
21. Di Tomasso N, Monaco F, Landoni G. Renal protection in cardiovascular surgery. *F1000Res.* 2016;5.
22. McIlroy DR, Shaw AD, Myles PS. Standardized Renal Endpoints for Perioperative Clinical Trials: The Standardized Endpoints in Perioperative Medicine Initiative. *Nephron.* 2017.
23. Hobson C, Singhania G, Bihorac A. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient. *Crit Care Clin.* 2015;31(4):705-23.
24. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama.* 2005;294(7):813-8.
25. 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):3365-70.
26. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology.* 2009;110(3):505-15.
27. 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):R204-12.
28. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 11. England2007. p. R31.
29. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1569-74.
30. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012. Disponível em: www.kdigo.org.
31. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):872-80.
32. van Beek SC, Legemate DA, Vahl A, Bouman CS, Vogt L, Wisselink W, et al. Acute kidney injury defined according to the 'Risk,' 'Injury,' 'Failure,' 'Loss,' and 'End-stage' (RIFLE) criteria after repair for a ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2014;60(5):1159-67, 67.e1.
33. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012;2(2):1303-53.

34. Ji F, Li Z, Young JN, Yeranossian A, Liu H. Post-bypass dexmedetomidine use and postoperative acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *PLoS One*. 2013;8(10):e77446.
35. Chenitz KB, Lane-Fall MB. Decreased urine output and acute kidney injury in the postanesthesia care unit. *Anesthesiol Clin*. 2012;30(3):513-26.
36. Venkataraman R, Kellum JA. Prevention of acute renal failure. *Chest*. 2007;131(1):300-8.
37. Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth*. 2015;115 Suppl 2:ii3-14.
38. Avila MO, Rocha PN, Zanetta DM, Yu L, Burdmann Ede A. Water balance, acute kidney injury and mortality of intensive care unit patients. *J Bras Nefrol*. 2014;36(3):379-88.
39. Kinsey GR, Okusa MD. Pathogenesis of acute kidney injury: foundation for clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(2):291-301.
40. Vermeulen Windsant IC, Snoeijs MG, Hanssen SJ, Altintas S, Heijmans JH, Koeppel TA, et al. Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery. *Kidney Int*. 2010;77(10):913-20.
41. Benedetto U, Angeloni E, Luciani R, Refice S, Stefanelli M, Comito C, et al. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting: does rhabdomyolysis play a role? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(2):464-70.
42. Schopka S, Diez C, Camboni D, Floerchinger B, Schmid C, Hilker M. Impact of cardiopulmonary bypass on acute kidney injury following coronary artery bypass grafting: a matched pair analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:20.
43. Thakar CV, Liangos O, Yared JP, Nelson DA, Hariachar S, Paganini EP. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: validation and re-definition of a risk-stratification algorithm. *Hemodial Int*. 2003;7(2):143-7.
44. Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit Care*. 2015;19:93.
45. Jamsa P, Jamsen E, Lyytikainen LP, Kalliovalkama J, Eskelinen A, Oksala N. Risk factors associated with acute kidney injury in a cohort of 20,575 arthroplasty patients. *Acta Orthop*. 2017;88(4):370-6.
46. Romano TG, Schmidtbauer I, Silva FM, Pompilio CE, D'Albuquerque LA, Macedo E. Role of MELD score and serum creatinine as prognostic tools for the development of acute kidney injury after liver transplantation. *PLoS One*. 2013;8(5):e64089.
47. Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, Huber M, Berg K, Gravenstein N, Tighe P, et al. Acute and Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Mortality After Major Surgery. *Ann Surg*. 2016;264(6):987-96.
48. Huber M, Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P. Cardiovascular-Specific Mortality and Kidney Disease in Patients Undergoing Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2016;64(2):534.
49. Korenkevych D, Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, Hobson CE, Pardalos P, Momcilovic P, et al. The Pattern of Longitudinal Change in Serum Creatinine and 90-Day Mortality After Major Surgery. *Ann Surg*. 2016;263(6):1219-27.
50. Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):891-8.

51. Giustiniano E, Meco M, Morengi E, Ruggieri N, Cosseta D, Cirri S, et al. May Renal Resistive Index be an early predictive tool of postoperative complications in major surgery? Preliminary results. *Biomed Res Int*. 2014;2014:917985.
52. Schnell D, Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. *Crit Ultrasound J*. 2015;7(1):24.
53. Schnell D, Reynaud M, Venot M, Le Maho AL, Dinic M, Baulieu M, et al. Resistive Index or color-Doppler semi-quantitative evaluation of renal perfusion by inexperienced physicians: results of a pilot study. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80(12):1273-81.
54. Schneider AG, Goodwin MD, Schelleman A, Bailey M, Johnson L, Bellomo R. Contrast-enhanced ultrasound to evaluate changes in renal cortical perfusion around cardiac surgery: a pilot study. *Crit Care*. 2013;17(4):R138.
55. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology*. 2010;112(4):1023-40.
56. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 29. England: (c) The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA. All rights reserved.; 2014. p. 1301-11.
57. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int*. 2014;85(3):513-21.
58. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(9):1008-16.
59. Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(6):425-40.
60. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):254-73.
61. Gocze I, Koch M, Renner P, Zeman F, Graf BM, Dahlke MH, et al. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120863.
62. Kellum JA, Chawla LS. Cell-cycle arrest and acute kidney injury: the light and the dark sides. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(1):16-22.
63. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(1):R25.
64. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(8):1074-89.
65. Mårtensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif*. 2014;37(4):304-10.
66. Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, et al. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(6):993-1005.

67. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2008;73(4):465-72.
68. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008;73(7):863-9.
69. Lagos-Arevalo P, Palijan A, Vertullo L, Devarajan P, Bennett MR, Sabbisetti V, et al. Cystatin C in acute kidney injury diagnosis: early biomarker or alternative to serum creatinine? *Pediatr Nephrol.* 2015;30(4):665-76.
70. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(8):932-9.
71. US Food and Drug Administration Data. Letter to Astute Medical. 2014. Disponible em: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/den130031.pdf
72. Hoste EA, McCullough PA, Kashani K, Chawla LS, Joannidis M, Shaw AD, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(11):2054-61.
73. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, et al. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):19-28.
74. Simonini M, Lanzani C, Bignami E, Casamassima N, Frati E, Meroni R, et al. A new clinical multivariable model that predicts postoperative acute kidney injury: impact of endogenous ouabain. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(9):1696-701.
75. Li SY, Chuang CL, Yang WC, Lin SJ. Proteinuria predicts postcardiotomy acute kidney injury in patients with preserved glomerular filtration rate. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(3):894-9.
76. Thottakkara P, Ozrazgat-Baslanti T, Hupf BB, Rashidi P, Pardalos P, Momcilovic P, et al. Application of Machine Learning Techniques to High-Dimensional Clinical Data to Forecast Postoperative Complications. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155705.
77. Slankamenac K, Breitenstein S, Held U, Beck-Schimmer B, Puhan MA, Clavien PA. Development and validation of a prediction score for postoperative acute renal failure following liver resection. *Ann Surg.* 2009;250(5):720-8.
78. Bell S, Dekker FW, Vadeloo T, Marwick C, Deshmukh H, Donnan PT, et al. Risk of postoperative acute kidney injury in patients undergoing orthopaedic surgery--development and validation of a risk score and effect of acute kidney injury on survival: observational cohort study. *Bmj.* 2015;351:h5639.
79. Ronco C, Rizo-Topete L, Serrano-Soto M, Kashani K. Pro: Prevention of acute kidney injury: time for teamwork and new biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(3):408-13.
80. Bihorac A. Guiding AKI Prevention Using Biomarkers. *Crit Connect.* 2015;14(2):1-11.
81. James MT, Dixon E, Roberts DJ, Barry R, Balint C, Bharwani A, et al. Improving prevention, early recognition and management of acute kidney injury after major surgery: results of a planning meeting with multidisciplinary stakeholders. *Can J Kidney Health Dis.* 2014;1:20.

82. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg.* 2009;96(4):331-41.
83. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 : Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):730-49.
84. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Disponível em: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-reminder-on-renal-failure-and-impairment>
85. Gillies MA, Kakar V, Parker RJ, Honore PM, Ostermann M. Fenoldopam to prevent acute kidney injury after major surgery-a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2015;19:449.
86. Garg AX, Kurz A, Sessler DI, Cuerden M, Robinson A, Mrkobra M, et al. Aspirin and clonidine in non-cardiac surgery: acute kidney injury substudy protocol of the Perioperative Ischaemic Evaluation (POISE) 2 randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004886.
87. Molnar AO, Coca SG, Devereaux PJ, Jain AK, Kitchlu A, Luo J, et al. Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(5):939-46.
88. Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT, Chang TI, Lii J, Garg AX, et al. Preoperative statin use and postoperative acute kidney injury. *Am J Med.* 2012;125(12):1195-204.e3.
89. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(2):391-400.
90. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation.* 2008;117(4):478-84.
91. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, et al. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. *Anesthesiology.* 2011;115(3):523-30.
92. Kim JH, Shim JK, Song JW, Song Y, Kim HB, Kwak YL. Effect of erythropoietin on the incidence of acute kidney injury following complex valvular heart surgery: a double blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Crit Care.* 2013;17(5):R254.
93. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(3):784-91; discussion 92.
94. Li B, Lang X, Cao L, Wang Y, Lu Y, Feng S, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on postoperative acute kidney injury among patients undergoing cardiac and vascular interventions: a meta-analysis. *J Nephrol.* 2017;30(1):19-33.
95. Jungwirth B. Remote Ischemic Preconditioning and Protection of the Kidney--A Novel Therapeutic Option. *Crit Care.* 2016;44(3):607-16.

Anexos

Tabela 1 - Definições de consenso para LRA: Classificações RIFLE, AKIN e KDIGO. (Adaptada de “Romagnoli S, Ricci Z. Postoperative acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol.* 2015”).

| Estadio | | | Critérios de sCr ou TFG | | | Critérios de DU | | |
|---------------------------------|------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| RIFLE | AKIN | KDIGO | RIFLE | AKIN | KDIGO | RIFLE | AKIN | KDIGO |
| <i>Risk</i> | 1 | 1 | Aumento da sCr ≥ 1.5 vezes o valor de base ou diminuição da TFG $>25\%$ | Aumento da sCr $\geq 1.5-1.9$ vezes o valor de base ou aumento ≥ 0.3 mg/dL | Aumento da sCr $\geq 1.5-1.9$ vezes o valor de base ou aumento ≥ 0.3 mg/dL | DU <0.5 mL/kg/h por ≥ 6 h | DU <0.5 mL/kg/h por ≥ 6 h | DU <0.5 mL/kg/h por $\geq 6-12$ h |
| <i>Injury</i> | 2 | 2 | Aumento da sCr ≥ 2 vezes o valor de base ou diminuição da TFG $>50\%$ | Aumento da sCr $\geq 2-2.9$ vezes o valor de base | Aumento da sCr $\geq 2-2.9$ vezes o valor de base | DU <0.5 mL/kg/h por ≥ 12 h | DU <0.5 mL/kg/h por ≥ 12 h | DU <0.5 mL/kg/h por ≥ 12 h |
| <i>Failure</i> | 3 | 3 | Aumento da sCr ≥ 3 vezes o valor de base ou diminuição da TFG $>75\%$ ou sCr ≥ 4 mg/dL com aumento agudo ≥ 0.5 mg/dL | Aumento da sCr 3 vezes o valor de base; ou aumento na sCr ≥ 4 mg/dL com aumento agudo ≥ 0.5 mg/dL; ou início da TSR. | Aumento da sCr 3 vezes o valor de base; ou aumento na sCr ≥ 4 mg/dL; ou início da TSR; ou em doentes com <18 anos de idade, diminuição na TFG até <35 mL/min/1.73m ² | DU <0.3 mL/kg/h por ≥ 24 h ou anúria por ≥ 12 h | DU <0.3 mL/kg/h por ≥ 24 h ou anúria por ≥ 12 h | DU <0.3 mL/kg/h por ≥ 24 h ou anúria por ≥ 12 h |
| <i>Loss</i> | | | LRA persistente = perda completa da função renal em >4 semanas | | | | | |
| <i>End Stage Kidney disease</i> | | | Doença renal terminal (>3 meses) | | | | | |

Tabela 2 - Possíveis causas de LRA peri-operatória. (Adaptada de “Chenitz KB, Lane-Fall MB. *Decreased urine output and acute kidney injury in the postanesthesia care unit. Anesthesiol Clin.* 2012” e “Calvert S, Shaw A. *Perioperative acute kidney injury. Perioper Med (Lond).* 2012”).

| Pré-renal | Doença renal intrínseca | Pós-renal |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|
| Hipovolémia (p.e. por hemorragia) | Necrose tubular aguda (NTA) | Causas obstrutivas (p.e. lesão uretérica) |
| Hipotensão (p.e por analgesia neuroaxial ou sedação; falência cardíaca) | Nefrite intersticial aguda (NIA) | |
| Autorregulação do fluxo renal comprometida: IECAs/ARAs/AINEs | Rabdomiólise Hemólise | |

Tabela 3 - Sumário dos fatores de risco de LRA pós-operatória mais frequentemente descritos. (Adaptada de “Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. *Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. Crit Care.* 2015”)

| Susceptibilidades | Exposições |
|-----------------------------------|------------------------------|
| Idade avançada | Depleção de volume |
| Doença renal crónica | <i>Bypass</i> cardiopulmonar |
| Hipertensão arterial | Nefrotoxinas |
| Diabetes <i>mellitus</i> | Ventilação mecânica |
| Insuficiência cardíaca congestiva | Vasopressores |

Tabela 4 - Modelo de avaliação do risco de LRA e atitude consoante o risco, em doentes após cirurgia cardíaca. (Adaptado de “Kellum JA, Chawla LS. Cell-cycle arrest and acute kidney injury: the light and the dark sides. *Nephrol Dial Transplant.* 2016”)

| Evidência clínica de LRA | Suspeita clínica | Predição mortalidade pela STS | [TIMP2*IGFBP7] | Avaliação do risco |
|--------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------|--------------------|
| Negativa | Baixa ou Moderada | Qualquer | ≤0.3 | BAIXO |
| Negativa | Baixa ou Moderada | <4% | >0.3 <2 | MODERADO |
| Qualquer | Qualquer | ≥4% | >0.3 <2 | ALTO |
| Positiva | Qualquer | Qualquer | Qualquer | ALTO |
| Qualquer | Alta | Qualquer | Qualquer | ALTO |
| Qualquer | Qualquer | Qualquer | ≥2 | ALTO |

| AÇÃO/ RISCO | BAIXO | MODERADO | ALTO |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monitorizar creatinina sérica | Cuidados de saúde <i>standard</i> (diários) | A cada 12h até diminuir | A cada 12h até diminuir |
| Monitorizar DU | Avaliado a cada 12h | Avaliado de forma rigorosa; manter cateter de Foley | Avaliado de forma rigorosa; manter cateter de Foley |
| Assegurar status de volume | Cuidados <i>standard</i> ; Furosemida, se necessário | Para oligúria, pode-se fazer fluidoterapia de forma equilibrada, se pressão venosa central (PVC) inferior a 8 mmHg; Manter furosemida, excepto se edema pulmonar | Pode-se fazer fluidoterapia equilibrada se pressão venosa central (PVC) inferior a 8 mmHg e evidência de hipovolemia (não apenas oligúria); manter furosemida |
| Evitar fármacos nefrotóxicos | Cuidados <i>standard</i> | Excluir AINEs ou IECAs/ARAs | Excluir AINEs ou IECAs/ARAs; Ajustar doses de narcóticos |
| Avaliação cardíaca | Cuidados <i>standard</i> | Monitorizar saturação venosa central de oxigénio (SVO2), se história de FEVE anormal | Monitorizar saturação venosa central de oxigénio (SVO2), ecocardiografia ou cateter da artéria pulmonar se FEVE menor que 55%; Inotrópicos para manter um índice cardíaco superior a 2.2 |
| Reavaliar biomarcadores | Não aplicável | 24h | 12h |

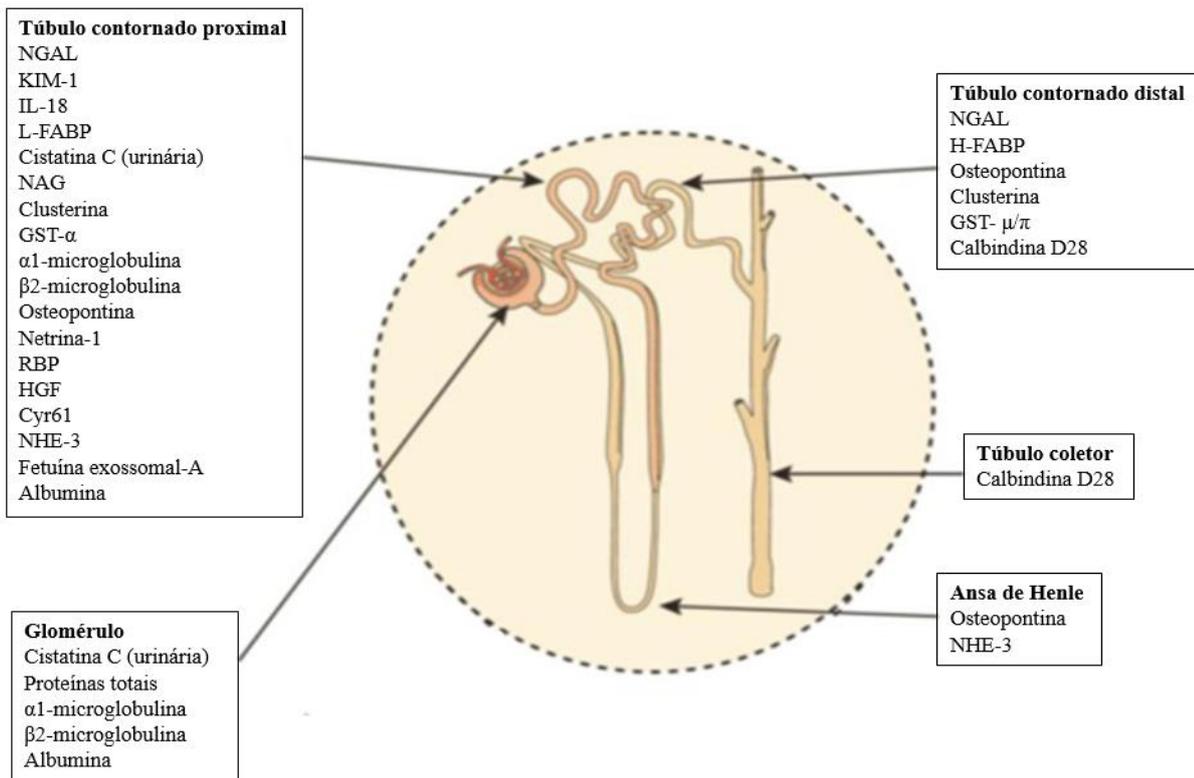


Figura 1 - Especificidade dos biomarcadores de LRA quanto ao local de origem.

(Adaptada de “Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Current use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* 2014”).

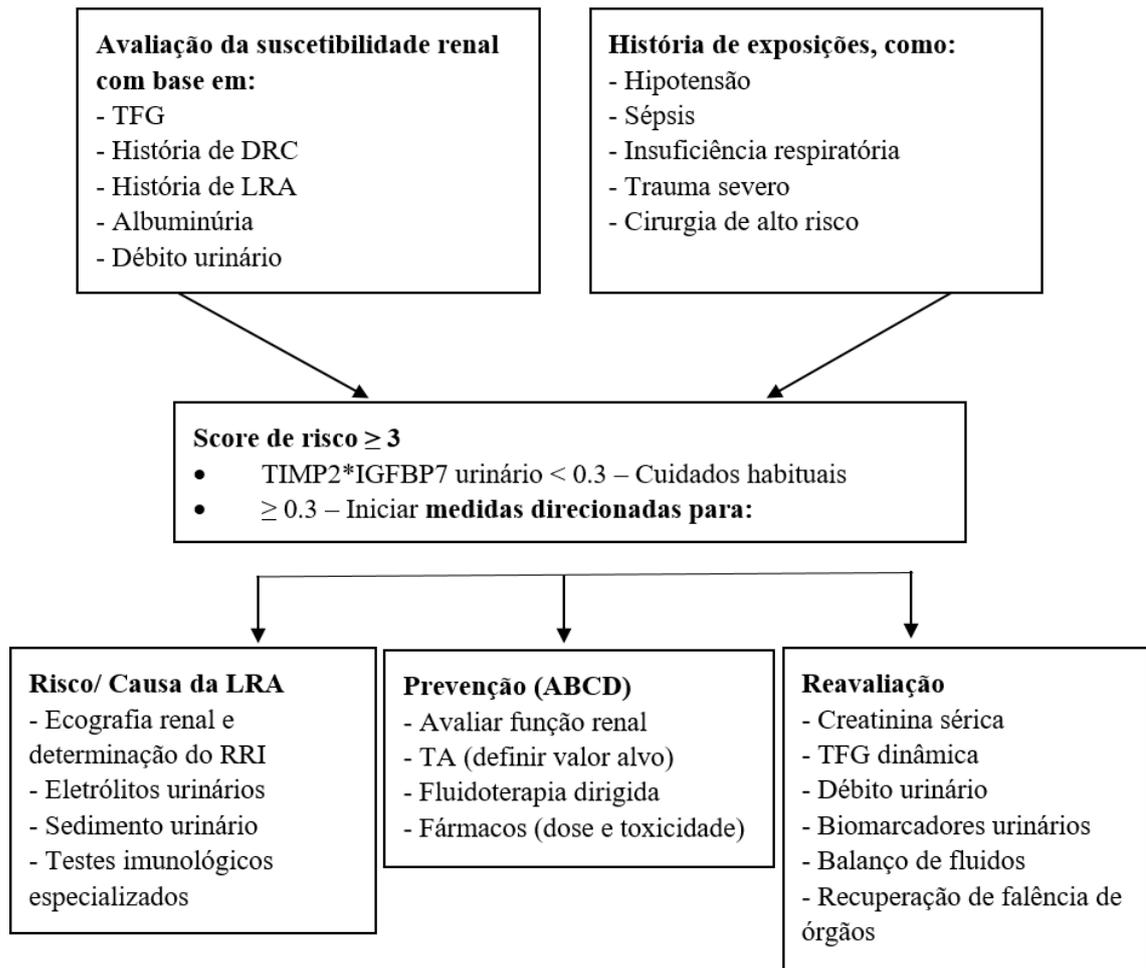


Figura 2 - Protocolo proposto por Bihorac A. para determinação do risco de LRA perioperatória e medidas adequadas ao contexto.

(Adaptada de “Hobson C, Ruchi R, Bihorac A. Perioperative Acute Kidney Injury: Risk Factors and Predictive Strategies. Crit Care Clin. 2017”).