CARDIOLOGIA
TEORIA E PRÁTICA
Edição 14

Capítulo 14

ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES RENAIS DA CIRURGIA CARDÍACA: REVISÃO DE LITERATURA

AMANDA JORGE DE SOUSA VASCONCELOS[1]
ISADORA DE SOUZA NOBRE[1]
LETÍCIA VIEIRA PAZ SAMPAIO[1]
MARIA LUIZA PAIVA DA SILVA[1]
SARA DE ARAGÃO MIRANDA[1]
TIAGO COSTA MAIA[1]
TIAGO LINS OLIVEIRA GONÇALVES[1]
GABRIEL ORIÁ MENEZES ARARIPE[1]
ANA CECÍLIA FIGUEIREDO PORTO[1]
MARLON LUCAS BAÇAL PIRES DOS SANTOS[1]
DIANA MONTEIRO GONÇALVES[1]
ISIS BATISTA HOLANDA[1]

1. Discente – Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR).

Palavras-chave:
Procedimentos cirúrgicos cardíacos; Insuficiência renal; Doenças renais.

10.59290/978-65-6029-116-4.14

INTRODUÇÃO

São realizadas por ano, em todo o mundo, cerca de 2 milhões de cirurgias cardíacas, sendo a insuficiência renal aguda (IRA) sua complicação mais comum, variando a incidência entre 5 a 42%, a depender da definição de IRA considerada e do tipo de cirurgia. O surgimento dessa complicação, por si só, aumenta a morbidade e mortalidade (WANG *et al.*, 2017). Há dificuldade no manejo da IRA após cirurgias cardíacas no que se refere a quantidade de opções disponíveis, pois opta-se, quase que exclusivamente, por hemodiálise. Uma das principais causas desse obstáculo é a falta de consenso científico na definição de IRA, que foi inicialmente sistematizada pelo critério *Risk, injury, failure, loss and end-stage renal disease* (RIFLE), em 2004, sendo seguido pelo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), em 2007. Antes do critério de RIFLE, havia mais de 35 definições diferentes de IRA. Estudos epidemiológicos subsequentes passaram a utilizar RIFLE e AKIN, mas foi somente em 2012 que ocorreu o desenvolvimento do critério *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, o qual unificou o conceito de IRA, que ainda apresenta falhas (DOSHI *et al.*, 2020).

Há alguns fatores de risco independentes associados à ocorrência de IRA, como complicação da cirurgia cardíaca em pacientes com creatinina de base dentro da normalidade, a exemplo de idade, obesidade, disfunção ventricular esquerda, cirurgia cardíaca prévia e duração da circulação extracorpórea (MARCO *et al.*, 2022).

O surgimento de IRA após a cirurgia cardíaca é um fenômeno multicausal que envolve os seguintes fatores: isquemia renal, que é a principal causa, resultando em hipóxia, diminuição do transporte de nutrientes e deficiência na remoção dos metabólitos das células tubulares renais; inflamação e stress oxidativo, causados pela lesão endotelial em decorrência da hipóxia; nefrotoxinas, pois pacientes submetidos a intervenções cardíacas são expostos a uma série de medicações no período pré-operatório, como antibióticos, anti-hipertensivos, diuréticos, anti-inflamatórios não esteroidais e contraste utilizado nos exames; ativação metabólica e neuro-hormonal, pois ocorre a estimulação do sistema nervoso simpático, com liberação de adrenalina e noradrenalina, agravando o status hemodinâmico do paciente; por fim, há o fator genético, tendo em vista que existem genes específicos associados com o aumento do risco de IRA em pacientes abordados cirurgicamente na área cardíaca (LEBALLO *et al.*, 2019).

O diagnóstico de IRA foi baseado em: 1) diminuição gradual da produção de urina < 0,5 mL/kg/hora, por três horas consecutivas com resposta inadequada aos diuréticos; e 2) creatinina plasmática > 110 µmol/L ou excedendo o valor basal em mais de 50%. Insuficiência renal grave é definida como uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 30 mL/min/1,73 m^2. Os critérios diagnósticos de IRA após cirurgia cardíaca são uma alteração de 0,3 mg/dL ou 50% ou mais na creatinina sérica em relação ao valor basal ou uma redução na produção de urina < 0,5 mL/kg/hora em um intervalo de seis horas, dentro de 48 horas, após a ressuscitação volêmica adequada (YUAN,2019).

É possível utilizar biomarcadores para a identificação e acompanhamento da injúria renal causada pela cirurgia cardíaca. Os biomarcadores, como a proteína de ligação a ácidos graxos hepáticos (L-FABP) urinária, a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) urinária, L-FABP sérica, FABP do tipo cardíaco, molécula 1 de lesão renal (KIM-1) e interleucina-18, foram encontrados em ní-

veis significativamente mais elevados em pacientes que desenvolveram IRA após cirurgia cardíaca do que aqueles que não desenvolveram. Além da interleucina-18 urinária, os novos biomarcadores têm sido reconhecidos como indicadores confiáveis para prever diagnóstico, desfecho adverso e até mesmo mortalidade da IRA após cirurgia cardíaca (YUAN,2019).

A IRA após cirurgia cardíaca é comum, embora na maioria das vezes seja leve. O desenvolvimento de qualquer injúria renal aguda continua sendo um grande preditor de resultados adversos, incluindo a progressão da DRC. Estratégias eficazes de prevenção e tratamento para IRA após cirurgia cardíaca podem estar no horizonte e a descoberta, validação e adaptação de biomarcadores de dano aos néfrons podem acelerar seu desenvolvimento, assim como encurtar o tempo para o diagnóstico. Por enquanto, os esforços para reduzir o acometimento renal após cirurgia cardíaca e sua influência na morbidade do paciente estão limitados a manipulações hemodinâmicas, atenção cuidadosa às estratégias de ressuscitação intravenosa, incluindo terapia direcionada a metas e administração equilibrada de fluidos salinos, redução da exposição à CEC, e identificação e mitigação de fatores de risco modificáveis (O'NEAL *et al.*, 2016).

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão literária acerca dos aspectos relacionados à injúria renal associada à cirurgia cardíaca, compreendendo os mecanismos fisiopatológicos que causam a IRA, descrevendo a prevalência desse acometimento, as repercussões, as estratégias diagnósticas e o tratamento.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura científica de caráter analítico durante o mês de abril de 2024, sendo as informações coletadas por pesquisa na base de dados PubMed, tendo como descritores “Cardiac Surgery”, “Renal Failure”, “Renal Dysfunction”, “Acute Kidney Injury” e “Renal Biomarkers”. O conectivo “AND” foi utilizado para fazer a intersecção entre os termos. Ao realizar as buscas, foram encontrados, respectivamente, 9.208, 6.868, 5.033 e 1.008 resultados. Posteriormente, foram implementados critérios de seleção e 14 artigos foram escolhidos.

Alguns critérios de inclusão foram utilizados, como artigos escritos no idioma inglês, publicados no período de 2014 a 2024 e que abordavam o tema proposto neste trabalho, sob a forma de artigos originais e revisões sistematicas. Já como critérios de exclusão, não foram utilizados artigos duplicados, trabalhos que não alcançassem as propostas de inclusão e/ou que não supriam os objetivos de uma revisão literária.

Após aplicação dos critérios citados, os 14 artigos foram criteriosamente analisados para a coleta dos dados por parte dos autores deste estudo. Dessa maneira, os resultados foram apresentados de forma descritiva, a fim de traçar uma sequência lógica dos impactos na função renal decorrentes da cirurgia cardíaca, divididos nas seguintes categorias temáticas: fatores de risco, fisiopatologia, biomarcadores e condutas terapêuticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) ocorre em cerca de 30% dos pacientes após uma cirurgia cardíaca. Esta condição está associada à taxa de mortalidade pós-operatória de aproximadamente 60%, tornando-se assim um fator de risco independente para mortalidade após a cirurgia. É importante ressaltar que quando há

uma redução de 30% na taxa de filtração glomerular (TFG), por exemplo, a taxa de mortalidade aumenta para 4 a 6%. A IRA pós-cirurgia cardíaca pode ser tratada de forma conservadora; em alguns casos, porém, uma parcela dos pacientes irá precisar de diálise para a recuperação, que está relacionada a um prognóstico menos favorável (LAU *et al*., 2015).

A *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) estabeleceu e estadiou a IRA. Pode-se definir quando ocorre um aumento da creatinina sérica de 0,3 mg/dL ou mais em um período de 48 horas, ou um aumento na creatinina sérica de 1,5 vezes ou mais em relação ao valor basal conhecido ou presumido nos 7 dias anteriores, ou volume urinário < 0,5 mL/kg/h em 6 a 12 horas (YUAN,2019; LAU *et al*., 2015).

Fatores de risco

É possível identificar fatores de risco associados ao surgimento da IRA após a cirurgia cardíaca. Entre os fatores relacionados ao paciente, destacam-se: sexo feminino, idade avançada, cirurgia cardíaca prévia, insuficiência cardíaca congestiva, fração de ejeção menor que 35%, doenças crônicas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença renal crônica, além do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA) e diuréticos, por exemplo. Acerca de condições de risco intraoperatórias, é possível listar hipotensão, hipotermia, hematócrito < 25%, embolia, transfusão de hemácias no perioperatório e o tipo de cirurgia, como valvular, coronária ou cirurgia de emergência. Além disso, sepse, baixo débito cardíaco, vasoconstrição, perda de sangue pós-operatória e necessidade de reoperação atuam como fatores de risco para IRA pós-cirurgia cardíaca (YUAN,2019; LAU *et al*., 2015; YU *et al.*, 2023; O'NEAL *et al.*, 2016).

Fisiopatologia

A fisiopatologia é complexa e ainda há lacunas que dificultam seu completo entendimento. Pode-se relacionar fatores, como a instabilidade hemodinâmica, hipoperfusão renal, substâncias nefrotóxicas, inflamação e estresse oxidativo (O'NEAL *et al.*, 2016; YU *et al.*, 2023; WANG *et al.*, 2017).

A hipoperfusão renal costuma estar associada à cirurgia cardíaca e desempenha um papel inicial no desenvolvimento da IRA. O baixo débito cardíaco e a hipotensão podem ser considerados fatores contributivos, pois ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que causa a vasoconstrição sistêmica e redução de fluxo de sangue para os rins, ocasionando danos renais, como disfunção tubular. A isquemia renal induz um estado pró-inflamatório, no qual resulta em vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Como consequência, há produção de citocinas pró-inflamatórias e radicais livres, que contribuirão para a lesão tubular. Essa resposta está relacionada, principalmente, à circulação extracorpórea (CEC) no período intraoperatório (O'NEAL *et al.*, 2016; YU *et al.*, 2023; WANG *et al.*, 2017).

Adicionalmente, a CEC propicia a lise de eritrócitos, resultando na liberação de hemoglobina livre. Com isso, ocorre a liberação do ferro do grupo heme, o qual normalmente se ligaria a proteínas, como transferrina e lactoferrina. Contudo, essas proteínas se tornam saturadas de ferro e a quantidade em excesso irá contribuir com a produção de radicais livres, que causará alterações nas células tubulares e oxidação proteica, por exemplo (O'NEAL *et al.*, 2016; BELLOMO, 2017).

Além disso, os pacientes submetidos a essa cirurgia necessitam de antibióticos, como glicopeptídeos e aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteroidais, IECA e BRA, tanto no período pré-operatório quanto no pós-operatório, os quais podem estar envolvidos no desenvolvimento da IRA. É importante destacar que pacientes com endocardite infecciosa podem apresentar infarto e necrose renal, além de glomerulonefrite. Adicionalmente, a sepse é um fator contribuinte para a IRA devido à hipovolemia, isquemia, apoptose e necrose renal. Em casos de doença aterosclerótica aórtica, pode acontecer embolia em ramos da artéria renal, arteríolas e capilares glomerulares (O'NEAL *et al.*, 2016; BELLOMO, 2017).

Biomarcadores

A prevenção da IRA antes de se manifestar clinicamente associada com o seu diagnóstico precoce é crítica e de suma importância, visto que pode resultar em melhores resultados do que em uma IRA estabelecida. Todavia, o diagnóstico oportuno da IRA é dificultado porque o aumento da creatinina sérica e a oligúria não são reconhecidos precocemente na maioria das vezes. Além disso, a creatinina sérica e o débito urinário podem ter seus níveis afetados por diversos fatores, como massa muscular, medicamentos, idade e terapia de fluidos intraoperatória (YU *et al.*, 2023).

Biomarcadores são liberados quando os rins são atacados e sofrem danos celulares. Segundo evidências, esses biomarcadores apresentam vantagens potenciais porque estão presentes antes do início da IRA e podem ser utilizados como indicadores de lesão renal precoce (YU *et al.*, 2023). Alguns biomarcadores foram reconhecidos na lesão renal aguda após cirurgia cardíaca (MASSOTH *et al.*, 2021). Dentre eles, uma proteína reativa na fase aguda, a lipoproteína associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), que é liberada na corrente sanguínea após lesão das células tubulares, podendo ser identificada dentro de duas horas após a lesão (YU *et al.*, 2023). Segundo estudos, esse biomarcador apresenta 95% de especificidade e 27% de sensibilidade para valores urinários acima de 580 ng/mL (ALBERT *et al.*, 2020).

Entre outros biomarcadores que podem ser citados, há uma glicoproteína transmembrana regulada em células tubulares renais após lesão por isquemia-reperfusão, a molécula 1 de lesão renal (KIM-1) (YU *et al.*, 2023). Alguns estudos apontam que esse biomarcador apresenta sensibilidade de 0,73 e especificidade de 0,77 (JIWEN *et al.*, 2021). Além disso, existe uma glicoproteína que poderia ser utilizada para triagem pré-operatória para pacientes com alto risco de IRA após cirurgia cardíaca (SCHUNK *et al.*, 2019), a Dickkopf-3 (DKK3), que é uma molécula derivada de células epiteliais renais, induzida pelo estresse, que pode promover fibrose túbulo intersticial (YU *et al.*, 2023; SCHUNK *et al.*, 2021).

Ademais, outros biomarcadores podem ser citados, como o inibidor tecidual da metaloproteinase-2 (TIMP-2) e a proteína ligadora de fator de crescimento semelhante à insulina 7 (IGFBP7), duas moléculas que estão relacionadas na parada do ciclo celular G1 e vários biomarcadores novos que estão em estudo, como a proteína ligadora de ácidos graxos do fígado (L-FABP), que é secretada na urina em lesão tubular renal. Outrossim, há a nerliprisina, que é uma glicoproteína de membrana que pode ser detectada na urina durante a lesão renal (YU *et al.*, 2023).

No entanto, na atualidade, além de não existir um valor de corte diagnóstico definido, a maioria dos biomarcadores precisa de aprimoramento na sua eficácia diagnóstica, principal-

mente no que tange à necessidade de mais estudos (YU *et al.*, 2023).

Condutas terapêuticas

Uma redução na incidência da IRA e nos malefícios renais a longo prazo requer um manejo que não se concentre apenas no tratamento da doença estabelecida, mas também na identificação de riscos perioperatórios. Dessa forma, segue um caminho complexo, dada a patogênese multifatorial do processo da doença. A marca registrada no manejo da IRA é a modificação dos fatores de risco. Além disso, as diretrizes da KDIGO possuem algumas recomendações para a prevenção e o manejo do paciente com IRA (LEBALLO *et al*., 2019).

A oximetria de urina não invasiva é um conceito novo para o uso intraoperatório e pós-operatório em pacientes de cirurgia cardíaca para avaliar a perfusão renal e o fornecimento de oxigênio. Um estudo usou sondas de fibra óptica fixadas na ponta de cateteres urinários para medir a pressão parcial da urina na bexiga durante a realização da cirurgia cardíaca. Os autores relataram que a baixa pressão parcial de oxigênio na urina preveniu a IRA pós-operatório. Outro estudo que mediu a pressão parcial de oxigênio na urina usando um dispositivo protótipo colocado entre o cateter urinário e a bolsa coletora durante a cirurgia, descobriu que a pressão parcial média de oxigênio no período pós-circulação extracorpórea estava associada à IRA pós-operatória (CHERUKU *et al*., 2023).

Estudos em animais em modelos de IRA associada à hemólise demonstraram que a administração de haptoglobina preveniu a lesão renal aguda. Em humanos, um estudo retrospectivo relatou que a administração intraoperatória de haptoglobina humana em certos pacientes foi associada a uma incidência reduzida de IRA associada à cirurgia cardíaca. Entretanto, a haptoglobina humana está disponível somente no Japão, dificultando o seu uso clínico por outros países (CHERUKU *et al*., 2023).

O paracetamol tem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, reduzindo especificamente a oxidação da hemoglobina livre, impedindo a conversão do ferro para sua forma mais inflamatória e nefrotóxica. Vários estudos retrospectivos observacionais relataram que a exposição ao paracetamol foi associada à diminuição da incidência de IRA associada à cirurgia cardíaca em adultos e crianças. Além disso, dois pequenos ensaios clínicos em adultos e crianças, submetidos à cirurgia cardíaca, demonstraram que o paracetamol diminui os marcadores de peroxidação lipídica no plasma. Embora não tenham sido relatadas diferenças na incidência de IRA entre os grupos de paracetamol e placebo, estes estudos foram limitados por amostras pequenas. Logo, são necessários mais estudos para compreender completamente o papel do paracetamol como nefroprotetor (CHERUKU *et al*., 2023).

Ademais, a escolha do fluido intravenoso pode influenciar o desenvolvimento de IRA. Em comparação com solução salina a 0,9%, soluções cristaloides balanceadas, como o lactato de Ringer, foram associadas a um menor risco de IRA em pacientes gravemente enfermos. Tal condição pode ser devido aos efeitos vasoconstritores renais ocasionados pelo cloreto de sódio, além dos efeitos colaterais de acidose metabólica (CHERUKU *et al*., 2023).

CONCLUSÃO

Com base nos estudos analisados, é evidente que a IRA é uma complicação frequente associada à cirurgia cardíaca, com uma prevalência considerável e com um impacto importante na mortalidade pós-operatória. Sendo assim, a

IRA associada à cirurgia cardíaca possui um amplo espectro de fatores de risco, como fatores associados ao paciente, à cirurgia e aos desdobramentos do pós-operatório, e uma fisiopatologia complexa, que ainda possui diversas lacunas a serem preenchidas, mas que envolvem instabilidade hemodinâmica, hipoperfusão renal, substâncias nefrotóxicas, inflamação e estresse oxidativo.

Nessa perspectiva, por ser uma condição multifacetada, sua prevenção e seu tratamento são desafiadores, porém, medidas preventivas e estratégias de manejo baseadas em biomarcadores renais, como a KIM-1 e a NGAL, podem auxiliar na identificação precoce e no tratamento adequado da IRA, permitindo intervenções mais rápidas e eficientes. Entretanto, mais estudos ainda são necessários para aprimorar a eficácia diagnóstica desses biomarcadores renais antes de serem utilizados em larga escala.

Ademais, é essencial continuar investindo em terapias e em pesquisas inovadoras, como a administração da haptoglobina, o uso do paracetamol e da oximetria de urina. Além de ser essencial a monitorização dos parâmetros preexistentes da IRA nos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas, sendo eles a creatinina sérica, a TFGe e a diurese.

Assim, a insuficiência renal aguda no pós-operatório cardíaco é uma condição que apresenta grandes desafios para o paciente e para a equipe de saúde. Dessa maneira, é fundamental que haja uma abordagem multidisciplinar, incluindo a identificação de fatores de risco para IRA e uma vigilância para identificar e tratar as possíveis complicações renais, com a colaboração de cirurgiões, nefrologistas, cardiologistas e enfermeiros.

Por conseguinte, ao continuar investigando novas estratégias terapêuticas e de detecção, além de prosseguir promovendo a colaboração entre os profissionais da saúde, é possível diminuir a ocorrência de IRA e suas complicações nos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERT, C. *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured on clinical laboratory platforms for the prediction of acute kidney injury and the associated need for dialysis therapy: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Kidney Diseases, v. 76, p. 826, 2020. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.015.

CHERUKU, S.R. *et al*. Acute kidney injury after cardiac surgery: prediction, prevention, and management. Anesthesiology, v. 139, p. 880, 2023. doi: 10.1097/ALN.0000000000004734.

DOSHI, R. *et al*. Incidence and implications of acute kidney injury in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. Internal and Emergency Medicine, v. 15, p. 421, 2020. doi: 10.1007/s11739-019-02188-z.

JIWEN, G. *et al.* The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and bayesian meta-analysis. Journal of Translational Medicine, v. 19, p. 105, 2021. doi: 10.1186/s12967-021-02776-8.

LAU, G. *et al*. Acute kidney injury in cardiac surgery and cardiac intensive care. Seminars in Cardiothoracic Vascular Anesthesia, v. 19, p. 270, 2015. doi: 10.1177/1089253215593177.

LEBALLO, G. *et al*. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: pathophysiology and diagnostic modalities and management. Cardiovascular Journal of Africa, v. 31, p. 205, 2020. doi: 10.5830/CVJA-2019-069.

MARCO, P. *et al.* Cardiac surgery-associated acute kidney injury in patients with preserved baseline renal function. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, v. 37, p. 613, 2022. doi: 10.21470/1678-9741-2022-0108.

MASSOTH, C. *et al*. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury. Journal of Clinical Medicine, v. 10, 2021. doi: 10.3390/jcm10163664.

O'NEAL, J.B. *et al.* Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. Critical Care, v. 20, p. 187, 2016. doi: 10.1186/s13054-016-1352-z.

SCHUNK, S.J. *et al*. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. Lancet, v. 394, p. 488, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30769-X.

SCHUNK, S.J. *et al.* WNT-beta-catenin signalling—a versatile player in kidney injury and repair. Nature Reviews Nephrology, v. 17, p. 172, 2021. doi: 10.1038/s41581-020-00343-w.

WANG, Y. *et al*. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. Nature Reviews Nephrology, v. 13, p. 697, 2017. doi: 10.1038/nrneph.2017.119.

YUAN, S. Acute kidney injury after cardiac surgery: risk factors and novel biomarkers. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, v. 34, p. 352, 2019. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0212.

YU, Y. *et al*. Diagnosis, pathophysiology and preventive strategies for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a narrative review. European Journal of Medical Research, v. 28, p. 45, 2023. doi: 10.1186/s40001-023-00990-2.