



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Maurício de Nassau Machado

**LESÃO RENAL AGUDA APÓS
CIRURGIA CARDÍACA**

São José do Rio Preto

2013

Maurício de Nassau Machado

**LESÃO RENAL AGUDA APÓS
CIRURGIA CARDÍACA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
de São José do Rio Preto para obtenção do Título
de Doutor no Curso de Pós-graduação em
Ciências da Saúde, Área de concentração:
Medicina e Ciências Correlatas.

Orientadora: Prof. Dra. Lília Nigro Maia

São José do Rio Preto

2013

Machado, Maurício de Nassau

Lesão renal aguda após cirurgia cardíaca / Maurício de Nassau
Machado, São José do Rio Preto, 2013.

65 p.;

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio
Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciência Correlatas

Orientadora: Prof. Dra. Lília Nigro Maia

1. Lesão renal aguda; 2. Cirurgia cardíaca; 3. Revascularização
miocárdica; 4. Cirurgia valvar; 5. Morbidade; 6. Mortalidade.

MAURÍCIO DE NASSAU MACHADO

Lesão Renal Aguda Após Cirurgia Cardíaca

Banca Examinadora

**TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR**

Presidente e Orientador: Prof.^a Dra. Lília N. Maia

2º Examinador: Prof. Dr. Domingo M. Braile

3º Examinador: Prof. Dr. Emmanuel de A. Burdmann

4º Examinador: Prof. Dr. Leopoldo S. Piegas

5º Examinador: Prof. Dr. Rui F. Ramos

Suplente: Prof. Dr. Emerson Q. de Lima

Suplente: Prof.^a Dra. Maria C. Valéria B. Braile

São José do Rio Preto, 07/05/2014

Sumário

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe.....	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas	vii
Lista de abreviaturas e símbolos	ix
Resumo:	xii
Abstract:	xiv
Introdução:	1
Objetivos.....	9
Artigos Científicos:.....	10
Artigo 1: Lesão Renal Aguda após Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea (Acute Kidney Injury after On-pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery).....	12
Artigo 2: Tratamento cirúrgico para endocardite infecciosa e mortalidade hospitalar em centro único brasileiro (Surgical treatment for infective endocarditis and hospital mortality in a Brazilian single-center)	19
Artigo 3: Lesão Renal Aguda baseada nos Critérios KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) em pacientes com Creatinina Sérica Elevada Submetidos a Cirurgia Cardíaca (Acute Kidney Injury Based on KDIGO (Kidney	

Disease Improving Global Outcomes) Criteria in Patients with Elevated Baseline Serum Creatinine Undergoing Cardiac Surgery)	27
---	----

Artigo 4: Prognostic Value of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes Definition and Staging (KDIGO) Criteria.....	44
Conclusões:	52
Conclusões gerais:	53
Anexos:	54
Referências Bibliográficas:	60

Dedicatória

- ✓ Em primeiro lugar dedico este trabalho a **Deus**, por sempre iluminar o melhor caminho e por colocar em minha vida as pessoas certas.

- ✓ **Aos meus pais, Terezinha e Joaquim**

Que desde cedo me deram valores morais e souberam valorizar a importância do conhecimento acima dos bens materiais. Pelo apoio e total confiança na minha capacidade.

- ✓ **Às minhas irmãs, Ana Lúcia e Ana Paula**

Pelo carinho, amizade e cumplicidade que só irmãos podem ter.

- ✓ **À minha esposa, Nivalva**

Que desde bem jovem esteve ao meu lado e sem a qual eu jamais teria alcançado meus objetivos. Por ser tão diferente de mim mas também por compartilharmos mesmos gostos e principalmente, por ter me dado as duas coisas mais preciosas da minha vida: minhas filhas.

- ✓ **Às minhas filhas, Laura e Júlia**

Donas do meu amor incondicional e por quem sou capaz de tudo. Não poderia ter imaginado filhas melhores e mais carinhosas. Ensino um pouco e aprendo muito com vocês todos os dias.

Agradecimentos

- ✓ Meu agradecimento especial a minha amiga e mestre, Prof. Dra. Lília Nigro Maia, por ter sido meu exemplo de profissional apaixonada e dedicada à cardiologia e por ter guiado meus passos desde o primeiro dia, da residência médica à pós-graduação.
- ✓ Ao Dr. Domingo Marcolino Braile, pessoa de quem tenho profundo respeito e admiração e que, sem a qual, não estaria agora defendendo esta tese de doutorado.
- ✓ Ao Dr. Marcelo Arruda Nakazone, pessoa de grande inteligência e capacidade de trabalho, um grande incentivador e parceiro nas noites de plantão. Sua atuação ativa foi crucial para a finalização desta tese.
- ✓ À Prof. Dra. Suzana Margareth Ajeje Lobo, pela disponibilidade e ajuda relacionada a terapia intensiva.
- ✓ À equipe do CIP - Centro Integrado de Pesquisa HB/Famerp/Funfarme, e em especial à enfermeira Ana Paula Demore Martins. Este time é formado por profissionais dedicados que impulsionam a pesquisa clínica a um patamar nunca antes imaginado.

- ✓ À equipe de médicos, enfermeiros, auxiliares e técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, psicólogos, secretárias e pessoal da higiene e limpeza da UCor – Unidade Coronária, minha segunda casa, onde tenho o privilégio de trabalhar e conviver com pessoas inteligentes, dedicadas e comprometidas com o bem estar dos pacientes.
- ✓ À Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, na pessoa do diretor Prof. Dr. Dulcimar Donizeti de Souza, pelo apoio sempre presente.
- ✓ À Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FUNFARME, na pessoa do Diretor Administrativo Dr. Jorge Fares e do Diretor Executivo Dr. Horácio José Ramalho, pela cooperação.
- ✓ Aos funcionários da Pós-graduação da FAMERP, em especial Fabiana Cristina Godoy, José Antônio Silistino e Luis Henrique, pela atenção, paciência colaboração e convívio desde o início desta caminhada.
- ✓ Ao Curso de Pós-graduação da FAMERP, na pessoa do Prof. Dr. José Victor Maniglia, que proporcionou a realização deste trabalho.

Epígrafe

“Se fracassar, ao menos que fracasse
ousando grandes feitos, de modo que sua postura
não seja nunca a dessas almas frias e tímidas que
não conhecem nem a vitória nem a derrota”.

Theodore Roosevelt

Lista de Figuras

Artigo 1

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida em 30 dias..... 16

Figura 2. Curva ROC (receiver operating characteristic). Acurácia da LRA para óbito em 30 dias. Área sob a curva ROC = 0,72 (IC 95% - 0,67 a 0,76);

Sensibilidade = 89% (IC 95% - 78% a 96%); Especificidade = 54% (IC 95% - 51% a 58%); Valor preditivo positivo = 13%; Valor preditivo negativo = 99%..... 16

Artigo 2

Figura 1. In-hospital survival curve following 30 days..... 23

Artigo 3

Figura 1. Flow chart mostrando coorte de pacientes, pacientes excluídos e estratificação da LRA de acordo com o grau de severidade baseado nos critérios KDIGO..... 43

Figura 2. Sobrevida acumulada em 30 dias dos pacientes de acordo com os critérios KDIGO..... 43

Artigo 4

Figura 1. 30-day mortality of cardiac surgery patients based on KDIGO classification..... 46

Figura 2. Overall survival curves when the patients were divided into four groups according to the KDIGO criteria.....	49
---	----

Lista de Tabelas

Artigo 1

Tabela 1. Características de base dos pacientes.....	15
--	----

Tabela 2. Análise dos valores de creatinina.....	15
--	----

Tabela 3. Complicações clínicas após RM com CEC.....	16
--	----

Tabela 4. Regressão logística multivariada. Preditores independentes de óbito após RM com CEC.....	17
---	----

Artigo 2

Tabela 1. Demographic data and baseline characteristics of patients.....	22
--	----

Tabela 2. Perioperative clinical complications.....	22
---	----

Tabela 3. Independent predictors for hospital mortality in 30 days.....	23
---	----

Artigo 3

Tabela 1. Definição e estadiamento dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO baseado na creatinina sérica ou taxa de filtração glomerular.....	36
---	----

Tabela 2. Dados demográficos dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.....	37
--	----

Tabela 3. Função renal dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.....	38
Tabela 4. Complicações pós-operatórias dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.....	39
Tabela 5. Dados demográficos dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca de acordo com o estadiamento KDIGO.....	40
Tabela 6. Todos Pacientes – Regressão Multivariada de Cox – Preditores de mortalidade em 30 dias.....	42
Artigo 4	
Tabela 1. Baseline characteristics and renal function of 2,804 patients underwent cardiac surgery.....	47
Tabela 2. Cardiopulmonary bypass data, complications and mortality of patients underwent cardiac surgery.....	48
Tabela 3. All patients – Multivariate analysis by Cox proportional hazards models – hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (95% CI) for predictors of 30-day mortality after cardiac surgery.....	48

Lista de abreviaturas e símbolos

ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AF	<i>Atrial fibrillation</i>
AKI	<i>Acute kidney injury</i>
AKIN	<i>Acute kidney injury network</i>
ARF	<i>Acute renal failure</i>
BIA	Balão intra-aórtico
BMI	<i>Body mass index</i>
CABG	<i>Coronary artery bypass grafting</i>
CEC	Circulação extracorpórea
CG	<i>Control group</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
ClCr	Clearance de creatinina
CPB	<i>Cardiopulmonary bypass</i>
CrS	Creatinina sérica
CV	Cirurgia valvar
CVS	<i>Cardiac valve surgery</i>
DP	Desvio padrão
DRA	Disfunção renal aguda
ECC	<i>Extracorporeal circulation</i>
eGFR	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
GFR	<i>Glomerular filtration rate</i>

HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICU	<i>Intensive care unit</i>
IE	<i>Infective endocarditis</i>
IMC	Índice de massa corporal
IRA	Insuficiência renal aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KIM-1	<i>Kidney Injury Molecule-1</i>
LRA	Lesão renal aguda
LV	<i>Left ventricle</i>
Med	Média
NGAL	<i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>
NIC	Nefropatia induzida por contraste
OR	<i>Odds ratio</i>
Q1	<i>25th percentile</i>
Q3	<i>75th percentile</i>
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease</i>
RM	Revascularização do miocárdio
ROC curve	<i>Receiver Operating Characteristic curve</i>
RRT	<i>Renal replacement therapy</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SCr	<i>Serum creatinine</i>
SG	<i>Study group</i>
SOFA score	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment Score</i>

TFG	Taxa de filtração glomerular
UTI	Unidade de terapia intensiva
VE	Ventrículo esquerdo
VM	Ventilação mecânica

Resumo:

Introdução: Disfunção renal aguda é uma síndrome complexa caracterizada pela rápida (horas ou dias) redução da excreção renal que ocorre em uma grande variedade de situações. Ela tem ampla variabilidade epidemiológica e é complicação comum em pacientes gravemente enfermos e de terapia intensiva gerando aumento dos custos hospitalares e associando-se a altas taxas mortalidade sendo preditor independente do risco de morte. Atualmente, três critérios diagnósticos para lesão renal aguda tem se destacado: RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease), AKIN (Acute Kidney Injury Network) e KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). **Objetivos:** Avaliar a incidência, morbidade e mortalidade associada a lesão renal aguda (e seu valor como preditor de óbito em 30 dias) em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC, pacientes submetidos a cirurgia valvar, pacientes com creatinina basal elevada no pré-operatório e, de maneira global, em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (revascularização do miocárdio ou cirurgia valvar). **Métodos: (artigo 1)** Pacientes submetidos a RM com CEC no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2008 (817 pacientes) foram divididos de acordo com a classificação AKIN em LRA (+) e LRA (-). Regressão logística multivariada foi utilizada para determinação de preditores independentes para óbito em 30 dias; **(artigo 2)** Pacientes submetidos a cirurgia valvar no período de janeiro de 2003 a maio de 2010 (837 pacientes) foram divididos de acordo com a presença de endocardite infecciosa. Regressão de Cox foi usada para determinar preditores independentes para óbito em 30 dias; **(artigo 3)** Pacientes portadores de creatinina basal elevada (pré-operatório) submetidos a cirurgia cardíaca (RM ou CV) entre janeiro de 2003 a junho de 2013 (918

pacientes) foram avaliados para determinar se o desenvolvimento de lesão renal aguda pós-operatória baseada nos critérios KDIGO foi preditor independente de óbito em 30 dias; **(artigo 4)** Pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (RM ou CV) entre janeiro de 2003 a junho de 2013 (2804 pacientes) foram avaliados para determinar se o desenvolvimento de lesão renal aguda pós-operatória baseada nos critérios KDIGO foi preditor independente de óbito em 30 dias. **Resultados: (todos artigos)** Pacientes que evoluíram com LRA tiveram mais complicações no pós-operatório. A mortalidade em 30 dias aumentou progressivamente em todos os estágios de lesão renal aguda. Baseado nos critérios AKIN e KDIGO, LRA foi preditor independente de óbito em 30 dias. **Conclusões: (todos artigos)** Na população estudada, alteração aguda da função renal no pós-operatório foi preditor independente de óbito em 30 dias.

Palavras-chave: lesão renal aguda, cirurgia cardíaca, revascularização miocárdica, morbidade, mortalidade.

Abstract:

Introduction: Acute kidney injury is a complex syndrome characterized by rapid (hours or days) reduction in renal excretion that occurs in a wide variety of situations. It has wide variability of epidemiology and is a common complication in critically ill and intensive care patients. Acute kidney injury generate increased hospital costs and is associated with high mortality rates being independent predictor of death. Currently, three diagnostic criteria for acute kidney injury has been highlighted: RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease), AKIN (Acute Kidney Injury Network) and KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). **Objectives:** To evaluate the incidence, morbidity and mortality associated with acute kidney injury (and its value as a predictor of 30-day mortality) in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting (**article 1**), patients undergoing cardiac valve surgery (**article 2**), patients with elevated preoperative baseline creatinine (**article 3**) and, in general, in patients undergoing cardiac surgery (coronary artery bypass grafting or cardiac valve surgery) (**article 4**). **Methods:** (**Article 1**) Patients undergoing on-pump CABG from January 2003 to January 2008 (817 patients) were divided according to the AKIN classification in AKI (+) and AKI (-) patients. Multivariable logistic regression was used to determine independent predictors of 30-day mortality. (**Article 2**) Patients undergoing cardiac valve surgery from January 2003 to May 2010 (837 patients) were divided according to the presence of infective endocarditis. Cox regression analysis was used to determine independent predictors of 30-day mortality. (**Article 3**) Patients with elevated baseline serum creatinine underwent cardiac surgery (CABG or CVS) from January 2003 to June 2013 (918 patients) were evaluated to determine whether the

development of post-operative acute kidney injury based on KDIGO criteria was an independent predictor of 30-day mortality. **(Article 4)** Patients undergoing cardiac surgery (CABG or CVS) between January 2003 and June 2013 (2804 patients) were evaluated to determine if acute kidney injury based on KDIGO criteria was an independent predictor of 30-day mortality. **Results: (all articles)** Patients who developed AKI postoperatively had more clinical complications. The 30-day mortality increased progressively in all stages of acute kidney injury. Based on AKIN and KDIGO criteria, AKI was an independent predictor of 30-day mortality. **Conclusions: (all articles)** In this population, acute kidney injury after cardiac surgery was an independent predictor of 30-day mortality.

Key words: acute kidney injury, cardiac surgery, myocardial revascularization, morbidity, mortality.

Introdução:

Insuficiência renal aguda (IRA/ARF – acute renal failure) é um termo relativamente recente na literatura médica. Em um artigo de revisão, Eknayan ⁽¹⁾ relatou que a primeira descrição de IRA, então chamada *ischuria renalis*, foi feita por Morgagni em 1796. No início do século 20, IRA, então chamada *acute bright's disease*, foi descrita no livro texto de William Osler (1909) como consequência de agentes tóxicos, gravidez, queimaduras, trauma ou cirurgia nos rins.

Durante a primeira guerra mundial a síndrome foi chamada de nefrite de guerra (war nephritis) ⁽²⁾ e na segunda guerra mundial, Bywaters e Beall ⁽³⁾ publicaram seu clássico artigo sobre “*Crush Syndrome*” provendo detalhada descrição das mudanças fisiopatológicas nos pacientes com IRA.

Entretanto, foi Homer W. Smith quem introduziu o termo insuficiência renal aguda (acute renal failure) no capítulo “*acute renal failure related to traumatic injuries*” de seu livro texto “*The Kidney – Structure and Function in Health and Disease*” (1951). Desde então, numerosos trabalhos tem sido publicados sobre a epidemiologia dessa doença. ⁽⁴⁾ Infelizmente, uma definição bioquímica precisa para disfunção renal aguda (DRA) nunca foi proposta, e até 2004 não havia consenso nos critérios diagnósticos e definição clínica de IRA, resultando em diferentes conceituações. Artigos de revisão mostram o uso de dezenas de definições diferentes na literatura. ^(5,6) Este estado de confusão levou a grande variação na prevalência relatada e no significado clínico da DRA. Essas definições passaram a abranger um grande

espectro de gravidade da função renal, desde um comprometimento discreto da sua função até a necessidade tratamento dialítico.⁽⁷⁾

Foi somente poucos anos atrás que no estudo *Sepsis-related Organ Failure Assessment Score* (SOFA Score)⁽⁸⁾ foi reconhecido que pequenas mudanças na função renal tinham importante efeito nos resultados clínicos. Levy e cols.⁽⁹⁾ demonstraram que pacientes que desenvolveram nefropatia induzida por contraste (NIC), definida como aumento $\geq 25\%$ da creatinina sérica (CrS) basal, tinham risco de morte aumentado em mais de 5 vezes e Chertow e cols.⁽¹⁰⁾ demonstraram que uma elevação na CrS $\geq 0,3$ mg/dL foi independentemente associado com aumento na mortalidade hospitalar em pacientes admitidos em um centro médico acadêmico americano. Desde então, vários outros estudos tem demonstrado que pequenas reduções da função renal impactam nos resultados clínicos em diferentes grupos de pacientes.⁽¹¹⁻¹³⁾

Disfunção renal aguda passou a ser vista como uma síndrome complexa caracterizada pela rápida (horas ou dias) redução da excreção renal que ocorre em uma grande variedade de situações. A maioria dos estudos atuais define DRA de acordo com mudanças na CrS, níveis absolutos de creatinina, alterações no débito urinário ou necessidade de diálise.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ Seus resultados clínicos vão da total recuperação à morte, podendo incluir o desenvolvimento de doença renal crônica e progressão para dependência de diálise.⁽¹⁹⁾ Apesar da maioria dos casos estar associado à necrose tubular aguda, uma mesma manifestação clínica pode ser resultante de uma série de etiologias diferentes, notadamente sepse e exposição a agentes nefrotóxicos.⁽²⁰⁾

Do ponto de vista fisiopatológico, a agressão renal aguda pode ser resultante de redução da perfusão renal, lesão tóxica ou obstrutiva do túbulo renal, inflamação e edema tubulointersticial ou redução primária da capacidade de filtração glomerular. ⁽²¹⁾

Diversos mecanismos podem contribuir com a agressão renal após um evento isquêmico ou tóxico. Estes incluem alterações na perfusão renal resultante da perda de auto-regulação e aumento na vasoconstrição renal, disfunção tubular e morte celular por apoptose e necrose, descamação de células viáveis e mortas contribuindo para obstrução tubular, alterações metabólicas que resultam em anormalidades de transporte que podem levar a anormalidades do equilíbrio tubuloglomerular e produção local de mediadores inflamatórios levando a inflamação intersticial e congestão vascular. ^(23,24) Em nível celular, as lesões resultam em rápida perda de integridade do citoesqueleto e polaridade celular assim como a apoptose e necrose. ⁽²⁵⁾ Com a significativa agressão as células viáveis e não viáveis descamam. ⁽²⁶⁾ Esta lesão ao endotélio resulta na produção de mediadores inflamatórios e vasoativos que podem atuar sobre a vasculatura renal a piorar a vasoconstrição e inflamação. ⁽²⁷⁾ Em contraste com o coração ou cérebro, os rins restauram de maneira eficiente as células que foram perdidas devido a uma agressão isquêmica ou tóxica que resultaram em morte celular. ⁽²⁸⁾ Quando o rim se recupera de uma agressão aguda ele se baseia em uma sequência de eventos incluindo a disseminação de células epiteliais e a migração para cobrir as áreas expostas da membrana basal o que resulta no restabelecimento da integridade funcional do néfron. ⁽²⁹⁾ Vários estudos sugerem que há uma relação muito delicada e dinâmica entre a reparação dos tecidos e a progressão ou regressão da lesão renal . Um atraso ou inibição da reparação tecidual parece levar a progressão da lesão levando à doença renal crônica,

enquanto que o reparo tecidual feito a tempo pode deter a progressão da lesão, resultando na regressão da injúria e abrindo caminho para a recuperação. ⁽³⁰⁾

A DRA tem ampla variabilidade de sua epidemiologia ^(22,31) e é complicação comum em pacientes gravemente enfermos e internados em unidades de terapia intensiva. Nesta condição, a DRA provoca aumento dos custos hospitalares ⁽³²⁾ e associa-se a altas taxas mortalidade sendo preditor independente do risco de morte. ⁽³³⁾ Ela ocorre em 1% a 48% dos pacientes gravemente doentes ⁽³⁴⁻³⁶⁾ dependendo da população estudada e dos critérios utilizados para definir a sua presença. A mortalidade nas populações tratadas com diálise varia de 16% a 80%. ^(14,37)

Após cirurgia cardíaca, DRA pode ocorrer em até 59% dos pacientes, ⁽³⁸⁾ com necessidade de diálise em até 9,6%, principalmente em pacientes com disfunção renal pré-operatória. ⁽³⁹⁾ A mortalidade hospitalar é próxima de 1% quando não há piora na função renal, em torno de 20% com alterações moderadas da função renal e excede 40% quando há necessidade de diálise. ^(15,17,40,41) Mínimas mudanças na CrS no período pós-operatório também estão associadas à significativa redução na sobrevida ⁽¹³⁾ e a elevação da creatinina pode estar relacionada a maior morbidade e mortalidade mesmo quando sua alteração não excede os valores de normalidade. ^(13,42)

Apesar de pesquisas epidemiológicas relataram uma ampla variação na incidência de DRA, necessidade de tratamento dialítico é relativamente similar entre os estudos, variando de 2,6 a 4,9%. ^(43,44) Esta similaridade sugere que, apesar de que cada centro tenha diferentes populações de pacientes e critérios para indicação de diálise, a incidência média de DRA grave necessitando tratamento dialítico parece ser de

aproximadamente 4%.⁽³¹⁾ A mortalidade desse grupo de pacientes é alta podendo atingir até 80%.^(37,44-49)

As limitações das definições de DRA são bem conhecidas e nos últimos anos foram constituídos diversos grupos consultivos e forças-tarefa, na tentativa de se identificar lacunas de conhecimento e de se alcançar consenso sobre as suas definições. Além disso, houve mudança de nomenclatura, e lesão renal aguda – LRA (*AKI – acute kidney injury*) tornou-se o termo preferido para descrever a síndrome da DRA, enquanto o termo “falência/insuficiência” passou a ser usado como definição de gravidade da LRA e/ou para pacientes que necessitem de tratamento dialítico.⁽⁵⁰⁻⁵²⁾

Várias definições consensuais foram desenvolvidas para fornecer critérios uniformes para o diagnóstico da LRA permitindo comparações entre os estudos e facilitando a investigação quantitativa. Em 2004, o grupo "Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)" publicou diretrizes chamadas critérios RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease)⁽⁵³⁾ mais tarde modificado pelo "Acute Kidney Injury Network" (AKIN, que incluiu o grupo ADQI).^(51,54,55)

Estudo de Bagshaw e cols.⁽⁵⁶⁾ mostrou aumento na sensibilidade da classificação AKIN sobre RIFLE avaliando pacientes nas primeiras 24 horas de admissão em terapia intensiva, porém essa diferença afetou apenas 1% dos pacientes. Estudo subsequente de Joannidis e cols.⁽⁵⁷⁾ identificou 9% de pacientes adicionais com critérios AKIN não identificados por RIFLE, mas 91% dos casos foram limitados a pacientes em estágio 1. Porém houve perda de 27% de pacientes com LRA baseado nos critérios RIFLE quando não identificados pela classificação AKIN, e destes casos, próximos de 50% tinham desenvolvido estágios *Injury* ou *Failure*.

Assim, surgiram diferenças sutis mas importantes entre os critérios AKIN e RIFLE e mais recentemente, o grupo de estudo de LRA "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)" sugeriu uma definição modificada, harmonizando as duas definições (tabela 1).⁽¹⁹⁾

Tabela 1 – Definição e estadiamento dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO baseados na creatinina sérica ou taxa de filtração glomerular (TFG):

Classe	Critérios RIFLE		AKIN		KDIGO	
	CrS ou TFG	Estágio	CrS	Estágio	CrS	
Risk	Aumento da CrS maior ou igual a 1,5 vez o valor basal ou redução da TFG > 25%.	1	Aumento na CrS maior ou igual a 0,3 mg/dL ou aumento da CrS maior ou igual a 150% a 200% (1,5 a 2 vezes) do valor basal.	1	Aumento na CrS maior ou igual a 0,3 mg/dL ou aumento da CrS de 1,5 a 1,9 vezes o valor basal.	
Injury	Aumento na CrS acima de 2 vezes o valor basal ou redução da TFG > 50%.	2	Aumento na CrS entre 200% e 300% (2 a 3 vezes) do valor basal.	2	Aumento na CrS entre 2,0 a 2,9 vezes o valor basal.	
Failure	Aumento na CrS acima de 3 vezes o valor basal ou CrS maior ou igual a 4,0 mg/dL com uma elevação aguda de pelo menos 0,5 mg/dL, ou redução na TFG > 75%.	3	Aumento na CrS acima de 300% (> 3 vezes) do valor basal ou uma CrS maior ou igual a 4,0 mg/dL com uma elevação aguda de pelo menos 0,5 mg/dL, ou tratamento dialítico.	3	Aumento na CrS acima de 3 vezes o valor basal ou aumento da CrS ≥ 4,0 mg/dL ou tratamento dialítico.	
Loss	Falência renal aguda persistente – Perda completa da função renal por mais de 4 semanas.					
End Stage Kidney Disease	Doença renal terminal por mais de 3 meses.					

Modificado de Bellomo e cols.,⁽⁵³⁾ Mehta e cols.⁽⁵¹⁾ e Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury

Work Group.⁽¹⁹⁾ TFG – Taxa de filtração glomerular.

Até o início de 2010, mais de 500 mil pacientes foram incluídos em estudos avaliando critérios RIFLE na classificação de pacientes com LRA ^(33,58-60) e até novembro de 2013, o artigo original que descreveu esses critérios foi acessado mais de 290 mil vezes. ⁽⁶¹⁾ Grandes estudos dos Estados Unidos, ⁽³³⁾ Europa ^(57,62) e Austrália, ⁽⁵⁸⁾ cada um incluindo milhares de pacientes, tem mostrado resultados consistentes. Dois estudos recentes avaliando grandes bancos de dados nos Estados Unidos ⁽³³⁾ e Europa ⁽⁵⁷⁾ também validaram os critérios AKIN.

Os critérios KDIGO estão passando pela mesma validação. Em 2013, Zeng e cols. ⁽⁶³⁾ avaliaram quase 32 mil pacientes hospitalizados em um centro médico acadêmico comparando os dados epidemiológicos da classificação KDIGO em relação às classificações RIFLE e AKIN com alta concordância no diagnóstico e estadiamento dos pacientes. Rodrigues e cols. ⁽⁶⁴⁾ em uma série de mais de mil pacientes encontrou melhores resultados dos critérios KDIGO comparados aos RIFLE quanto à mortalidade precoce e tardia pós-infarto agudo do miocárdio.

Até o momento, apenas três estudos avaliaram pacientes após cirurgia cardíaca aplicando a classificação KDIGO. Em primeiro lugar, Ho e cols. ⁽⁶⁵⁾ avaliaram a variação da creatinina (superior ou inferior a 10%) nas primeiras 6 horas após a cirurgia em 350 pacientes submetidos a revascularização miocárdica (RM) ou cirurgia valvar (CV). Catorze por cento dos pacientes desenvolveram LRA de acordo com os critérios KDIGO e a variação de 10% na CrS imediatamente após a cirurgia foi fortemente associada com subsequente LRA após a cirurgia cardíaca. Sampaio e cols. ⁽⁶⁶⁾ avaliaram a incidência e os fatores de risco para LRA em 321 pacientes após cirurgia cardíaca de acordo com os critérios RIFLE, AKIN e KDIGO. A incidência de LRA variou de 15-

51% e em uma análise ajustada de regressão de Cox, apenas casos diagnosticados pelos critérios KDIGO permaneceram associados ao desfecho composto de morte, necessidade de diálise e hospitalização prolongada. Finalmente, Bastin e cols.⁽¹⁴⁾ avaliaram retrospectivamente 1.881 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca comparando as classificações RIFLE, AKIN e KDIGO. A área sob a curva ROC para a mortalidade hospitalar foi significativamente maior com a classificação AKIN em comparação com os critérios de RIFLE. A incidência e os resultados de LRA de acordo com as classificações AKIN e KDIGO foram idênticos.

Objetivos

Os objetivos dos nossos estudos foram:

1. Avaliar a incidência e mortalidade associada à LRA de acordo com os critérios AKIN em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea.
2. Avaliar preditores de mortalidade em 30 dias em pacientes submetidos a cirurgia valvar em vigência de endocardite infecciosa ativa
3. Avaliar a LRA baseada nos critérios KDIGO como preditor de óbito em 30 dias em pacientes com creatinina sérica pré-operatória acima dos limites da normalidade submetidos a cirurgia cardíaca (RM ou CV).
4. Avaliar a LRA baseada nos critérios KDIGO como preditor de óbito em 30 dias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (RM ou CV).

Artigos Científicos:

Artigo 1: Lesão Renal Aguda após Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea (Acute Kidney Injury after On-pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery)

Autores: Maurício de Nassau Machado, Rafael Carlos Miranda, Isabela Thomaz Takakura, Eduardo Palmegiani, Carlos Alberto dos Santos, Marcos Aurélio Oliveira, Osana M. Mouco, Mauro E. Hernandez, Maria Angélica Lemos, Lília N. Maia.

Periódico: Arq Bras Cardiol 2009; 93(3):247-252

Artigo 2: Tratamento cirúrgico para endocardite infecciosa e mortalidade hospitalar em centro único brasileiro (Surgical treatment for infective endocarditis and hospital mortality in a Brazilian single-center)

Autores: Maurício de Nassau Machado, Marcelo Arruda Nakazone, Jamil Ali Murad-Júnior, Lilia Nigro Maia.

Periódico: Rev Bras Cir Cardiovasc 2013;28(1): 29-35

Artigo 3: Lesão Renal Aguda baseada nos Critérios KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) em pacientes com Creatinina Sérica Elevada Submetidos a Cirurgia Cardíaca (Acute Kidney Injury Based on KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Criteria in Patients with Elevated Baseline Serum Creatinine Undergoing Cardiac Surgery)

Autores: Maurício de Nassau Machado; Marcelo Arruda Nakazone; Lilia Nigro Maia.

Periódico: Rev Bras Cir Cardiovasc <http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20140049>

Artigo 4: Prognostic Value of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes Definition and Staging (KDIGO) Criteria

Autores: Maurício de Nassau Machado; Marcelo Arruda Nakazone; Lilia Nigro Maia.

Periódico: PLoS ONE 9(5): e98028. doi:10.1371/journal.pone.0098028

Artigo 1: Lesão Renal Aguda após Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea (Acute Kidney Injury after On-pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery)

Autores: Maurício de Nassau Machado, Rafael Carlos Miranda, Isabela Thomaz Takakura, Eduardo Palmegiani, Carlos Alberto dos Santos, Marcos Aurélio Oliveira, Osana M. Mouco, Mauro E. Hernandez, Maria Angélica Lemos, Lília N. Maia.

Periódico: Arq Bras Cardiol 2009; 93(3):247-252



Lesão Renal Aguda após Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea

Acute Kidney Injury after On-pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Maurício de Nassau Machado, Rafael Carlos Miranda, Isabela Thomaz Takakura, Eduardo Palmegiani, Carlos Alberto dos Santos, Marcos Aurélio Oliveira, Osana M. Mouco, Mauro E. Hernandez, Maria Angélica Lemos, Lília N. Maia
Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, São José do Rio Preto, SP, Brasil

Resumo

Fundamento: A lesão renal aguda (LRA) é uma doença complexa para a qual, atualmente, não há uma definição padrão aceita. A AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) representa uma tentativa de padronização dos critérios para diagnóstico e estadiamento da LRA, baseando-se nos critérios RIFLE (*risk, injury, failure, loss, e end-stage kidney disease*), publicados recentemente.

Objetivos: Avaliar a incidência e mortalidade associada à LRA em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (RM) com circulação extracorpórea (CEC).

Métodos: O total de 817 pacientes foi dividido em dois grupos: LRA negativa (-), com 421 pacientes (51,5%), e LRA positiva (+), com 396 pacientes (48,5%). Foi considerado LRA a elevação da creatinina em 0,3 mg/dl ou aumento em 50% da creatinina em relação a seu valor basal.

Resultados: A mortalidade em 30 dias dos pacientes com e sem LRA foi de 12,6% e 1,4%, respectivamente ($p < 0,0001$). Em um modelo de regressão logística multivariada, LRA após RM com CEC foi preditora independente de óbito em 30 dias (OR 6,7 – $p = 0,0002$). Esse grupo de pacientes teve maior tempo de permanência em UTI [mediana 2 dias (2 a 3) vs. 3 dias (2 a 5) – $p < 0,0001$] e uma maior proporção de pacientes com permanência prolongada na terapia intensiva (> 14 dias) – 14% vs. 2%; $p < 0,0001$.

Conclusão: Na população estudada, mesmo uma discreta alteração da função renal baseada nos critérios do “*Acute Kidney Injury Network – AKIN*” foi preditora independente de óbito em 30 dias após RM com CEC. (Registro ClinicalTrials.gov - NCT00780845). (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3):247-252)

Palavras-chave: Insuficiência renal aguda, revascularização miocárdica, circulação extracorpórea, mortalidade.

Summary

Background: The acute kidney injury (AKI) is a complex disease for which there is no accepted standard definition nowadays. The Acute Kidney Injury Network (AKIN) represents an attempt to standardize the criteria for diagnosis and staging of acute renal dysfunction based on recently published RIFLE criteria, that means, (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease).

Objectives: To evaluate the incidence and associated mortality of AKI in patients submitted to on-pump coronary artery bypass graft surgery (on-pump CABG).

Methods: A total of 817 patients were divided into two groups: negative AKI (-), with 421 patients (51.5%), and positive AKI (+), with 396 patients (48.5%). Increase of 0.3 mg/dl in creatinine or of 50% in creatinine's basal value was considered as AKI.

Results: The rate of patient's mortality with or without AKI within 30 days after cardiac surgery was 12.6% and 1.4%, respectively ($p < 0.0001$). In a multivariate logistic regression model, AKI after on-pump CABG was an independent predictor of death within 30 days (OR=6.7; $p=0.0002$). This group of patients presented a longer period of permanency in intensive care unit (ICU) [median 2 days (2 to 3) versus 3 days (2 to 5); $p=0.0001$] and a bigger proportion of patients with prolonged permanence in intensive care (>14 days) (14 versus 2%; $p=0.0001$).

Conclusion: In the studied population, even a discrete alteration in renal function, based on AKIN criteria, was an independent predictor of death in 30 days after on-pump CABG. (ClinicalTrials.gov Registry: NCT00780845). (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3):230-235)

Key Words: Renal insufficiency, acute; myocardial revascularization; extracorporeal circulation; mortality.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Maurício de Nassau Machado •

Rua José Elias Abud, 242 - Tarraf II - 15092-490 - São José do Rio Preto, SP, Brasil

E-mail: nassau@cardiol.br

Artigo recebido em 12/11/08; revisado recebido em 28/01/09; aceito em 01/04/09

Artigo Original

Introdução

A lesão renal aguda (LRA) é uma síndrome complexa que ocorre em uma grande variedade de situações, com manifestações que variam de pequena elevação na creatinina sérica (CrS) à insuficiência renal anúrica. Seus resultados clínicos vão da total recuperação à morte, podendo incluir o desenvolvimento de doença renal crônica e progressão para dependência de diálise. A LRA é uma complicação comum em pacientes gravemente enfermos que gera aumento dos custos hospitalares¹ e se associa a alta mortalidade, sendo um preditor independente do risco de morte^{2,3}.

Apesar de vários avanços no tratamento e no conhecimento da patogenia da LRA, muitos aspectos nesse campo ainda são controversos, confusos e sem consenso. Mais de 30 definições diferentes têm sido usadas na literatura, dificultando comparações^{4,5}.

Após a cirurgia cardíaca, a LRA pode ocorrer em até 41,3% dos pacientes, com necessidade de diálise em até 9,6% (principalmente em pacientes com lesão renal pré-operatória)⁶. A mortalidade hospitalar é próxima de 1% quando não há piora na função renal; fica em torno de 20% com alterações moderadas da função renal; e excede 50% quando há necessidade de diálise⁷⁻¹⁰.

Esforços na tentativa de se alcançar consenso sobre as definições de LRA levaram à formação da "International Acute Kidney Injury Network (AKIN)". Essa nova definição de LRA foi desenvolvida de acordo com a classificação em cinco passos que utiliza a sigla RIFLE (*risk, injury, failure, loss e end-stage kidney disease*)⁴, baseada em alterações na CrS e/ou no débito urinário, e que divide a LRA em três categorias, de acordo com a gravidade, e em duas categorias refletindo persistência da perda da função renal. Pelos critérios propostos pela classificação AKIN, o aumento da CrS maior ou igual a 0,3 mg/dl, ou aumento acima de 50% em seu valor basal (em intervalo de pelo menos 48 horas) caracteriza LRA.

Nosso objetivo foi avaliar a incidência de complicações clínicas e morte associadas à lesão renal aguda, baseado nos critérios propostos pela classificação AKIN, em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (RM) com circulação extracorpórea (CEC).

Métodos

Seleção dos Pacientes

Foram avaliados, de forma aberta e consecutiva, 1.151 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2008. Os dados foram obtidos prospectivamente por coleta de informações em banco de dados informatizado com a análise das variáveis feita de maneira retrospectiva. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local e registrado no site ClinicalTrials.gov - NCT00780845.

A mudança na CrS foi definida como a diferença entre a creatinina de admissão (pós-operatório imediato) e o mais alto valor obtido durante a permanência na Unidade de Terapia Intensiva.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a função renal baseada na classificação AKIN:

Função Renal Normal [LRA (-)]: Pacientes sem LRA após cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea.

Lesão Renal Aguda [LRA (+)]: Pacientes com aumento na CrS maior ou igual a 0,3 mg/dl, ou aumento na CrS maior ou igual a 50% o valor basal, em intervalo de pelo menos 48 horas¹¹.

As variáveis avaliadas foram: mortalidade em 30 dias; internação prolongada em terapia intensiva; além de complicações clínicas como fibrilação atrial, reintubação por complicações pulmonares, ventilação mecânica (VM) prolongada (> 24 horas), infecção de sítio cirúrgico profundo (mediastinite) e disfunção neurológica tipo I. A estimativa pré-operatória de risco de óbito hospitalar foi feita pelo *Logistic EuroSCORE*^{12,13}.

Dosagem da creatinina sérica

A CrS foi dosada pelo método colorimétrico de Jaffé (ADVIA™ 1650 - Bayer). Os valores de referência da normalidade em adultos são: 0,6 mg/dl a 1,3 mg/dl para homens, e 0,6 mg/dl a 1,0 mg/dl para mulheres.

Definição das complicações

Foram definidos como complicações clínicas do pós-operatório:

Arritmias cardíacas: fibrilação atrial aguda com duração superior a 1 hora.

Reintubação por complicações pulmonares: reintubação traqueal por insuficiência respiratória devida a alterações mecânicas da ventilação ou infecção respiratória (traqueobronquites ou pneumonia).

Mediastinite: secreção mediastinal associada a sinais clínicos de infecção (febre, leucocitose, dor torácica) com ou sem instabilidade esternal e com cultura de secreções ou hemocultura positiva durante os primeiros 30 dias de pós-operatório.

Lesão neurológica tipo I: déficit motor focal novo e persistente, coma, convulsão ou lesão encefálica documentada à tomografia computadorizada de crânio ou ressonância magnética.

Óbitos: mortalidade por todas as causas no período de 30 dias após a cirurgia.

Critérios de Inclusão

Pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea que possuam pelo menos duas dosagens séricas de creatinina após a cirurgia, com intervalo de pelo menos 48 horas.

Critérios de Exclusão

Pacientes portadores de doença renal crônica terminal em tratamento dialítico prévio à cirurgia cardíaca.

Análise Estatística

Os dados categóricos são apresentados em números absolutos e percentuais, e as variáveis contínuas em média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana e interquartis. As variáveis contínuas entre os grupos são comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. O teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para a comparação das variáveis categóricas. Curvas de Kaplan-Meier foram construídas para mortalidade em 30 dias, e o valor p calculado pelo teste de Log-Rank e Wilcoxon.

A discriminação da presença de LRA foi determinada e comparada pela análise da curva ROC (*receiver operating characteristic*) para mortalidade em 30 dias. Com esse teste, uma área sob a curva ROC de 1,0 indica perfeita discriminação, à medida que uma área menor que 0,5 significa que o teste não é melhor que o acaso. Áreas de 0,5 a 0,7 sugerem baixa discriminação preditiva, e valores acima de 0,7 confirmam a utilidade do modelo como preditor de risco¹⁴. O cálculo do intervalo de confiança da área sob a curva ROC foi feito com o teste de Wilcoxon.

A regressão logística multivariada foi utilizada para determinação de preditores independentes para óbito. *Odds Ratio* e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados entre as principais complicações clínicas e óbito, comparando pacientes com função normal a pacientes com LRA baseado na classificação AKIN.

Valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos (bicaudais). O software utilizado para a análise estatística foi o *Stats Direct Statistics* v. 2.5.8.

Resultados

Dos 1.151 pacientes avaliados, 817 (71%) foram operados com circulação extracorpórea. A idade média dos pacientes foi de 61 ± 9 anos, sendo 567 pacientes (70%) do sexo masculino. A mediana do EuroSCORE foi 1,8 (1,2 a 3,0). Preencheram os critérios diagnósticos para LRA baseados na classificação AKIN 396 pacientes (48,5%), e 31 pacientes (3,8%) necessitaram diálise. Pacientes LRA (+) eram mais idosos (60 vs. 62 anos), tinham maiores taxas de diabetes mellitus (31% vs. 39%) e o sexo feminino foi predominante (26,6% vs. 35,0%). Não houve diferenças estatisticamente significativas no tempo de CEC entre os grupos (Tabela 1). A elevação média da creatinina foi de 21% no grupo LRA (-) contra 61% no grupo LRA (+). Pacientes que evoluíram com LRA no pós-operatório tiveram valor basal no segundo dia pós-operatório e valores de pico de CrS superiores aos dos pacientes sem LRA (Tabela 2).

A mediana de permanência em UTI foi de 2 versus 3 dias, e uma maior proporção de pacientes LRA (+) teve permanência prolongada em UTI (> 14 dias), 14% vs. 2%. A mortalidade em 30 dias dos pacientes LRA (+) foi de 12,6%, comparado com 1,4% dos pacientes LRA (-) [$p < 0,0001$; poder para 5% de significância estatística $> 99,99\%$ e risco atribuível da população de 79%] (Tabela 3 e Gráfico 1). A área sob a curva ROC para presença de LRA e óbito foi de 0,72 (IC 95%: 0,67 a 0,76), com sensibilidade de 89%, especificidade de 54%, valor preditivo positivo de 13% e

Tabela 1 - Características de base dos pacientes

Características de Base	LRA (-) n 421	LRA (+) n 396	Valor p
Homens [n (%)]	309 (73,4)	258 (65,2)	0,013
Idade (med $\pm$ DP)	60,3 $\pm$ 9,5	61,7 $\pm$ 9,1	0,039
IMC (med $\pm$ DP)	27,4 $\pm$ 4,1	26,8 $\pm$ 4,3	0,071
Diabetes Mellitus [n (%)]	130 (30,9)	154 (38,9)	0,020
Disfunção VE moderada/grave [n (%)]	112 (26,6)	108 (27,3)	0,891
Uso de BIA [n (%)]	28 (6,7)	28 (7,1)	0,921
Tempo de CEC (med $\pm$ DP)	95,4 $\pm$ 23,5	96,2 $\pm$ 25,4	0,646
Número de enxertos distais [mediana; (mín e máx)]	3 (1 a 5)	3 (1 a 5)	0,703
Logistic EuroScore [mediana (Q1 e Q3)]	1,7 (1,1 - 2,7)	2 (1,2 - 3,3)	0,002

LRA - lesão renal aguda; n - número de pacientes; med - média; DP - desvio padrão; IMC - índice de massa corporal; VE - ventrículo esquerdo; BIA - balão intra-aórtico; CEC - circulação extracorpórea; mín - valor mínimo; máx - valor máximo; Q1 - 25º percentil; Q3 - 75º percentil.

Tabela 2 - Análise dos valores de creatinina

Creatinina	LRA (-) n 421	LRA (+) n 396	Valor p
Creatinina de admissão (med $\pm$ DP)	1,21 $\pm$ 0,30	1,35 $\pm$ 0,50	< 0,0001
Creatinina 2º PO (med $\pm$ DP)	1,05 $\pm$ 0,30	1,41 $\pm$ 0,87	< 0,0001
Creatinina de Pico (med $\pm$ DP)	1,26 $\pm$ 0,31	2,10 $\pm$ 1,35	< 0,0001
%Aumento da Creatinina (Pico/Basal)	21 $\pm$ 14,0	61 $\pm$ 77,0	< 0,0001

LRA - lesão renal aguda; n - número de pacientes; med - média; DP - desvio padrão; PO - pós-operatório.

valor preditivo negativo de 99% (Gráfico 2). Em um modelo de regressão logística multivariada, a LRA no pós-operatório de RM com CEC foi preditora independente de óbito em 30 dias (*Odds Ratio*: 6,7; $p = 0,0002$) (Tabela 4). Pacientes que necessitaram diálise (3,8%) tiveram mortalidade de 55%.

A análise de subgrupo demonstrou que tanto em pacientes com CrS basal normal (homens $\leq 1,3$ mg/dl e mulheres $\leq 1,0$ mg/dl), quanto naqueles com CrS alterada (homens $\geq 1,4$ mg/dl e mulheres $\geq 1,1$ mg/dl), a presença de LRA no pós-operatório foi preditora independente de óbito em 30 dias (Tabela 4).

Artigo Original

Tabela 3 - Complicações clínicas após RM com CEC

Complicações clínicas	LRA (-) n 421	LRA (+) n 396	Valor p
Tempo de internação UTI [mediana (Q1 e Q3)]	2 (2 a 3)	3 (2 a 5)	< 0,0001
Readmissão UTI [n (%)]	7 (1,7)	33 (8,3)	< 0,0001
Permanência em UTI > 14 dias [n (%)]	8 (1,9)	56 (14,1)	< 0,0001
Reintervenção por Sangramento [n (%)]	3 (0,7)	14 (3,5)	0,01
Fibrilação atrial [n (%)]	26 (6,2)	61 (15,4)	< 0,0001
Reintubação por complicações pulmonares [n (%)]	14 (3,3)	71 (17,9)	< 0,0001
Ventilação mecânica > 24 horas [n (%)]	18 (4,3)	77 (19,4)	< 0,0001
Diálise	0 (0)	31 (7,8)	< 0,0001
Lesão neurológica tipo I [n (%)]	11 (2,6)	26 (6,6)	0,01
Óbito em 30 dias [n (%)]	6 (1,4)	50 (12,6)	< 0,0001

LRA - lesão renal aguda; n - número de pacientes; UTI - unidade de terapia intensiva; Q1 - 25º percentil; Q3 - 75º percentil; med - média; DP - desvio padrão

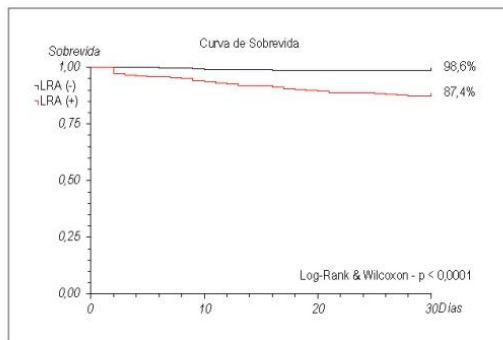


Gráfico 1 - Curva de Kaplan-Meier para sobrevida em 30 dias.

No subgrupo de pacientes com CrS basal normal, a prevalência de LRA foi de 40% e a mortalidade em 30 dias foi de 11,2% vs. 1,1% ($p < 0,0001$; poder para 5% de significância estatística de 98,7% e risco atribuível da população de 78,3%). A prevalência de LRA em pacientes com CrS basal alterada foi de 59%, com mortalidade de 14% vs. 2% naqueles sem LRA pós-operatória ($p < 0,0001$; poder para 5% de significância estatística de 98% e risco atribuível da população de 78%).

No modelo de regressão logística multivariada, apenas LRA e VM > 24 horas foram preditoras independentes de óbito, tanto na análise global quanto nos subgrupos (Tabela 4).

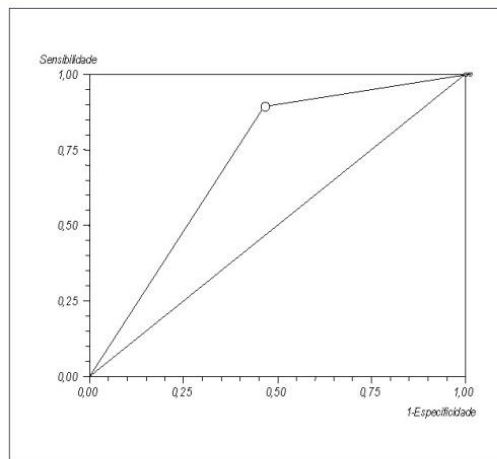


Gráfico 2 - Curva ROC (receiver operating characteristic). Acurácia da LRA para óbito em 30 dias. Área sob a curva ROC = 0,72 (IC 95% - 0,67 to 0,76); Sensibilidade = 89% (IC 95% - 78% a 96%); Especificidade = 54% (IC 95% - 51% a 58%); Valor preditivo positivo = 13%; Valor preditivo negativo = 99%

Discussão

Após a cirurgia cardíaca e dependente do critério utilizado, a LRA pode ocorrer em até 41,3% dos pacientes, com necessidade de diálise em até 9,6% (principalmente em pacientes com lesão renal pré-operatória)⁶. A mortalidade hospitalar é próxima de 1% quando não há piora na função renal, fica em torno de 20% com alterações moderadas da função renal e excede 50% quando há necessidade de tratamento dialítico^{7,9,10,15,16}.

A LRA é uma situação clínica complexa e de etiologia heterogênea para a qual nefrologistas e intensivistas têm discutido a necessidade de padronização diagnóstica, estadiamento e prognóstico. Uma classificação ideal para LRA deveria ter alta acurácia e ser preditora de resultados clínicos relevantes e de mortalidade. Vários trabalhos têm sido publicados em pacientes gravemente enfermos^{15,17} e pacientes submetidos a cirurgia cardíaca^{1,18-20} na tentativa de validação desses critérios.

Em nosso estudo, observamos que a classificação AKIN pode facilmente ser aplicada em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. De acordo com esse estadiamento, 48,5% dos pacientes preencheram critérios para LRA, mostrando prevalência acima da encontrada em outras publicações. Apesar da aplicação dos mesmos critérios diagnósticos, as taxas de LRA são bastante variáveis, oscilando de 6,9% a 42,5% de incidência^{1,21}. A mortalidade dos pacientes com LRA estudados foi alta (12,6%), atingindo 55% naqueles que necessitaram diálise (em contraste com 1,4% de óbitos nos pacientes sem LRA). Apesar das taxas ainda mais altas de LRA (59%) e mortalidade (14%) em pacientes com CrS basal alterada, aqueles que tiveram sua função renal mantida no pós-operatório apresentaram baixa mortalidade (2%), como já demonstrado em outros estudos^{6,22}.

Tabela 4 - Regressão logística multivariada. Preditores independentes de óbito após RM com CEC

Preditores de óbito	Todos os pacientes (n = 817)			CrS basal normal* (n = 448)			CrS basal alterada† (n = 369)		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Idade	1,1	0,9 a 1,1	0,389	1,0	0,9 a 1,1	0,305	1,0	0,9 a 1,1	0,417
IMC	0,9	0,8 a 1,0	0,079	0,8	0,7 a 0,9	0,004	1,0	0,9 a 1,1	0,890
Readmissão UTI	4,8	1,6 a 14,9	0,006	12,0	1,1 a 125,7	0,037	3,7	0,9 a 15,5	0,071
Lesão Renal Aguda	6,7	2,5 a 18,2	0,0002	10,4	2,0 a 57,0	0,007	5,2	1,2 a 22,5	0,026
Tempo de CEC	1,0	0,9 a 1,0	0,079	1,0	1,0 a 1,1	0,077	1,0	1,0 a 1,0	0,280
Reintervenção por Sangramento	1,1	0,3 a 4,4	0,935	0,4	0,1 a 6,5	0,519	3,0	0,5 a 18,5	0,225
Infecção respiratória	2,0	0,8 a 5,0	0,147	2,5	0,4 a 16,7	0,300	1,4	0,4 a 4,6	0,578
Reintubação Por complicações Pulmonares	1,9	0,7 a 5,3	0,216	0,2	0,1 a 1,8	0,162	4,2	1,1 a 15,8	0,033
Ventilação Mecânica > 24 horas	11,3	3,7 a 33,9	<0,0001	71,3	8,0 a 636,7	0,0001	8,6	2,1 a 35,6	0,003
Mediastinite	0,4	0,1 a 1,9	0,248	0,5	0,1 a 9,7	0,625	0,5	0,1 a 3,5	0,505
Lesão Neurológica Tipo I	1,5	0,6 a 4,1	0,382	7,5	1,3 a 42,6	0,023	0,6	0,1 a 2,4	0,467

CrS - creatinina sérica; OR - Odds Ratio; IC - intervalo de confiança; IMC - índice de massa corporal; UTI - unidade de terapia intensiva; CEC - circulação extracorpórea; n - número de pacientes; *CrS basal normal - homens $\leq 1,3$ mg/dl e mulheres $\leq 1,0$ mg/dl; †CrS basal alterada - homens $\geq 1,4$ mg/dl e mulheres $\geq 1,1$ mg/dl

Essas novas recomendações para o diagnóstico de LRA ainda não foram amplamente testadas e validadas. Estudos no contexto da terapia intensiva geral têm demonstrado seu valor relacionado a resultados clínicos e ao aumento de mortalidade^{17,23,24}. Na cirurgia cardíaca, onde a LRA representa importante complicação clínica, a classificação RIFLE e AKIN têm demonstrado alta acurácia para detecção de pacientes com maior risco para complicações clínicas, aumento de custos hospitalares e óbito em curto prazo^{1,18-20,25}.

Ostermann e cols.¹⁵, avaliando um banco de dados do Reino Unido e Alemanha (*Riyadh Intensive Care Unit Program database*) com 41.972 pacientes admitidos em 22 unidades de terapia intensiva, no período de 1989 a 1999, demonstraram a incidência de LRA baseada na classificação RIFLE de 35,8% (*risk*: 17,2%; *injury*: 11% e *failure*: 7,6%) com mortalidade de 20,9%, 45,6% e 56,8%, respectivamente. Pacientes que não evoluíram com LRA tiveram mortalidade de 8,4%.

Bagshaw e cols.¹⁷ analisaram informações de 120.123 pacientes admitidos por mais de 24 horas em 57 UTIs espalhadas pela Austrália (*Australian New Zealand Intensive Care Society Adult Patient Database*) em um grupo heterogêneo de pacientes gravemente enfermos. De acordo com os critérios RIFLE aplicados no dia de admissão, a LRA ocorreu em 36,1% dos pacientes (*risk*: 16,3%; *injury*: 13,6% e *failure*: 6,3%) com mortalidade de 17,9%, 27,7% e 33,2%, respectivamente. Na análise multivariada, cada categoria RIFLE foi independentemente associada à mortalidade hospitalar (*Odds Ratio*: *risk*: 1.58; *injury*: 2.54 e *failure*: 3.22).

Kuitunen e cols.²⁰, analisando 813 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, encontraram 19,3% de pacientes com LRA baseado na classificação RIFLE. Pacientes com lesão renal grave, RIFLE-F (*failure*), tiveram mortalidade em 90 dias de 32,5%, quando comparado aos 8% naqueles com RIFLE-R (*risk*) e aos 21,4% com RIFLE-I (*injury*). Pacientes sem LRA tiveram mortalidade de 0,9%. Em um modelo de regressão logística multivariada, a classificação RIFLE foi preditora independente de mortalidade em 90 dias.

Novos marcadores como Cistatina C, Interleucina-18, "Kidney Injury Molecule-1" (KIM-1) e "Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin" (NGAL) têm sido testados para detecção precoce dos pacientes com LRA²⁶, mas sua utilidade e/ou superioridade ainda precisam ser provadas.

De maneira clara, este estudo demonstra que mesmo discretas alterações da função renal, baseadas nos critérios propostos pela classificação AKIN, são preditoras independentes de óbito em 30 dias após RM com CEC, tanto em pacientes com CrS basal normal quanto naqueles com CrS basal alterada. O aumento percentual ($\geq 50\%$) ou absoluto ($\geq 0,3$ mg/dl) da CrS ainda persiste como poderosa ferramenta para avaliação da função renal em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Conclusão

Na população estudada, mesmo uma discreta alteração da função renal baseada no estadiamento proposto pelo "Acute Kidney Injury Network - AKIN" foi preditora independente

Artigo Original

de óbito em 30 dias. Esse grupo de pacientes teve maior permanência e maiores taxas de internação prolongada (> 14 dias) em UTI, além de maior proporção de complicações clínicas no pós-operatório.

Agradecimentos

Agradecemos à equipe multidisciplinar de nossa instituição e sobretudo aos profissionais de saúde da unidade de cuidados pós-operatórios da cirurgia cardíaca sem os quais não seria possível a realização deste trabalho.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23 (6): 1970-4.
2. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *JAMA*. 1998; 104: 343-8.
3. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluation by SOFA score. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 915-21.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8 (4): R204-R212.
5. Lameire N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10(6): 468-75.
6. Yehia M, Collins JF, Beca J. Acute renal failure in patients with pre-existing renal dysfunction following coronary artery bypass grafting. *Nephrology (Carlton)*. 2005; 10 (6): 541-3.
7. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med*. 1998; 128 (3): 194-203.
8. Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ, Evans TW. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture. *Intensive Care Med*. 2000; 26(5): 565-71.
9. Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, Vural KM, Demirbag AE, Boran M, et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. *Perfusion*. 2005; 20 (6): 317-22.
10. Landoni G, Zangrillo A, Franco A, Aletti G, Roberti A, Calabro MG, et al. Long-term outcome of patients who require renal replacement therapy after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23 (1): 17-22.
11. 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*. 2007; 11 (2): R31.
12. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 16 (1): 9-13.
13. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 15 (6): 816-22.
14. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988; 240: 1285-93.
15. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007; 35 (8): 1837-43.
16. Santos FO, Silveira MA, Maia RB, Monteiro MD, Martinelli R. Acute renal failure after coronary artery bypass surgery with extracorporeal circulation - incidence, risk factors, and mortality. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83 (2): 150-4.
17. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23 (4): 1203-10.
18. Heringlake M, Knappe M, Vargas HO, Lufft H, Kindgen-Milles D, Bottiger BW, et al. Renal dysfunction according to the ADQI-RIFLE system and clinical practice patterns after cardiac surgery in Germany. *Minerva Anesthesiol*. 2006; 72 (7-8): 645-54.
19. Arnaoutakis GJ, Bihorac A, Martin TD, Hess PJ Jr, Klodell CT, Ejaz AA, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134 (6): 1554-60.
20. Kuitunen A, Vento A, Suojäranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81 (2): 542-6.
21. Lombardi R, Ferreira A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Ren Fail*. 2008; 30 (2): 155-60.
22. Weerasinghe A, Hornick P, Smith P, Taylor K, Ratnatunga C. Coronary artery bypass grafting in non-dialysis-dependent mild-to-moderate renal dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121 (6): 1083-9.
23. 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.
24. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*. 2008; 12 (2): R47.
25. Massoudy P, Wagner S, Thielmann M, Herold U, Kottenberg-Assenmacher E, Marggraf G, et al. Coronary artery bypass surgery and acute kidney injury--impact of the off-pump technique. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23 (9): 2853-60.
26. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008; 36 (4 Suppl): S159-65.

Artigo 2: Tratamento cirúrgico para endocardite infecciosa e mortalidade hospitalar em centro único brasileiro (Surgical treatment for infective endocarditis and hospital mortality in a Brazilian single-center)

Autores: Maurício de Nassau Machado, Marcelo Arruda Nakazone, Jamil Ali Murad-Júnior, Lilia Nigro Maia.

Periódico: Rev Bras Cir Cardiovasc 2013;28(1): 29-35

Observação: Apesar do enfoque desse artigo fosse demonstrar a endocardite infecciosa como preditor de óbito em uma população submetida a cirurgia valvar, na análise de regressão múltipla de Cox ficou evidenciado a LRA como preditor independente de óbito hospitalar, sendo assim incluído esse artigo no escopo da tese.

Surgical treatment for infective endocarditis and hospital mortality in a Brazilian single-center

Tratamento cirúrgico para endocardite infecciosa e mortalidade hospitalar em centro único brasileiro

Maurício Nassau Machado^{1,2}, Marcelo Arruda Nakazone^{1,3}, Jamil Ali Murad-Júnior¹, Lília Nigro Maia⁴

DOI: 10.5935/1678-9741.20130006

RBCCV 44205-1437

Abstract

Objective: We evaluated patients underwent cardiac valve surgery in the presence of infective endocarditis in an attempt to identify independent predictors of 30-day mortality.

Methods: We evaluated 837 consecutive patients underwent cardiac valve surgery from January 2003 to May 2010 in a tertiary hospital in São José do Rio Preto, São Paulo (SP), Brazil. The study group comprised patients who underwent intervention in the presence of infective endocarditis and was compared to the control group (without infective endocarditis), evaluating perioperative clinical outcomes and 30-day all cause mortality.

Results: In our series, 64 patients (8%) underwent cardiac valve surgery in the presence of infective endocarditis, and 37.5% of them had surgical intervention in multiple valves. The study group had prolonged ICU length of stay (16%), greater need for dialysis (9%) and higher 30-day mortality (17%) compared to the control group (7%, $P=0.020$; 2%, $P=0.002$ and 9%, $P=0.038$; respectively). In a Cox regression analysis, age ($P = 0.007$), acute kidney injury ($P = 0.004$), dialysis ($P = 0.026$), redo surgery ($P = 0.026$), re-exploration for bleeding ($P = 0.013$), tracheal reintubation ($P < 0.001$) and type I neurological injury ($P < 0.001$) were identified as independent predictors for death. Although the manifestation of infective endocarditis influenced on mortality in univariate

analysis, multivariate Cox regression analysis did not confirm such variable as an independent predictor of death.

Conclusion: Age and perioperative complications stand out as predictors of hospital mortality in Brazilian population. Cardiac valve surgery in the presence of active infective endocarditis was not confirmed itself as an independent predictor of 30-day mortality.

Descriptors: Bacterial endocarditis. Cardiac surgical procedures. Hospital mortality.

Resumo

Objetivo: Avaliamos pacientes submetidos à cirurgia valvar em vigência de endocardite infecciosa na tentativa de identificar preditores independentes de mortalidade intrahospitalar em 30 dias.

Métodos: Foram avaliados 837 pacientes consecutivamente submetidos à cirurgia valvar, no período de janeiro de 2003 a maio de 2010, em um hospital terciário de São José do Rio Preto, SP, Brasil. O Grupo de Estudo compreendeu indivíduos submetidos à intervenção em vigência de endocardite infecciosa e foi comparado ao Grupo Controle, considerando complicações clínicas perioperatórias e óbito por todas as causas em 30 dias.

1. Cardiologist Assistant at the Postoperative Cardio Surgery Care Unit and Coronary Care Unit from Hospital de Base, São José do Rio Preto Medical School (FAMERP). Specialist in Cardiology by SBC/AMB, São José do Rio Preto, SP, Brazil.
2. Post-graduation program in Health Sciences, FAMERP, São José do Rio Preto, SP, Brazil.
3. Technical Scientific Coordinator at Centro Integrado de Pesquisas – Hospital de Base /FAMERP, São José do Rio Preto, SP, Brazil.
4. Professor from São José do Rio Preto Medical School. Chief of the Coronary Care Unit and Medical Clinical Research Coordinator at Centro Integrado de Pesquisas – Hospital de Base /FAMERP, São José do Rio Preto, SP, Brazil.

This work was developed in Cardiac Intensive Care Unit from Hospital de Base, São José do Rio Preto Medical School, São José do Rio Preto, SP, Brazil.

Some results were presented in XXXII Congress from Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, SP, Brazil.

Correspondence address:

Maurício Nassau Machado
Hospital de Base de São José do Rio Preto
Av. Brigadeiro Faria Lima, 5544 – 5º floor – Unidade Coronária (UCor)
– São José do Rio Preto, SP, Brazil – Zip code: 15090-000
E-mail: maunmac@gmail.com

Article received on July 15th, 2012
Article accepted on September 25th, 2012

Abbreviations, Acronyms & Symbols	
CG	Control group
CI	Confidence interval
CVS	Cardiac valve surgery
SG	Study group
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
HR	Hazard ratio
ICU	Intensive care unit
IE	Infective endocarditis
SD	Standard deviation

Resultados: Em nossa casuística, 64 (8%) pacientes foram submetidos à cirurgia valvar em vigência de endocardite infecciosa, sendo 37,5% deles com indicação de intervenção cirúrgica em múltiplas valvas. O Grupo de Estudo apresentou maior permanência em Unidade de Terapia Intensiva (16%),

necessidade de diálise (9%) e maior mortalidade em 30 dias (17%) comparado ao Grupo Controle (7%, $P=0,020$; 2%, $P=0,002$ e 9%, $P=0,038$; respectivamente). A análise de regressão de Cox confirmou idade ($P=0,007$), lesão renal aguda ($P=0,004$), diálise ($P=0,026$), reoperação ($P=0,026$), reintervenção por sangramento ($P=0,013$), reintubação orotraqueal ($P<0,001$) e lesão neurológica tipo I ($P<0,001$) como preditores independentes para óbito. Embora a manifestação de endocardite infecciosa influencie na mortalidade na análise univariada, a regressão de Cox não confirmou tal variável como preditor independente de óbito em nossa casuística.

Conclusão: Idade e complicações perioperatórias destacam-se como preditores de mortalidade hospitalar em população brasileira. Cirurgia valvar em vigência de infecção ativa não se confirma como preditor independente de óbito nesta casuística.

Descritores: Endocardite bacteriana. Procedimentos cirúrgicos cardíacos. Mortalidade hospitalar.

INTRODUCTION

Surgical mortality for infective endocarditis (IE), while declining in the last decades, stands out as an important cause of death in native or prosthetic valve interventions [1-3], justifying early diagnosis and appropriate antibiotic therapy as key points to the success of the treatment [4].

Clinical complications and treatment failure may suggest surgical valve replacement for IE by up to 60% of cases [5-7]. However, due to possible association between increased incidence of postoperative complications and mortality, the real benefit of early surgical intervention on IE remains doubtful [8].

In the absence of adequate treatment, IE can be fatal. Despite the medical and surgical treatment being able to modify the course of disease, mortality remains high, ranging from 17% to 36% of cases according to the population studied [9,10]. In this context, this study evaluated the mortality of patients undergoing cardiac valve surgery (CVS) in the presence of IE in an attempt to identify independent predictors of 30-day mortality in a regional referral center.

METHODS

This study evaluated 837 patients admitted to the São José do Rio Preto Medical School Cardiac Surgery Postoperative Intensive Care Unit after CVS from January 2003 to May 2010. This Brazilian Hospital is a regional tertiary referral service with 540 beds for a population demand of 1.5 million inhabitants. In this research, patients were divided into two groups: (SG) study group, subjects undergoing CVS in the presence of

IE; and (CG) control group, consisting of patients with CVS performed in the absence of IE. The analysis was conducted as a prospectively historical type, including gathering information on the local computer database. The constitution of SG considered the recent recommendations of the American College of Cardiology / American Heart Association for IE surgical approach [11]. This study was approved by the São José do Rio Preto Medical School Ethics Committee (6079/2010) and, because of its observational nature, the informed consent was waived.

We evaluated demographic data, clinical outcomes and complications occurred in the postoperative period, and 30-day all cause mortality. Categorical data are presented as absolute numbers and percentages, and continuous variables as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median and interquartile, when applicable. Categorical data were compared by chi-square test or Fisher's exact test and continuous variables were compared using the nonparametric Mann-Whitney test. Survival curve was constructed to demonstrate the outcome of 30-day mortality for both groups. The Cox regression analysis was used to determine independent predictors of 30-day mortality. Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated for predictors of mortality. The analysis was performed with the SPSS software (version 20) and P value <0.05 (two-tailed) was considered statistically significant.

RESULTS

In our series, 64 (8%) patients underwent CVS in the presence of IE, and 37.5% had surgical intervention in multiple valves. In the SG there was predominance of males (67%) lower body mass index (23 kg/m^2), greater value for

European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) (9 points), and greater cardiopulmonary bypass time (100.5 min) compared to CG (47%, $P = 0.002$, 24 kg/m², $P = 0.028$, 90 min, $P = 0.020$ and 4 points, $P < 0.001$, respectively). Table 1 shows the demographic and baseline characteristics of all groups.

The analysis of clinical outcomes demonstrated that the EG had a higher percentage of subjects with prior cardiac valve surgery (47%), higher prolonged intensive care unit (ICU) length of stay (over 14 days) (16%) and need for dialysis (9%) compared to CG (28%, $P = 0.001$; 7%, $P = 0.020$ and 2%, $P = 0.002$, respectively, Table 2). Consequently, patients undergoing CVS in the presence of IE had higher 30-day mortality (17%) compared to those without active infection (9%, $P = 0.038$).

The following variables were included in the univariate Cox analysis: age (years), male gender, body mass index

(kg/m²), readmission to intensive care, diabetes mellitus, CVS in the presence of IE, multiple valve surgery, acute kidney injury, dialysis, left ventricular systolic dysfunction moderate or severe, redo surgery, reoperation for bleeding, tracheal reintubation and type I neurological injury. Table 3 shows the variables associated with 30-day mortality, highlighting age ($P = 0.007$), acute kidney injury ($P = 0.004$), dialysis ($P = 0.026$), redo surgery ($P = 0.026$), reoperation for bleeding ($P = 0.013$), tracheal reintubation ($P < 0.001$) and type I neurological injury ($P < 0.001$) as independent predictors of death determined by multivariate Cox regression model. Cardiac valve surgery in the presence of infective endocarditis was a predictor of death in the non adjusted analysis (HR = 1.96, 95% CI = 1.04 - 3.70, $P = 0.038$, Figure 1). However, after adjustment for predictors in the multivariate model, this variable was not independent ($P = 0.06$).

Table 1. Demographic data and baseline characteristics of patients.

Baseline Characteristics	All Patients n 837	Endocarditis (+) n 64	Endocarditis (-) n 773	P
Age (median, Q1 e Q3)	52 (40 – 61)	52,5 (40 – 61)	52 (40 – 61)	0.902
Men [n (%)]	405 (48%)	43 (67%)	362 (47%)	0.002
BMI (median, Q1 e Q3)	24 (22 – 28)	23 (20 – 26)	24 (22 – 28)	0.028
Diabetes Mellitus [n (%)]	46 (5%)	4 (6%)	42 (5%)	0.773
Mitral Valve Surgery [n (%)]	602 (72%)	43 (67%)	559 (72%)	0.380
Aortic Valve Surgery [n (%)]	374 (45%)	33 (52%)	341 (44%)	0.249
Tricuspid Valve Surgery [n (%)]	213 (25%)	17 (27%)	196 (25%)	0.831
Multiple Valve Surgery [n (%)]	300 (36%)	24 (37,5%)	276 (36%)	0.854
LV Dysfunction moderate/severe [n (%)]	121 (14%)	10 (16%)	111 (14%)	0.782
ECC Time (median, Q1 e Q3)	91 (76 – 113)	100,5 (80 – 125)	90 (75 – 111,5)	0.020
Additive EuroScore (median, Q1 e Q3)	5 (3 – 6)	9 (6 – 11)	4 (3 – 6)	<0.001

n = number of individuals; Q1 and Q3 in reference to Quartis 25% and 75%; BMI = body mass index; LV = left ventricle; ECC = extracorporeal circulation

Table 2. Perioperative clinical complications.

Clinical complication	All Patients n 837	Endocarditis (+) n 64	Endocarditis (-) n 773	P
Length of ICU stay (median, Q1 e Q3)	2 (2 – 4)	4 (2 – 11)	2 (2 – 4)	0.006
ICU Readmission [n (%)]	47 (6%)	2 (3%)	45 (6%)	0.571
Length of ICU stay > 14 days [n (%)]	61 (7%)	10 (16%)	51 (7%)	0.020
Reoperation [n (%)]	246 (29%)	30 (47%)	216 (28%)	0.001
Reintervention for bleeding [n (%)]	33 (4%)	0 (0%)	33 (4%)	0.168
AF [n (%)]	78 (9%)	1 (2%)	77 (10%)	0.026
Reintubation for lung complications [n (%)]	106 (13%)	9 (14%)	97 (13%)	0.726
Acute Renal Failure [n (%)]	222 (27%)	20 (31%)	202 (26%)	0.373
Dialysis [n (%)]	19 (2%)	6 (9%)	13 (2%)	0.002
Mediastinitis [n (%)]	23 (3%)	0 (0%)	23 (3%)	0.248
Neurological disorder type I [n (%)]	39 (5%)	2 (3%)	37 (5%)	0.761
Death in 30 days [n (%)]	82 (10%)	11 (17%)	71 (9%)	0.038

n = number of individuals; ICU = Intensive Care Unit; Q1 and Q3 in reference to Quartis 25% and 75%; AF = atrial fibrillation

Table 3. Independent predictors for hospital mortality in 30 days.

Independent predictors for hospital mortality	B	Wald	HR	CI 95%	P Value
Univariate analysis					
Infective endocarditis	0.673	4.318	1.96	1.04 – 3.70	0.038
Age (years)	0.035	18.339	1.04	1.02 – 1.05	<0.001
Men	-0.135	0.372	0.87	0.57 – 1.35	0.542
BMI (kg/m ²)	-0.018	0.554	0.98	0.94 – 1.03	0.457
Readmission in ICU	0.954	8.668	2.60	1.38 – 4.90	0.003
Diabetes Mellitus	0.641	2.969	1.90	0.92 – 3.94	0.085
Multiple valve surgery	0.493	9.644	1.64	1.20 – 2.23	0.002
Acute renal failure	1.767	57.483	5.85	3.71 – 9.24	<0.001
Dialysis	2.419	63.101	11.24	6.19 – 20.41	<0.001
LV Dysfunction Moderate/Severe	0.197	0.452	1.22	0.69 – 2.17	0.501
Reoperation	0.927	17.597	2.53	1.64 – 3.89	<0.001
Reintervention for bleeding	1.943	46.110	6.98	3.98 – 12.23	<0.001
Reintubation	2.162	95.180	8.69	5.63 – 13.41	<0.001
Neurological dysfunction type I	1.885	49.689	6.59	3.90 – 11.12	<0.001
Multivariate analysis					
Age	0.024	7.214	1.03	1.01 – 1.04	0.007
Acute renal failure	0.806	8.389	2.24	1.30 – 3.86	0.004
Dialysis	0.771	4.946	2.16	1.10 – 4.27	0.026
Reoperation	0.528	4.937	1.70	1.06 – 2.70	0.026
Reintervention for bleeding	0.769	6.217	2.16	1.18 – 3.95	0.013
Reintubation	1.076	16.580	2.93	1.75 – 4.92	<0.001
Neurological dysfunction type I	1.093	14.531	2.98	1.70 – 5.24	<0.001

HR=Hazard Ratio; CI= Confidence Interval; BMI= body mass index; k=kilogram; m=meter; ICU= intensive care unit

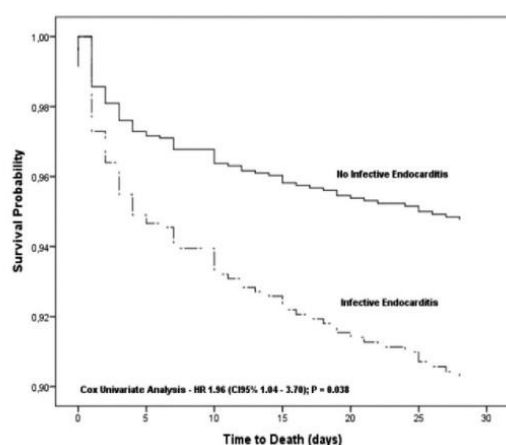


Fig. 1 – In-hospital survival curve following 30 days

DISCUSSION

Despite the current knowledge including prevention, diagnosis and treatment, IE remains a not rare cause of hospitalization with high morbidity and mortality [12,13].

In our analysis, we found 8% of valve-related surgery approaching to IE, percentage similar to that observed in national, North American and European casuistic [14-16]. Moreover, we confirmed high 30-day mortality (17%) for patients undergoing CVS in the presence of active infection, as recently reported by Prendergast & Tornos (ranging from 6% to 25%) [17]. However, the surgical approach in the presence of IE wasn't confirmed as an independent predictor of death in our series.

Our series of patients considered subjects with high severity disease transferred from other hospitals for surgery treatment with established diagnosis of IE, justified by the infection refractory to medical treatment. In this context, factors such as age, comorbidities, clinical presentation and surgical technique used in valve approach can influence the postoperative results [18,19]. Although there is no statistical difference between the groups in age, this variable was found as an independent predictor of 30-day mortality in patients with IE, reinforcing results of Murdoch et al. [20]. Furthermore, in contrast to data of Chirillo et al. [21], the prevalence of diabetes mellitus was similar between the groups do not representing a risk factor for poor clinical outcome in patients with active IE

undergoing CVS. Although evidenced greater proportion of male gender and lower body mass index in EG, these parameters were not associated with worse postoperative prognosis. The higher cardiopulmonary bypass duration in this group may reflect the greater surgical difficulty for a complete removal of the cardiac valve in patients with IE [17].

The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study [20] reported 17.7% of overall in-hospital mortality for patients with IE, while Wallace et al. [22] reported 15% mortality in the group undergoing medical treatment and 22% for those who underwent additional surgery. Still, the hospital mortality in patients with valvular abscess due to complications of IE has been reported as 19.2% in Brazilian patients [23]. Similarly, the present study found a hospital mortality rate of 17% at 30 days for patients undergoing CVS due to IE and prolonged ICU length of stay, probably reflecting the severity of sepsis in these individuals [24-26]. However, the anatomical location of the valve infection was similar among the groups, confirming the absence of its association with clinical complications, including mortality, reflecting results previously presented by Rostagno et al. [13].

In this context, the presence of signs of heart failure, persistent infection, acute kidney injury, thrombocytopenia, paravalvular abscess at echocardiography and need for urgent surgery are indicated as predictors of hospital mortality [27-29]. Several studies have associated renal dysfunction with worse prognosis in the evolution and treatment of IE, reporting sepsis, lesions in glomerular architecture and antibiotic toxicity as etiologic factors [22,30,31]. Results of this analysis confirmed the acute kidney injury requiring dialysis as independent predictors of hospital mortality.

This study demonstrated that reoperation, including re-exploration due to postoperative bleeding, was also a predictor of 30-day mortality. Attempting to decrease perioperative mortality for valve replacement surgery in the presence of IE, Musci et al. [32] recently proposed valvuloplasty as an effective alternative in previously selected cases, with consequent reduction in the need for reoperation and recurrent infections, but this surgical modality was not evaluated in this analysis. Besides these factors, the type I neurological injury and tracheal reintubation stood out as predictors of mortality in patients undergoing CVS in the presence of IE, in agreement with previous studies [33,34]. In this case, the manifestation of encephalopathy due to cardiovascular surgical procedure or severe sepsis, characterized by altered mental status or focal neurological deficit without evidence of impairment in anatomical imaging methods may have contributed definitely to returning to invasive mechanical ventilation and consequent high risk of in-hospital deaths.

Study limitations

Studies related to IE approach are limited by its low relative frequency, the huge variability of the population affected and their underlying risk factors, represented mostly by series of case reports or single centers experience. In our sample, due to the small number of valve involvement by IE, there was limitation in demonstrating the relationship between prognosis, native or prosthetic valve involvement and etiologic agent identified in blood cultures, a fact worsened by the wide range of pathogens involved in its manifestation, affecting the scope and statistical power to draw definitive conclusions. Further investigations are needed to evaluate whether more sensitive prognostic markers may improve the detection of high-risk patients for whom aggressive surgical valve treatment during an IE can really contribute to the reduction of in-hospital mortality.

CONCLUSION

Although hospital mortality rate for patients undergoing cardiac valve surgery due to refractory infective endocarditis remains high in the Brazilian population, the surgical approach during an active infection is not confirmed as an independent predictor of death in our series.

In this case, age, acute kidney injury, dialysis, redo surgery, re-exploration for bleeding, tracheal reintubation and type I neurological injury stand out as predictors of in-hospital mortality (30 days) in this population.

REFERENCES

1. Kuyvenhoven JP, van Rijk-Zwikker GL, Hermans J, Thompson J, Huysmans HA. Prosthetic valve endocarditis: analysis of risk factors for mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8(8):420-4.
2. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007;297(12):1354-61.
3. Shimokawa T, Kasegawa H, Matsuyama S, Seki H, Manabe S, Fukui T, et al. Long-term outcome of mitral valve repair for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(3):733-9.
4. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001;345(18):1318-30.
5. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briancçon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 2002;288(1):75-81.

6. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf Ch, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91(5):571-5.
7. Gutierrez-Martin MA, Galvez-Aceval J, Araj OA. Indications for surgery and operative techniques in infective endocarditis in the present day. *Infect Disord Drug Targets*. 2010;10(1):32-46.
8. Feringa HH, Bax JJ, Klein P, Klautz RJ, Braun J, van der Wall EE, et al. Outcome after mitral valve repair for acute and healed infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(3):367-73.
9. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis*. 2001;33(10):1636-43.
10. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, et al; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation*. 2010;121(8):1005-13.
11. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;118(15):e523-661.
12. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Diseases Society of America. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111(23):e394-434.
13. Rostagno C, Rosso G, Puggelli F, Gelsomino S, Braconi L, Montesi GF, et al. Active infective endocarditis: Clinical characteristics and factors related to hospital mortality. *Cardiol J*. 2010;17(6):566-73.
14. Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DW, Guedes AC, Reis MG, Riley LW, et al. Surgery for valvular heart disease: a population-based study in a Brazilian urban center. *PLoS One*. 2012;7(5):e37855.
15. Daneshmand MA, Milano CA, Rankin JS, Honeycutt EF, Shaw LK, Davis RD, et al. Influence of patient age on procedural selection in mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(5):1479-85.
16. Holzhey DM, Shi W, Borger MA, Seeburger J, Garbade J, Pfannmüller B, et al. Minimally invasive versus sternotomy approach for mitral valve surgery in patients greater than 70 years old: a propensity-matched comparison. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(2):401-5.
17. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010;121(9):1141-52.
18. Nunes MC, Gelape CL, Ferrari TC. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. *Int J Infect Dis*. 2010;14(5):e394-8.
19. Arnoni AS, Castro Neto J, Arnoni RT, Almeida AFS, Abdulmassih Neto C, Dinkhuysen JJ, et al. Endocardite infecciosa: 12 anos de tratamento cirúrgico. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2000;15(4):308-19.
20. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-73.
21. Chirillo F, Bacchion F, Pedrocchio A, Scotton P, De Leo A, Rocco F, et al. Infective endocarditis in patients with diabetes mellitus. *J Heart Valve Dis*. 2010;19(3):312-20.
22. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart*. 2002;88(1):53-60.
23. Pomerantzeff PM, Almeida Brandão CM, Albuquerque JM, Oliveira JL Jr, Dias AR, Mansur AJ, et al. Risk factor analysis of hospital mortality in patients with endocarditis with ring abscess. *J Card Surg*. 2005;20(4):329-31.
24. Gabbieri D, Dohmen PM, Linneweber J, Grubitzsch H, von Heymann C, Neumann K, et al. Early outcome after surgery for active native and prosthetic aortic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2008;17(5):508-24.
25. Ribeiro DGL, Silva RP, Rodrigues Sobrinho CRM, Andrade PJN, Ribeiro MVV, Mota RMS, et al. Infective valve endocarditis treated by surgery: analysis of 64 cases. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2005;20(1):75-80.

26. Dias AR, Pomerantzeff PM, Brandão CMA, Dias RR, Grinberg M, Lahoz EV, et al. Surgical treatment of active infectious endocarditis: a study of 361 surgical cases. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2003;18(2):172-7.
27. Revilla A, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollán MJ, Echevarría JR, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J*. 2007;28(1):65-71.
28. Hanai M, Hashimoto K, Mashiko K, Sasaki T, Sakamoto Y, Shiratori K, et al. Active infective endocarditis: management and risk analysis of hospital death from 24 years' experience. *Circ J*. 2008;72(12):2062-8.
29. Alonso-Valle H, Fariñas-Alvarez C, García-Palomo JD, Bernal JM, Martín-Durán R, Gutiérrez Díez JF, et al. Clinical course and predictors of death in prosthetic valve endocarditis over a 20-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(4):887-93.
30. Netzer RO, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart*. 2000;84(1):25-30.
31. Oakley CM, Hall RJ. Endocarditis: problems: patients being treated for endocarditis and not doing well. *Heart*. 2001;85(4):470-4.
32. Musci M, Hübner M, Pasic M, Amiri A, Stein J, Siniawski H, et al. Surgery for active infective mitral valve endocarditis: a 20-year, single-center experience. *J Heart Valve Dis*. 2010;19(2):206-14.
33. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2781-7.
34. Tugtekin SM, Alexiou K, Wilbring M, Daubner D, Kappert U, Knaut M, et al. Native infective endocarditis: which determinants of outcome remain after surgical treatment? *Clin Res Cardiol*. 2006;95(2):72-9.

Artigo 3: Lesão Renal Aguda baseada nos Critérios KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) em pacientes com Creatinina Sérica Elevada Submetidos a Cirurgia Cardíaca (Acute Kidney Injury Based on KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Criteria in Patients with Elevated Baseline Serum Creatinine Undergoing Cardiac Surgery)

Autores: Maurício de Nassau Machado; Marcelo Arruda Nakazone; Lilia Nigro Maia.

Periódico: Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular

<http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20140049>



DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20140049>

Lesão Renal Aguda baseada nos Critérios KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) em pacientes com Creatinina Sérica Elevada Submetidos a Cirurgia Cardíaca

Acute Kidney Injury Based on KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Criteria in Patients with Elevated Baseline Serum Creatinine Undergoing Cardiac Surgery

MAURÍCIO NASSAU MACHADO¹; MARCELO ARRUDA NAKAZONE²; LILIA NIGRO MAIA³

1 - Doutorando em Ciências da Saúde pela Fac. Medicina de S. J. Rio Preto; Chefe da Unidade Coronária e Cardiologista Assistente da Unidade de Pós-operatório de Cir. Cardíaca do Hospital de Base de S. J. Rio Preto

2 - Doutorando em Ciências da Saúde pela Fac. Medicina de S. J. Rio Preto; Diretor Científico do Centro Integrado de Pesquisa e Cardiologista Assistente da Unidade Coronária e de Pós-operatório de Cir. Cardíaca do Hospital de Base de S. J. Rio Preto

3 - Doutora em Cardiologia pela Universidade de São Paulo; Professora Adjunta da Fac. Medicina de S. J. Rio Preto e Diretora Médica do Centro Integrado de Pesquisa do Hospital de Base de S. J. Rio Preto

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto da lesão renal aguda (LRA) pelos critérios KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) como preditor de mortalidade em 30 dias em pacientes submetidos a revascularização miocárdica (RM) ou cirurgia valvar (CV) com creatinina sérica (CrS) pré-operatória elevada. Método: Foram considerados 2878 pacientes consecutivamente submetidos à RM ou CV no período de janeiro de 2003 a junho de 2013 em hospital universitário de São José do Rio Preto, Brasil. Destes, 918 indivíduos apresentavam CrS alterada no pré-operatório, compreendendo 549 pacientes (60%) submetidos a RM e 369 pacientes (40%) submetidos a CV. O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para avaliar a relação entre LRA e mortalidade em 30 dias. Resultados: Nesta casuística, 391 pacientes (43%) apresentaram LRA no pós-operatório, sendo 318 (35%) KDIGO estágio 1, 27 (2,9%) KDIGO estágio 2 e 46 (5,0%) KDIGO estágio 3. EuroSCORE, tempo de circulação extracorpórea e permanência em ambiente de terapia intensiva aumentaram progressivamente em todos os estágios. Dentre os pacientes classificados como KDIGO 3, 76% necessitaram diálise com mortalidade em 30 dias de 66%. A análise de Cox evidenciou razão de risco para óbito em 30 dias de 4,8 para pacientes KDIGO estágio 1, 13,5 para pacientes KDIGO estágio 2 e 20,8 para pacientes com KDIGO estágio 3 ($P < 0,001$ para todos). Análise dos subgrupos (RM e CV) obteve resultados semelhantes. Conclusão: LRA pelos critérios

KDIGO destaca-se como excelente preditor de óbito em 30 dias em indivíduos submetidos à RM ou CV que apresentam CrS pré-operatória alterada.

Palavras-chaves: Lesão Renal Aguda; Creatinina; Procedimentos Cirúrgicos Cardiovasculares; Mortalidade Hospitalar

Abstract

Objective: To evaluate the impact of the acute kidney injury (AKI) according to KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) classification as a predictor of 30-day mortality in patients undergone coronary artery bypass grafting (CABG) or cardiac valve surgery (CVS) with preoperative elevated serum creatinine (SCr). **Methods:** We evaluated 2878 consecutive patients underwent CABG or CVS from January 2003 to June 2013 in an university hospital in São José do Rio Preto, Brazil. Nine hundred eighteen of them presented with elevated preoperative SCr. Five hundred and forty nine patients (60%) underwent CABG and 369 patients (40%) underwent CVS. Cox Proportional Hazard-Model was used to assess the relationship between AKI and mortality at 30 days. **Results:** In our series, 391 (43%) had postoperative AKI: 318 (35%) KDIGO stage 1, 27 (2.9%) KDIGO stage 2 and 46 (5.0%) KDIGO stage 3. EuroSCORE values, cardiopulmonary bypass duration and intensive care length of stay increased progressively in all stages. Among patients classified as KDIGO 3, 76% required dialysis with 66% of 30-day mortality. Cox proportional Hazard-model evidenced that hazard ratio for 30-day mortality was 4.8 for KDIGO stage 1 patients, 13.5 for KDIGO stage 2 patients and 20.8 for KDIGO stage 3 patients ($P < 0.001$ for all). Subgroup analysis (CABG and CVS) had similar results. **Conclusion:** AKI based on the KDIGO criteria was a powerful predictor of 30-day mortality in patients undergone CABG or CVS with elevated baseline SCr.

Keywords: Acute Kidney Injury; Creatinine; Cardiovascular Surgical Procedures; Hospital Mortality

Introdução:

Com o envelhecimento da população, mais pacientes com disfunção renal estão sendo encaminhados para cirurgia cardíaca [1]. Creatinina sérica (CrS) elevada no pré-operatório é considerada fator de risco independente para morbidade e mortalidade após cirurgia cardíaca [2,3] com risco global de morte para pacientes com creatinina $\geq 1,5$ mg/dL variando de 5 a 30%. No pós-operatório, pequenas mudanças na CrS, por menor que sejam, também estão associadas à significativa redução na sobrevida [4,5]. Elevação da CrS pode estar associada a maior morbidade e mortalidade mesmo quando sua alteração não preenche os critérios para LRA [6].

Várias definições consensuais tem sido desenvolvidas a fim de fornecer critérios uniformes para diagnóstico da lesão renal aguda (LRA). Em 2004, o grupo "Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)" propôs diretrizes de consenso e baseadas em evidências para o tratamento e prevenção da LRA que passaram a ser chamadas de critérios RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage Kidney Disease) [7]. A modificação desses critérios foi posteriormente proposta pelo "Acute Kidney Injury Network (AKIN, que incluiu o grupo ADQI) [8-10]. Mais recentemente, o grupo de estudo de LRA "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)" propôs uma definição modificada, harmonizando as diferenças entre as definições RIFLE e AKIN [11] (tabela 1).

O objetivo desse estudo foi aplicar os critérios de LRA baseado na classificação KDIGO em uma população de pacientes com creatinina pré-operatória acima do limite da normalidade submetidos a

cirurgia cardíaca [revascularização do miocárdio (RM) ou cirurgia valvar (CV)] e avaliar a piora aguda da função renal como preditor de risco para mortalidade em 30 dias.

Casuística e Métodos:

Seleção dos Pacientes:

Estudamos retrospectivamente em centro único pacientes da Unidade de Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Dados demográficos, tipo de cirurgia, dados laboratoriais e informações pré, peri e pós-operatórias foram obtidos de um banco de dados prospectivamente coletado de 2.878 pacientes maiores de 18 anos, submetidos a cirurgia isolada de RM (1.786) ou CV (1.092), no período entre janeiro de 2.003 a junho de 2.013. Foram excluídos 51 pacientes com dados incompletos, 23 pacientes portadores de doença renal crônica dialítica e 1.886 pacientes com CrS pré-operatória dentro dos limites da normalidade (Homens – Cr $\leq$ 1,30 mg/dL / Mulheres – Cr $\leq$ 1,00 mg/dL). Após aplicação dos critérios de exclusão, foram analisados 918 pacientes sendo 549 (60%) submetidos a RM e 369 (40%) submetidos a CV (figura 1).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (CAAE: 5974/2008). Devido seu caráter observacional, termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado. Esta pesquisa respeita integralmente a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Dosagem da creatinina sérica:

A CrS foi dosada pelo método colorimétrico de Jaffé (ADVIA 1650, Bayer, Alemanha). Os valores de referência da normalidade em adultos são: 0,6 mg/dL a 1,3 mg/dL para homens e de 0,6 mg/dL a 1,0 mg/dL para mulheres.

Estadiamento da LRA baseado na classificação KDIGO [11]

Estágio 0 - Ausência de lesão renal aguda

Estágio 1 - aumento na creatinina sérica $\geq$ 0,3 mg/dL em 48 horas ou sua elevação entre 1,5 a 1,9 vez o valor basal em até 7 dias

Estágio 2 - aumento na creatinina sérica entre 2,0 e 2,9 vezes o valor basal

Estágio 3 - aumento na creatinina sérica acima de 3,0 vezes o valor basal ou elevação da creatinina sérica $\geq$ 4,0 mg/dL ou início de tratamento dialítico, independente do estágio em que o paciente se encontrava previamente a indicação da diálise

Análise dos dados:

Os critérios de LRA foram aplicados em 918 pacientes nos primeiros 7 dias de pós-operatório. Devido ausência de dados sobre débito urinário, apenas a CrS foi usada para determinar as categorias de LRA. De acordo com as mudanças, os pacientes foram classificados como ausência de LRA (KDIGO 0), e LRA estágios 1, 2 e 3 baseados nos critérios KDIGO. Clearance de creatinina (ClCr) foi estimado pela equação de Cockcroft-Gault [12]. O risco de óbito pós-operatório foi avaliado pelo EuroSCORE [13,14], na ausência de uma ferramenta específica para nossa população.

Análise Estatística:

As variáveis são apresentadas em números absolutos e percentuais e mediana e interquartis (percentil 25th e 75th) quando aplicável. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis e o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para a comparação das variáveis categóricas. Análise multivariada de riscos proporcionais de Cox (*stepwise*) foi utilizada para avaliar a relação entre LRA e mortalidade em 30 dias. O modelo foi ajustado para idade (anos), sexo (referência – feminino), tipo de cirurgia (referência – cirurgia valvar), índice de massa corporal (kg/m²), diabetes mellitus (referência – não diabético), função ventricular esquerda (referência – função preservada), tempo de circulação extracorpórea (CEC) (min) e LRA (referência – KDIGO 0). *Hazard Ratio* (HR) e intervalos de confiança 95% foram calculados para os preditores. Gráficos de estimativa de sobrevida acumulada foram construídos para demonstrar o impacto da LRA como preditor de óbito em 30 dias. Valores $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos (bicaudais). As análises estatísticas foram realizadas pelo software IBM SPSS Statistical Package v.20.

Resultados:

As características de base dos pacientes são apresentadas na tabela 2. A mediana de idade foi de 61 anos e 52% dos pacientes eram do sexo masculino. Vinte e sete por cento dos pacientes apresentavam ClCr pré-operatório acima de 60 mL/min. Creatinina sérica dosada no pós-operatório imediato foi ligeiramente menor que a CrS pré-operatória sugerindo hemodiluição durante a cirurgia (tabela 3).

Dos 918 pacientes avaliados 391 (43%) apresentaram LRA no pós-operatório sendo 318 (35%) estágio 1, 27 (2,9%) estágio 2 e 46 (5,0%) estágio 3 (tabela 3). O menor número de pacientes em estágio 2 pode estar associado ao fato de que a indicação de tratamento dialítico classifica automaticamente o paciente em estágio 3. Qualquer grau de LRA foi associado a significativo aumento na mortalidade global em 30 dias comparado aos pacientes que evoluíram sem LRA (tabela 4). Em análise univariada, a razão de risco para óbito em 30 dias foi de 5,4 para pacientes KDIGO estágio 1, 16,8 para pacientes KDIGO estágio 2 e 27,2 para pacientes com KDIGO estágio 3 ($P < 0,001$ para todos).

Pacientes com LRA tiveram maiores valores de EuroSCORE porém não houve diferença na porcentagem de pacientes de risco baixo, intermediário e alto entre os grupos avaliados (tabela 5). A mortalidade em 30 dias aumentou progressivamente em todos os estágios KDIGO (tabela 4) assim como o tempo de CEC e permanência em terapia intensiva (tabela 5). A proporção de pacientes que necessitaram ventilação mecânica por mais de 24 horas após a cirurgia aumentou de 6,3% para os pacientes KDIGO 0 para 67% dentre aqueles com KDIGO 3 (tabela 5). Dos pacientes com KDIGO 3, 76% necessitaram diálise com mortalidade em 30 dias de 66%. Entretanto, pacientes tratados com diálise eram mais graves, como demonstrado pelo EuroSCORE calculado no pré-operatório [4 (2 – 6) vs. 8 (5 – 10)], $P < 0,001$.

Análise de regressão de Cox

Na análise multivariada, idade (anos), tempo de CEC (min) e LRA (KDIGO 1 a 3) foram preditores independentes de óbito em 30 dias, sendo KDIGO estágio 3 o preditor mais robusto. Indivíduos do sexo masculino tiveram risco reduzido de morte em 30 dias (tabela 6, gráfico 1). Análise dos

subgrupos (RM e CV) obteve resultados semelhantes exceto redução do risco de óbito dentre os pacientes do sexo masculino submetidos a RM (dados não mostrados).

Discussão:

Em nosso estudo, LRA após RM ou CV foi comum e esteve associada a altas taxas de permanência em terapia intensiva, morbidade e mortalidade. Este estudo também demonstrou a importância dos critérios KDIGO de LRA como poderosos preditores de mortalidade em 30 dias em pacientes com CrS pré-operatória acima dos valores de referência, sendo maior o risco de morte naqueles com pior função renal assim como naqueles que necessitaram tratamento dialítico, porém, mesmo elevações discretas da CrS no pós-operatório (KDIGO estágio 1) estiveram associadas a expressivo aumento na mortalidade.

As razões pelas quais pequenas alterações na CrS se correlacionam com aumento na mortalidade hospitalar não são totalmente claras. Possíveis explicações incluem os efeitos adversos da diminuição da função renal tais como sobrecarga de volume, anemia, uremia, acidose, distúrbios eletrolíticos e aumento no risco de infecções [11,15]. Análise visual do gráfico com curvas de sobrevida de nosso estudo mostram contínuo decréscimo de sobrevida dos pacientes que evoluíram com LRA com alto risco de morte dentro da primeira semana de pós-operatório (gráfico 1).

A disfunção renal pré-operatória é conhecida como preditor de risco pós-operatório porém, em ferramentas como o EuroSCORE [13,14], InsCor [16] e Parsonnet [17] ela é considerada fator de risco apenas nos casos de doença renal avançada ($CrS > 2,00$ ou $2,26$ mg/dL) ou para pacientes em tratamento dialítico. Em sua atualização publicada em 2012, chamada EuroSCORE II [3], a avaliação da função renal passou a ser feita pelo cálculo estimado do CICr sendo fator de risco valores abaixo de 85 mL/min.

Estimativas de função renal pré-operatória baseadas no CICr demonstram que mais de 75% dos pacientes submetidos a RM apresentam taxas de filtração glomerular estimadas abaixo de 90 mL/min [18] destacando a grande prevalência e importância da disfunção renal em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Além do mais, estes pacientes tem idade mais avançada e apresentam mais comorbidades como doença cerebrovascular, doença arterial periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes mellitus [18].

Vários estudos tem demonstrado que discretas alterações da função renal tem grande impacto em curto e longo prazo em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca [5,19-23]. Outros estudos sugerem que fatores intra-operatórios como tempo de CEC sejam importantes contribuidores para disfunção renal pós-operatória [24-26] como visto em nosso estudo (OR 1,01 – IC95% 1,01 – 1,02; valor $P < 0,001$ – dados não mostrados), porém outros autores não demonstraram essa relação direta [27,28]. O uso da RM sem CEC também foi testado na disfunção renal pré-operatória com resultados contraditórios [18,29,30].

Diversas publicações tem avaliado a disfunção renal pré-operatória com preditor de risco para morbidade e mortalidade pós-operatória. Kumar e cols. [31] identificaram obesidade grau III ($IMC > 40$ kg/m²) como preditor independente de LRA após RM com CEC e Brown e cols. [32] encontraram altas taxas de readmissão em 30 dias após cirurgia cardíaca em pacientes que evoluíram com LRA. Zakeri e cols. [22] avaliaram pacientes com alteração da função renal discreta a moderada ($CrS < 2,26$ mg/dL) submetidos a RM. Mortalidade operatória foi mais alta nesse grupo de pacientes assim

como necessidade de diálise e evolução com acidente vascular encefálico pós-operatório. Tanto a dosagem de CrS quanto a estimativa da taxa de filtração glomerular (< 60 mL/min) foram preditores independentes de óbito hospitalar e em seguimento de 3 anos. Cooper e cols. [33] avaliaram mais de 483 mil pacientes usando o banco de dados da Sociedade Americana de Cirurgias Torácicas. Setenta e oito por cento dos pacientes tinham algum grau de disfunção renal pré-operatória (CICr < 90 mL/min). A mortalidade aumentou inversamente ao declínio da função renal. Em modelo ajustado, a taxa de filtração glomerular foi um dos preditores mais robustos para morbidade e mortalidade hospitalar.

Limitações do Estudo:

Nosso estudo apresenta várias limitações. Em primeiro lugar, estes dados foram originados de centro único. Apesar da coleta prospectiva de dados, a análise foi realizada retrospectivamente. Não houve determinação da causa do óbito, o que não nos permitiu a diferenciação entre óbito cardiovascular e óbito por outras causas. Diversas variáveis de confusão conhecidas e não conhecidas podem teoricamente ter influenciado as taxas de mortalidade observadas. Apesar do uso de modelos multivariados para controle e ajuste de algumas dessas variáveis, a possibilidade da presença de outras variáveis de confusão não conhecidas não podem ser descartadas.

Conclusão:

Na população estudada, o desenvolvimento de LRA baseado nos critérios KDIGO se correlacionou com maior morbidade e foi um robusto preditor de óbito em 30 dias em pacientes com CrS basal pré-operatória acima da normalidade submetidos a revascularização do miocárdio ou cirurgia valvar.

Referências Bibliográficas:

- (1) Massad MG, Kpodonu J, Lee J, Espat J, Gandhi S, Tevar A, et al. Outcome of coronary artery bypass operations in patients with renal insufficiency with and without renal transplantation*. CHEST Journal 2005 Aug 1;128(2):855-62.
- (2) Miceli A, Bruno VD, Capoun R, Romeo F, Angelini GD, Caputo M. Occult renal dysfunction: a mortality and morbidity risk factor in coronary artery bypass grafting surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2011 Mar;141(3):771-6.
- (3) Nashef SAM, Saez de Ibarra JL, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2012 Apr 1;41(4):734-45.
- (4) Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. J Am Soc Nephrol 2004 Jun;15(6):1597-605.
- (5) Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? Crit Care Med 2008 Apr;36(4):1129-37.
- (6) Tolpin DA, Collard CD, Lee VV, Virani SS, Allison PM, Elayda MA, et al. Subclinical changes in serum creatinine and mortality after coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2012 Mar;143(3):682-8.

(7) Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P, the Aw. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004;8(4):R204-R212.

(8) 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* 2007;11(2):R31.

(9) Levin A, Warnock DG, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, et al. Improving Outcomes From Acute Kidney Injury: Report of an Initiative. *American Journal of Kidney Diseases* 2007 Jul;50(1):1-4.

(10) Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, et al. Improving Outcomes from Acute Kidney Injury. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007 Jul 1;18(7):1992-4.

(11) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney international Supplement* 2012 Mar;2:1-138.

(12) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.

(13) Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 Jul;16(1):9-13.

(14) Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de VC, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 Jun;15(6):816-22.

(15) Hoste EA, Kellum JA. ARF in the critically ill: impact on morbidity and mortality. *Contrib Nephrol* 2004;144:1-11.

(16) Mejia OAV, Lisboa LAF, Puig LB, Moreira LF, Dallan LAO, Pomerantzeff PMA, et al. InsCor: a simple and accurate method for risk assessment in heart surgery. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2013;100:246-54.

(17) Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989 Jun;79(6 Pt 2):I3-12.

(18) Boulton BJ, Kilgo P, Guyton RA, Puskas JD, Lattouf OM, Chen EP, et al. Impact of Preoperative Renal Dysfunction in Patients Undergoing Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery* 2011 Aug;92(2):595-602.

(19) Devbhandari MP, Duncan AJ, Grayson AD, Fabri BM, Keenan DJ, Bridgewater B, et al. Effect of risk-adjusted, non-dialysis-dependent renal dysfunction on mortality and morbidity following coronary artery bypass surgery: a multi-centre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 Jun;29(6):964-70.

(20) Hirose H, Amano A, Takahashi A, Nagano N. Coronary artery bypass grafting for patients with

non-dialysis-dependent renal dysfunction (serum creatinine > 2.0 mg/dl). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2001 Sep 1;20(3):565-72.

(21) Simon C, Luciani R, Capuano F, Miceli A, Roscitano A, Tonelli E, et al. Mild and moderate renal dysfunction: impact on short-term outcome. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2007 Aug 1;32(2):286-90.

(22) Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, Lipkin GW, Bonser RS, Graham TR, et al. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I270-I275.

(23) Filsoufi F, Rahmian PB, Castillo JG, Chikwe J, Carpentier A, Adams DH. Early and late outcomes of cardiac surgery in patients with moderate to severe preoperative renal dysfunction without dialysis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2008 Feb 1;7(1):90-5.

(24) Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998 Feb 1;128(3):194-203.

(25) D'Onofrio A, Cruz D, Bolgan I, Auriemma S, Cresce GD, Fabbri A, et al. RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcomes. *Congest Heart Fail* 2010 Jul;16 Suppl 1:S32-6. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00170.x.:S32-S36.

(26) Rodrigues AJ, Evora PR, Bassetto S, Alves JL, Scorzoni FA, Araujo WF, et al. Risk factors for acute renal failure after heart surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009 Oct;24(4):441-6.

(27) Jyrala A, Weiss RE, Jeffries RA, Kay GL. Effect of mild renal dysfunction (s-crea 1.2-2.2 mg/dl) on presentation characteristics and short- and long-term outcomes of on-pump cardiac surgery patients. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2010 May 1;10(5):777-82.

(28) Pontes JC, Silva GV, Benfatti RA, Machado NP, Pontelli R, Pontes ER. Risk factors for the development of acute renal failure following on-pump coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007 Dec;22(4):484-90.

(29) Sajja LR, Mannam G, Chakravarthi RM, Sompalli S, Naidu SK, Somaraju B, et al. Coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis dependent renal insufficiency: a randomized study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007 Feb;133(2):378-88.

(30) Tabata M, Takanashi S, Fukui T, Horai T, Uchimuro T, Kitabayashi K, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with renal dysfunction. *Ann Thorac Surg* 2004 Dec;78(6):2044-9.

(31) Kumar AB, Bridget Zimmerman M, Suneja M. Obesity and Post-Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury: A Single-Center Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013 Sep 30;[epub ahead of print].

(32) Brown JR, Parikh CR, Ross CS, Kramer RS, Magnus PC, Chaisson K, et al. Impact of Perioperative Acute Kidney Injury as a Severity Index for Thirty-Day Readmission After Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2013 Oct 10;[Epub ahead of print].

(33) Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, Szczech LA, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006 Feb 28;113(8):1063-70.

Tabela 1 – Definição e estadiamento dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO baseados na creatinina sérica ou taxa de filtração glomerular:

Critérios RIFLE		AKIN	KDIGO
Classe	CrS ou TFG	EstágioCrS	EstágioCrS
Risk	Aumento da CrS maior ou igual a 1,5 vez o valor basal ₁ ou redução da TFG > 25% (em até 7 dias).	Aumento na CrS maior ou igual a 0,3 mg/dL ou aumento da CrS maior ou igual a 150% a 200% (1,5 a 2 vezes) do valor basal (em até 48 horas).	Aumento na CrS maior ou igual a 0,3 mg/dL (em até 48 horas) ou aumento da CrS de 1,5 a 1,9 vezes o valor basal (em até 7 dias).
Injury	Aumento na CrS acima de 2 vezes o valor basal ou redução da TFG > 50%.	Aumento na CrS entre 200% e 300% (2 a 3 vezes) do valor basal.	Aumento na CrS entre 2,0 a 2,9 vezes o valor basal.
Failure	Aumento na CrS acima de 3 vezes o valor basal ou CrS maior ou igual a 4,0 mg/dL ₃ com uma elevação aguda de pelo menos 0,5 mg/dL, ou redução na TFG > 75%.	Aumento na CrS acima de 300% (> 3 vezes) do valor basal ou uma CrS maior ou igual a 4,0 mg/dL com uma ₃ elevação aguda de pelo menos 0,5 mg/dL, ou tratamento dialítico.	Aumento na CrS acima de 3 vezes o valor basal ou aumento da CrS ≥ 4,0 mg/dL ou tratamento dialítico.
Loss	Falência renal aguda persistente – Perda completa da função renal por mais de 4 semanas.		
End	Stage Doença renal terminal por		

Kidney mais de 3 meses.
Disease

Modificado de Bellomo e cols. [7], Mehta e cols. [8] e Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group [11].

Tabela 2 – Dados demográficos dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca

	Todos Pacientes (n = 918)
	Mediana (Q1 – Q3) ou N (%)
Tipo de cirurgia	
Revascularização do Miocárdio	549 (60)
Cirurgia Valvar	369 (40)
Cirurgia de Múltiplas Valvas	156 (42)
Cirurgia em vigência de Endocardite Infecciosa	38 (10)
Idade (anos)	61 (52 - 68)
Sexo Masculino	477 (52)
Peso (kg)	70 (61 - 80)
Altura (m)	1,63 (1,56 - 1,70)
IMC (kg/m ²)	26 (23 - 29)
Diabetes Mellitus	248 (27)
Disfunção Ventricular Esquerda moderada/grave	203 (22)
Uso de balão intra-aórtico	43 (7,8)
Reoperação	134 (15)

3/24/2014 Ahead-of-print: Lesão Renal Aguda baseada nos Critérios KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) em pacientes com Creatinina Séri...

Additive EuroScore	4 (2 - 6)
Risco baixo (< 3 pontos)	248 (27)
Risco intermediário (3 a 5 pontos)	402 (44)
Risco alto (> 5 pontos)	268 (29)
Com CEC	781 (85)
Tempo de CEC (min)	94 (79 - 114)
< 90 min	312 (40)
90 a 120 min	308 (40)
> 120 min	161 (20)
Total de enxertos	3 (2 - 3)
Permanência UTI	3 (2 - 6)

Q1 – percentil 25; Q3 – percentil 75; CEC – circulação extracorpórea; UTI – unidade de terapia intensiva

* Casos "missing" se referem a situações que se apliquem exclusivamente a pacientes submetidos a revascularização do miocárdio ou cirurgia valvar ou, no caso no tempo de CEC, aos pacientes operados sem circulação extracorpórea.

Tabela 3 – Função renal dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca

Todos Pacientes (n = 918)	
Mediana (Q1 – Q3) ou N (%)	
Creatinina pré-operatória (mg/dL)	1,40 (1,20 - 1,60)
Clearance de creatinina (ClCr) pré-operatório (mL/min)	49 (39 - 60)
ClCr ≥ 90 mL/min	17 (2,0)

3/24/2014 Ahead-of-print: Lesão Renal Aguda baseada nos Critérios KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) em pacientes com Creatinina Séri...

CICr 60 – 89 mL/min	231 (25)
CICr 30 – 59 mL/min	603 (66)
CICr ≤ 29 mL/min	67 (7,0)
Creatinina pós-operatório imediato (mg/dL)	1,30 (1,10 - 1,60)
Creatinina 1º pós-operatório (mg/dL)	1,50 (1,20 - 1,90)
Creatinina 2º pós-operatório (mg/dL)*	1,30 (1,00 - 1,80)
KDIGO até 7º PO	391 (43)
Estágio 1	318 (35)
Estágio 2	27 (2,9)
Estágio 3	46 (5,0)
Diálise até 7º PO	35 (3,8)

Q1 – percentil 25; Q3 – percentil 75

* 34 pacientes não tiveram dosagem de creatinina no 2º pós-operatório para análise.

Tabela 4 – Complicações pós-operatórias dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca

Todos Pacientes (n = 918)	
	N (%)
Readmissão em terapia intensiva	73 (8,0)
Permanência prolongada em UTI (> 14 dias)	97 (11)
Reexploração por sangramento	27 (2,9)
Fibrilação atrial aguda	86 (9,4)
Reintubação Até 7º Dia	79 (8,6)

Ventilação mecânica > 24 horas	135 (17)
Mediastinite	30 (3,3)
Lesão Neurológica Tipo I	42 (4,6)
Óbito em 30 dias	96 (10)
KDIGO Estágio 0	15 (2,8)
KDIGO Estágio 1	46 (14)
KDIGO Estágio 2	10 (37)
KDIGO Estágio 3	25 (54)

Q1 – percentil 25; Q3 – percentil 75; UTI – unidade de terapia intensiva; Lesão neurológica tipo I – déficit motor focal novo e persistente, coma, convulsão ou lesão encefálica documentada à tomografia computadorizada de crânio ou ressonância magnética.

Tabela 5 – Dados demográficos dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca de acordo com o estadiamento KDIGO

	KDIGO 0	KDIGO 1	KDIGO 2	KDIGO 3	
	N = 527	N = 318	N = 27	N = 46	
	Mediana (Q1 – Q3) ou N (%)	Mediana (Q1 – Q3) ou N (%)	Mediana (Q1 – Q3) ou N (%)	Mediana (Q1 – Q3) ou N (%)	–Valor P
Revascularização do Miocárdio	319 (61)	190 (60)	16 (59)	24 (52)	0,745
Cirurgia Valvar	208 (39)	128 (40)	11 (41)	22 (48)	
Cirurgia Múltiplas Valvas	81 (15)	60 (19)	5 (19)	10 (22)	0,533
Cirurgia em vigência de EI	21 (4,0)	9 (2,8)	1 (3,7)	7 (15)	0,006
Idade (anos)	60 (51 - 67)	63 (55 - 59)	64 (58 - 70)	66 (56 - 73)	<0,001

3/24/2014 Ahead-of-print: Lesão Renal Aguda baseada nos Critérios KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) em pacientes com Creatinina Séri...

Sexo Masculino	250 (47)	185 (58)	13 (48)	29 (63)	0,009
Peso (kg)	70 (61 - 79)	71 (62 - 80)	70 (65 - 82)	69 (57 - 83)	0,444
Altura (m)	1,62 (1,55 1,69)	-1,64 (1,57 1,70)	-1,62 (1,52 1,68)	-1,66 (1,60 1,72)	-0,049
IMC (kg/m ²)	26 (24 - 30)	27 (24 - 29)	28 (24 - 32)	25 (22 - 29)	0,150
Diabetes Mellitus	127 (24)	103 (32)	9 (33)	9 (20)	0,032
Disfunção Ventricular Esquerda Moderada/Grave	118 (22)	71 (22)	6 (22)	8 (17)	0,890
Uso de balão intra-aórtico	18 (3,4)	19 (6,0)	3 (11)	3 (6,5)	0,081
Creatinina pré-operatória (mg/dL)	1,40 (1,20 1,60)	-1,50 (1,30 1,80)	-1,40 (1,20 1,40)	-1,65 (1,40 2,10)	-<0,001
Clearance de creatinina pré-operatório (mL/min)	51 (42 - 63)	47 (38 - 58)	53 (45 - 65)	39 (28 - 52)	<0,001
Reoperação	63 (12)	52 (16)	5 (19)	14 (30)	0,004
Additive EuroScore	4 (2 - 5)	4 (2 - 6)	5 (2 - 7)	7 (4 - 9)	<0,001
Risco baixo (< 3 pontos)	187 (35)	115 (36)	8 (30)	22 (48)	
Risco intermediário (3 a 5 pontos)	218 (41)	126 (40)	8 (30)	18 (39)	0,190
Risco alto (> 5 pontos)	122 (23)	77 (24)	11 (41)	6 (13)	
Com CEC	422 (80)	293 (92)	25 (93)	41 (89)	<0,001
Tempo de CEC (min)	90 (76 - 109)	100 (84 - 116)	100 (76 - 122)	110 (90 - 145)	<0,001
< 90 min	190 (36)	106 (33)	12 (44)	16 (35)	
90 a 120 min	170 (32)	109 (34)	9 (33)	18 (39)	0,658

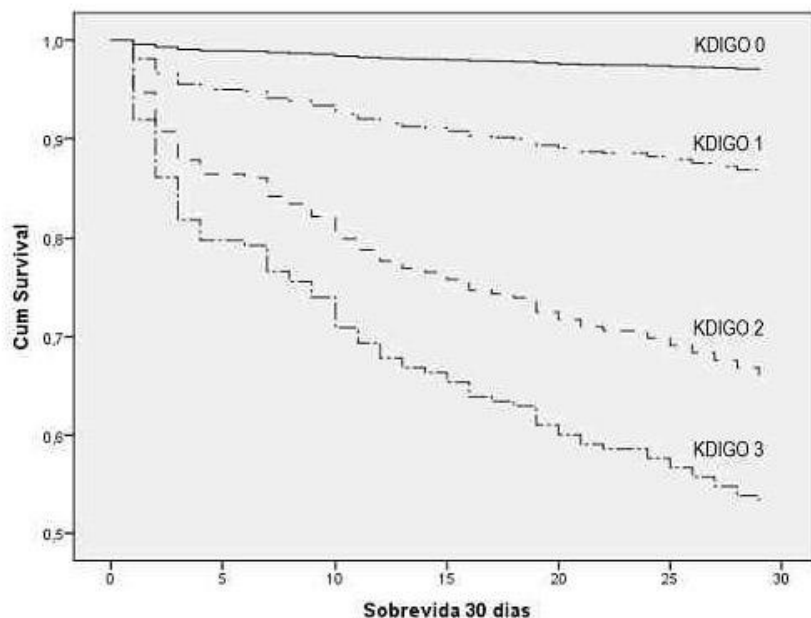
> 120 min	74 (14)	61 (19)	4 (15)	8 (17)	
Permanência UTI	2 (2 - 4)	3 (2 - 8)	4 (2 - 12)	8 (3 - 19)	<0,001
Ventilação Mecânica > 24 horas	33 (6,3)	60 (19)	11 (41)	31 (67)	<0,001

Tabela 6 - Todos Pacientes – Regressão Multivariada de Cox – Preditores de mortalidade em 30 dias

	HR (IC 95%)	Valor P
Idade (anos)	1,03 (1,01 - 1,05)	0,007
Sexo Masculino	0,63 (0,42 – 0,95)	0,028
Tempo de CEC (min)	1,01 (1,01 – 1,02)	< 0,001
KDIGO Estágio 0	Referência	
KDIGO Estágio 1	4,76 (2,55 – 8,88)	< 0,001
KDIGO Estágio 2	13,54 (5,77 – 31,78)	< 0,001
KDIGO Estágio 3	20,81 (10,14 – 42,69)	< 0,001

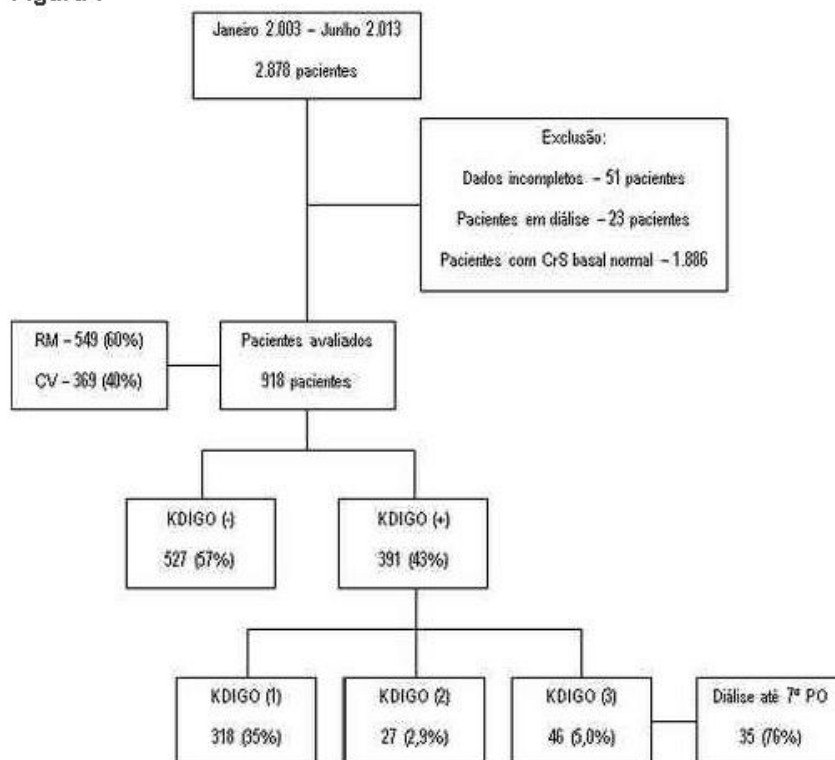
CEC – circulação extra-corpórea

Figura 2



Curvas de sobrevida dos pacientes que evoluíram com lesão renal aguda com alto risco de óbito na primeira semana de pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Figura 1



Flow chart mostrando coorte de pacientes, pacientes excluídos e estratificação da LRA de acordo com o grau de severidade baseado nos critérios KDIGO.

Artigo 4: Prognostic Value of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes Definition and Staging (KDIGO) Criteria

Autores: Maurício de Nassau Machado; Marcelo Arruda Nakazone; Lilia Nigro Maia.

Periódico: PLoS ONE 9(5): e98028. doi:10.1371/journal.pone.0098028



Prognostic Value of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes Definition and Staging (KDIGO) Criteria

Maurício N. Machado¹, Marcelo A. Nakazone^{1,2*}, Lilia N. Maia²

¹ Division of Cardiac Surgery Intensive Care Unit and Coronary Care Unit, Hospital de Base, São José do Rio Preto Medical School, São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil,

² Division of Centro Integrado de Pesquisa (CIP), Hospital de Base, São José do Rio Preto Medical School, São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil

Abstract

Objectives: The definition of acute renal failure has been recently reviewed, and the term acute kidney injury (AKI) was proposed to cover the entire spectrum of the syndrome, ranging from small changes in renal function markers to dialysis needs. This study was aimed to evaluate the incidence, morbidity and mortality associated with AKI (based on KDIGO criteria) in patients after cardiac surgery (coronary artery bypass grafting or cardiac valve surgery) and to determine the value of this feature as a predictor of hospital mortality (30 days).

Methods: From January 2003 to June 2013, a total of 2,804 patients underwent cardiac surgery in our service. Cox proportional hazard models were used to determine the association between the development of AKI and 30-day mortality.

Results: A total of 1,175 (42%) patients met the diagnostic criteria for AKI based on KDIGO classification during the first 7 postoperative days: 978 (35%) patients met the diagnostic criteria for stage 1 while 100 (4%) patients met the diagnostic criteria for stage 2 and 97 (3%) patients met the diagnostic criteria for stage 3. A total of 63 (2%) patients required dialysis treatment. Overall, the 30-day mortality was 7.1% (2.2%) for patients without AKI and 8.2%, 31% and 55% for patients with AKI at stages 1, 2 and 3, respectively. The KDIGO stage 3 patients who did not require dialysis had a mortality rate of 41%, while the mortality of dialysis patients was 62%. The adjusted Cox regression analysis revealed that AKI based on KDIGO criteria (stages 1–3) was an independent predictor of 30-day mortality ($P < 0.001$ for all. Hazard ratio = 3.35, 11.94 and 24.85).

Conclusion: In the population evaluated in the present study, even slight changes in the renal function based on KDIGO criteria were considered as independent predictors of 30-day mortality after cardiac surgery.

Citation: Machado MN, Nakazone MA, Maia LN (2014) Prognostic Value of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes Definition and Staging (KDIGO) Criteria. PLoS ONE 9(5): e98028. doi:10.1371/journal.pone.0098028

Editor: Giovanni Landoni, San Raffaele Scientific Institute, Italy

Received: January 14, 2014; **Accepted:** April 27, 2014; **Published:** May 14, 2014

Copyright: © 2014 Machado et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: naka_med@yahoo.com

Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a complex syndrome that occurs under wide variety of conditions, with manifestations ranging from a small increase in serum creatinine (SCr) to anuric renal failure. The clinical outcomes of this disease range from full recovery to death and might include the development of chronic kidney disease and progression to renal replacement therapy (RRT) [1]. Most studies have diagnosed AKI according to changes in SCr, absolute levels of creatinine, changes in urine output or the need for RRT [2–6]. AKI is a common complication in critically ill patients, which generates increased hospital costs [7] and is associated with high mortality as an independent predictor of death [8].

Multinational and multicenter epidemiological studies indicate that sepsis is currently the most common cause of AKI in intensive care, followed by AKI associated with cardiac surgery [9]. Minimal changes in postoperative SCr have been associated with a significant reduction in short and long-term survival [10]. The elevation of SCr might be associated with increased morbidity and

mortality, even when these changes do not exceed normal values [11].

Several consensus definitions have been developed to provide uniform criteria for the diagnosis of AKI, facilitating comparisons between studies and the development of quantitative research. In 2004, the “Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)” proposed guidelines, called RIFLE criteria (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage Kidney Disease) [12], subsequently modified by the “Acute Kidney Injury Network” (AKIN, which included the ADQI) [13–15]. More recently, the AKI study group, “Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)”, has suggested a modified definition, harmonizing the differences between the RIFLE and AKIN definitions [1]. These definitions were independently validated in multiple studies and are now widely accepted [2,16].

The aim of the present study was to apply the AKI criteria, based on KDIGO classification, in a population of patients undergoing cardiac surgery [coronary artery bypass grafting

(CABG) or cardiac valve surgery (CVS)] to evaluate the impact of this feature as a predictor of 30-day mortality.

Materials and Methods

Patient Selection

We conducted a single-center study. We retrospectively evaluated patients from the Cardiac Surgery Intensive Care Unit in a Brazilian Medical School facility. The demographics, type of surgery, laboratory data and preoperative, perioperative, and postoperative information were retrieved from a prospectively collected database of 2,878 patients older than 18 years and undergoing isolated CABG (1,786) or CVS (1,092) from January 2003 to June 2013. After applying the exclusion criteria (51 patients with incomplete data and 23 patients with end-stage kidney disease), a total of 2,804 patients were suitable for analysis: 1,738 (62%) patients underwent CABG, and 1,066 (38%) patients underwent CVS (Figure 1).

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved through the Local Human Research Ethics Committee of São José do Rio Preto Medical School (protocol 5974/2008). The need for individual informed consent was waived, as this study was a retrospective analysis of prospectively collected data for routine care, and there was no breach of privacy or anonymity. ClinicalTrials.gov register – NCT00777465.

Serum Creatinine Measurement

The Jaffe colorimetric method (ADVIA 1650, Bayer, Germany) was used to measure the SCr concentration. The reference value for adults is 0.6 to 1.3 mg/dL for men and 0.6 to 1.0 mg/dL for women.

Diagnosis and Staging of AKI (KDIGO) [1]

AKI was defined as any of the following:

Increase in SCr ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) within 48 hours; increase in SCr ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days;

AKI was also staged for severity according to the following criteria:

Stage 1: Increase in SCr ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) or 1.5 to 1.9 times baseline

Stage 2: 2.0 to 2.9 times baseline SCr

Stage 3: 3.0 or more times baseline; increase in SCr ≥ 4.0 mg/dL; or initiation of renal replacement therapy

Data Analysis

Serum creatinine was measured daily in the postoperative period, according to the intensive care routine, and every 48 hours on the ward. These values were recorded until the 7th day after surgery, and the patients followed during the first 30 days of surgery. The diagnosis of AKI was based on the SCr levels recorded during the first seven days after surgery (compared with the preoperative measurement on admission to the hospital) as well as the need for RRT, and the patients were classified as no AKI (KDIGO 0) or AKI (KDIGO 1–3). Due to the lack of data on urine output, only SCr was used to determine the AKI categories. The glomerular filtration rate (eGFR) was estimated using the Cockcroft-Gault equation [17], and consulting nephrologists in charge of the patient's care (available 24/7) established the need for RRT. The risk of postoperative death was estimated using EuroSCORE [18,19], in the absence of a specific tool for our population.

Statistical Analysis

The data were analyzed using the IBM SPSS Statistical Package v.20 (IBM Corporation, Armonk, NY). The variables are presented as absolute numbers and percentages and median and interquartile ranges (25th and 75th percentile) when applicable. Due to the lack of Gaussian distribution, continuous variables were compared using the nonparametric Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests. Chi-square or Fisher's exact tests were used to compare categorical variables.

Univariate and multivariable Cox proportional hazards models (stepwise backward elimination method) were used to determine the association between AKI and mortality at 30 days. The model was adjusted for age (years), gender (reference – male gender), type of surgery (reference – CVS), body mass index (kg/m^2), diabetes mellitus (reference – non-diabetic), left ventricular function (reference – preserved left ventricular ejection fraction), cardiopulmonary bypass (CPB) times (min) and AKI (reference – KDIGO 0). The adjusted Hazard Ratio (HR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated for the predictors. Cumulative

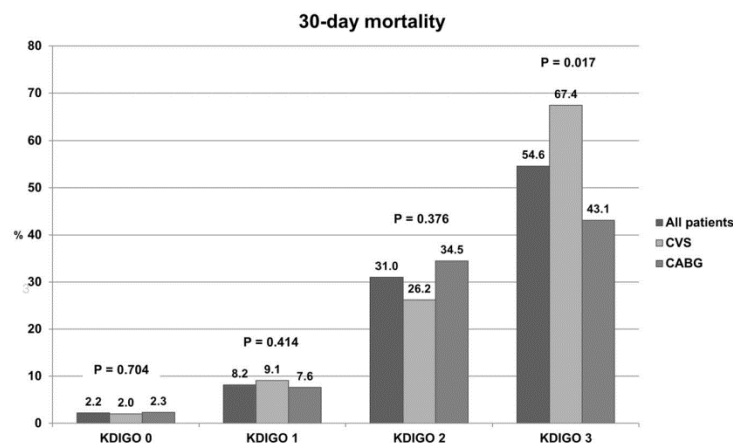


Figure 1. 30-day mortality of cardiac surgery patients based on KDIGO classification.
doi:10.1371/journal.pone.0098028.g001

Acute Kidney Injury (Based on KDIGO Criteria) after Cardiac Surgery

survival graphics were constructed to demonstrate the AKI impact as a predictor of 30-day mortality. P values < 0.05 were considered statistically significant (two-tailed).

Results

The demographic data and kidney function for each patient are described in Table 1. The age of the patients increased between groups as well as the percentage of patients undergoing repeat surgery and intensive care length of stay. Patients with AKI stages 1 to 3 exhibited higher EuroSCORE scores, but there was no difference in the number of patients classified as low, intermediate or high risk between the groups ($P = 0.118$). Thirty-six percent of the patients had preoperative chronic kidney disease (33% with an eGFR between 30–59 mL/min and 3% with an eGFR ≤ 29 mL/min).

The prevalence of AKI was 42% distributed in 35% of patients with AKI stage 1, 4% of patients with AKI stage 2 and 3% of patients with AKI stage 3. A total of 63 (2%) patients required dialysis treatment, representing sixty-five percent of stage 3

patients. The development of AKI stage 3 was most frequently observed in patients with impaired eGFR (≤ 29 mL/min) (1.7% vs. 13%) and CPB times greater than 120 minutes (13% vs. 47%; Table 2).

Patients with no postoperative AKI had a 2.2% mortality rate (36 deaths out of 1,629 patients), while patients with postoperative AKI had a 14% overall mortality rate (164 deaths out of 1,175 patients). Any degree of AKI was associated with a significant increase in the overall 30-day mortality (Table 2). The KDIGO stage 3 patients who did not require dialysis had a mortality rate of 41%, while the mortality of dialysis patients was 62%.

The subgroup analysis (CABG and CVS) showed similar results with worse mortality in patients undergoing CVS who developed AKI stage 3 (CABG 43.1% vs. CVS 67.4%, $P = 0.017$; Figure 1). Among CVS patients with AKI, the proportion of individuals subjected to repeat and multiple valve surgeries and surgery during active endocarditis increased progressively, with worsening renal function (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics and renal function of 2,804 patients underwent cardiac surgery.

	All patients n = 2,804 (100%)	KDIGO 0 n = 1,629 (58%)	KDIGO 1 n = 978 (35%)	KDIGO 2 n = 100 (4%)	KDIGO 3 n = 97 (3%)	
	Median (IQR) or n (%)	Median (IQR) or n (%)	Median (IQR) or n (%)	Median (IQR) or n (%)	Median (IQR) or n (%)	P Value for all
Coronary artery bypass grafting	1,738 (62)	1,037 (64)	592 (61)	58 (58)	51 (53)	0.680
Cardiac valve surgery	1,066 (38)	592 (36)	386 (39)	42 (42)	46 (47)	0.680
Multiple CVS*	385 (36)	181 (31)	163 (42)	18 (43)	23 (50)	<0.001
CVS during active IE*	81 (7.6)	40 (6.8)	27 (7.0)	2 (4.8)	12 (26)	<0.001
Age (years)	59 (49–66)	57 (47–65)	60 (52–68)	63 (55–70)	63 (56–70)	<0.001
Male gender	1710 (61)	963 (59)	628 (64)	55 (55)	64 (66)	0.027
Weight (kg)	70 (61–80)	70 (61–80)	70 (61–80)	72 (63–83)	71 (60–85)	0.218
Height (m)	1.65 (1.57–1.70)	1.65 (1.57–1.70)	1.65 (1.58–1.70)	1.64 (1.55–1.68)	1.67 (1.60–1.73)	0.112
Body mass index (kg/m ²)	26 (23–29)	26 (23–29)	26 (23–29)	28 (24–32)	26 (23–30)	0.004
Diabetes Mellitus	634 (23)	338 (21)	242 (25)	34 (34)	20 (21)	0.004
LV dysfunction (Moderate/severe)	568 (20)	304 (19)	214 (22)	24 (24)	26 (27)	0.055
Intra-aortic balloon pump**	146 (8.4)	66 (6.4)	58 (10)	10 (17)	12 (24)	<0.001
Preoperative SCr (mg/dL)	1.10 (0.90–1.30)	1.10 (0.90–1.30)	1.10 (0.90–1.30)	1.00 (0.80–1.28)	1.20 (1.00–1.60)	<0.001
Preoperative eGFR (mL/min)	68 (53–87)	69 (54–87)	67 (51–88)	69 (58–97)	59 (39–79)	<0.001
≥90 mL/min	647 (23)	375 (23)	224 (23)	30 (30)	18 (19)	
60–89 mL/min	1,163 (41)	721 (44)	371 (38)	41 (41)	30 (31)	<0.001
30–59 mL/min	926 (33)	506 (31)	355 (36)	29 (29)	36 (37)	
≤29 mL/min	68 (3.0)	27 (1.7)	28 (2.9)	0 (0.0)	13 (13)	
Immediate PO SCr (mg/dL)	1.10 (0.90–1.40)	1.00 (0.90–1.20)	1.30 (1.10–1.50)	1.20 (1.00–1.50)	1.30 (1.10–1.90)	<0.001
Repeat surgery	339 (12)	146 (9.0)	143 (15)	19 (19)	31 (32)	<0.001
Additive EuroScore	3 (2–5)	3 (1–5)	4 (2–6)	4 (2–6)	6 (4–9)	<0.001
Low risk (<3)	1,064 (38)	708 (43)	316 (32)	28 (28)	12 (12)	
Intermediate risk (3 to 5)	1,133 (40)	664 (41)	406 (42)	35 (35)	28 (29)	0.118
High risk (>5)	607 (22)	257 (16)	256 (26)	37 (37)	57 (59)	
ICU length of stay (days)	2 (2–5)	2 (2–4)	3 (2–6)	4 (2–12)	7 (3–17)	<0.001

IQR – interquartile ranges; CVS – cardiac valve surgery; IE – infective endocarditis; LV – left ventricular; SCr – serum creatinine; eGFR – estimated glomerular filtration rate; PO – postoperative; ICU – intensive care unit.

*The percentages are related to cardiac valve surgery patients;

**The percentages are related to coronary artery bypass grafting patients.

doi:10.1371/journal.pone.0098028.t001

Table 2. Cardiopulmonary bypass times, complications and mortality of patients underwent cardiac surgery.

	All patients	KDIGO 0	KDIGO 1	KDIGO 2	KDIGO 3	
	n = 2,804 (100%)	n = 1,629 (58%)	n = 978 (35%)	n = 100 (4%)	n = 97 (3%)	
	Median (IQR) or n (%)	Median (IQR) or n (%)	Median (IQR) or n (%)	Median (IQR) or n (%)	Median (IQR) or n (%)	P Value for all
On-pump CABG	2,381 (85)	1,311 (80)	891 (91)	91 (91)	88 (91)	<0.001
Cardiopulmonary bypass time	94 (78–113)	90 (76–109)	97 (80–114)	103 (85–127)	121 (90–155)	<0.001
<90 min	993 (41)	619 (38)	330 (34)	26 (26)	18 (19)	
90 to 120 min	932 (39)	493 (30)	380 (39)	35 (35)	24 (25)	0.001
>120 min	465 (20)	206 (13)	183 (19)	30 (30)	46 (47)	
Off-pump CABG	414 (15)	311 (19)	85 (9.0)	9 (9.0)	9 (9.0)	<0.001
Acute atrial fibrillation	255 (9.1)	98 (6.0)	108 (11)	21 (21)	28 (29)	<0.001
Tracheal re-intubation up to 7th day	183 (6.5)	47 (2.9)	81 (8.3)	21 (21)	34 (35)	<0.001
Mechanical ventilation >24 hours	291 (12)	67 (4.7)	123 (15)	34 (40)	67 (77)	<0.001
30-day mortality	200 (7.1)	36 (2.2)	80 (8.2)	31 (31)	53 (55)	<0.001

IQR – interquartile ranges.

doi:10.1371/journal.pone.0098028.t002

Multivariable Cox Proportional Hazards Model

The multivariable Cox proportional hazards analysis showed that age (years), female gender, CPB time (min) and AKI (KDIGO stages 1–3) were independent predictors of 30-day mortality. The HR (and 95% CI) for overall mortality according to the AKI stages was (reference – KDIGO 0) stage 1, 3.35 (2.19 to 5.12); stage 2, 11.94 (7.05 to 20.20); and stage 3, 24.48 (15.05 to 39.81). Female patients showed a 63% increased risk of death at 30 days (Table 3; Figure 2). The subgroup analysis (CABG and CVS) showed similar results, except for the increased risk of death observed in female CABG patients (data not shown). When we analyzed patients based on baseline eGFR (above and below 60 mL/min), AKI staging remained an independent predictor of death, with robust results in patients with previously preserved renal function [HR 3.08, 17.51 and 48.86 for stages 1, 2 and 3, respectively (eGFR ≥ 60 mL/min) and HR 3.47, 11.88 and 16.75 for stages 1, 2 and 3, respectively (eGFR < 60 mL/min) P < 0.001 for all].

Discussion

In the present study, we evaluated patients with AKI after cardiac surgery (CABG or CVS) to evaluate this feature as a predictor of 30-day mortality. To the best of our knowledge, this study is the largest cohort of patients with AKI after cardiac surgery assessed using KDIGO classifications and showing the impact of AKI severity (stages 1–3) as a predictor of hospital mortality. Using the Multivariable Cox Regression Model, we clearly demonstrated that the development of AKI (according to KDIGO criteria) after cardiac surgery is a strong predictor of 30-day mortality as well as age, female gender and CPB times. In our study, a wide variation was observed in patient mortality, as patients who developed stage 3 AKI (97 patients – 3%) had a hospital mortality rate of 55% and a risk of death 24.5 times greater than that of patients with no AKI.

Robert et al. [20] evaluated more than 25,000 patients undergoing cardiac surgery and observed that 3.6% of patients developed AKI stage 3 (AKIN criteria). The univariate analysis revealed a hospital mortality rate of 36.8%, with an odds ratio of 43.8. De Santo et al. [21] evaluated 1,424 patients undergoing

Table 3. All patients – Multivariate analysis by Cox proportional hazards models – Hazard Ratio and 95% confidence intervals for predictors of 30-day mortality after cardiac surgery.

	HR (95% CI)	P Value
Age (years)	1.04 (1.03–1.06)	<0.001
Female gender	1.63 (1.22–2.17)	0.001
Cardiopulmonary bypass times (min)	1.01 (1.00–1.01)	<0.001
KDIGO 0	Reference	
KDIGO 1	3.35 (2.19–5.12)	<0.001
KDIGO 2	11.94 (7.05–20.20)	<0.001
KDIGO 3	24.48 (15.05–39.81)	<0.001

HR – Hazard Ratio; CI – confidence interval.

doi:10.1371/journal.pone.0098028.t003

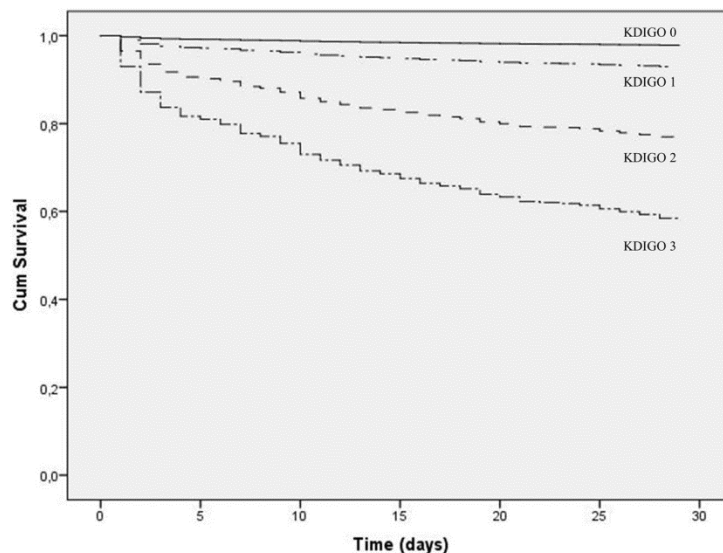


Figure 2. Overall survival curves when the patients were divided into four groups according to the KDIGO criteria.
doi:10.1371/journal.pone.0098028.g002

cardiac valve surgery and observed a 43.8% hospital mortality rate in patients classified as RIFLE–Failure, with an odds ratio of 30.

Even minimal changes in postoperative SCr were associated with a significant reduction in short and long-term survival [10]. The SCr elevation might be associated with increased morbidity and mortality, even when the change did not exceed normal values [10,11]. After cardiac surgery, AKI might occur in up to 48% of patients [22] and up to 9.6% of patients require RRT, particularly those with preoperative renal dysfunction [23]. In our sample, 2% of patients (65% of those classified as KDIGO stage 3) required RRT, in the first 7 postoperative days. Epidemiological studies have reported an RRT requirement of approximately 2.6% to 4.9% [24,25]. Our lower incidence of RRT was associated with the fact that the need for dialysis treatment was evaluated only in the first seven days after surgery but the similarity of other studies suggests that although each center has different patient populations and criteria for indicating RRT, the average incidence of severe AKI requiring RRT is approximately 4% [26]. In our study, the mortality of KDIGO stage 3 patients needing RRT peaked at 62%, in contrast with the mortality of patients without postoperative AKI (2.2%). Although the mortality of patients treated with RRT after cardiac surgery declined [2], in most studies, this factor remained greater than 40% [5,16,27].

We also found that age, female gender and CPB times are predictors of 30-day mortality after cardiac surgery. Age and female gender are traditional predictors of early and late mortality after cardiac surgery and are present in most contemporary operative risk scores [28,29]. Many studies have found higher mortality rates after cardiac surgery in female gender [30–32] but not all [33–35]. The higher mortality could be explained by differences in baseline characteristics such as older age, higher body mass index, more cardiovascular risk factors and comorbidities. Considering these possible confounders, we found that female gender was an independent risk factor for 30-day mortality after cardiac surgery. Cardiopulmonary bypass times were also implied to increase mortality after cardiac surgery [36]. CPB is associated

with significant hemodynamic changes, and the maintenance of cardiovascular stability during CPB requires the interplay between the function of the CPB machine and patient factors [37]. Thus, any decrease in renal perfusion during CPB, depending on its magnitude and duration, can lead to significant cellular injury [37].

Currently, only three studies have used the KDIGO classification to evaluate patients after cardiac surgery. In the first study, Ho et al. [38] evaluated the change in SCr (greater or less than 10%) during the first 6 hours after surgery in 350 patients undergoing CABG or CVS. The results showed that 14% of patients developed AKI according to the KDIGO criteria, with greater than 10% variation in SCr immediately after surgery, strongly associated with subsequent AKI after cardiac surgery. In the second study, Sampaio et al. [39] evaluated the incidence and risk factors for AKI in 321 patients after cardiac surgery according to RIFLE, AKIN and KDIGO criteria. The incidence of AKI ranged from 15–51%, and the adjusted Cox regression analysis revealed that only cases diagnosed using the KDIGO criteria remained associated with the composite endpoint of death, the requirement for RRT and prolonged hospitalization. In the last study, Bastin et al. [2] retrospectively evaluated 1,881 patients undergoing cardiac surgery, comparing RIFLE, AKIN and KDIGO classification criteria. The area under the receiver operating characteristic curve for hospital mortality was significantly higher using the AKIN classification compared with the RIFLE criteria. The incidence and outcome of AKI according to AKIN and KDIGO criteria were identical.

AKI after cardiac surgery occurs secondary to renal ischemia, resulting from heart failure, prolonged hypotension or cardiovascular collapse, interruption of renal circulation, vasopressors and “post-pump syndrome” [40]. AKI might also result from atheroembolic renal insult, hemoglobinuria or myoglobinuria, age, hyperbilirubinemia, sepsis, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and the use of anti-inflammatory non-steroidal or radio-contrast dye immediately

prior to surgery [40]. However, the most predictable risk factor for AKI is pre-existing chronic kidney disease [41]. The lack of a widely used classification for AKI in different populations compromises the understanding of the incidence, evolution and effectiveness of therapeutic interventions.

Strength and Study Limitations

This study is a retrospective analysis of prospectively collected single-center data. Thus, the study design did not facilitate the characterization of potential causes of postoperative AKI, such as hemodynamic, electrolyte and acid-basic disturbances and the use of nephrotoxic or vasoactive drugs. The interpretation and comparison of the results obtained in the present study with those of studies based on different AKI classifications might be impaired.

Conclusion

In the population evaluated in the present study, even slight changes in renal function based on KDIGO criteria were

Acute Kidney Injury (Based on KDIGO Criteria) after Cardiac Surgery

considered as independent predictors of 30-day mortality after cardiac surgery (CABG or CVS). Age, female gender and CPB times were also independent mortality predictors.

Acknowledgments

The authors are grateful to Prof. Suzana M. A. Lobo for her time spent reviewing our manuscript.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MNM MAN LNM. Performed the experiments: MNM MAN LNM. Analyzed the data: MNM MAN. Contributed reagents/materials/analysis tools: MAN LNM. Wrote the paper: MNM. Contributed substantially to its revision: MAN LNM. Finalized the manuscript: MAN. Read and approved the final manuscript: MNM MAN LNM.

References

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Supplement* 2: 1–138.
- Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller GP, Finney SJ, et al. (2013) Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care* 28(4): 389–396.
- Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, et al. (1998) Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 128(3): 194–203.
- Han SS, Kang KJ, Kwon SJ, Wang SJ, Shin SH, et al. (2012) Additional role of urine output criterion in defining acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 27(1): 161–165.
- Schneider AG, Eastwood GM, Seevanayagam S, Matalanis G, Bellomo R (2012) A risk, injury, failure, loss, and end-stage renal failure score-based trigger for renal replacement therapy and survival after cardiac surgery. *J Crit Care* 27(5): 488–495.
- Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Brondén B, Bjursten H (2013) Incidence, dynamics, and prognosis value of acute kidney injury for death after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* "In press".
- Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtchi AJ, Pathak DS, Kellum JA (2008) Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 23(6): 1970–1974.
- Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Rander ML (2009) Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 37(9): 2552–2558.
- Bellomo R (2011) Acute renal failure. *Semin Respir Crit Care Med* 32(5): 639–650.
- Lionta M, Olsson D, Sartipy U, Holzmänn MJ (2014) Minimal Changes in Postoperative Creatinine Values and Early and Late Mortality and Cardiovascular Events After Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol* 113(1): 70–5.
- Tolpin DA, Collard CD, Lee VV, Virani SS, Allison PM, et al. (2012) Subclinical changes in serum creatinine and mortality after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143(3): 682–688.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P, et al. (2004) 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* 8(4): R204–R212.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, et al. (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11(2): R31.
- Levin A, Warnock DG, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. (2007) Improving Outcomes From Acute Kidney Injury: Report of an Initiative. *Am J Kidney Dis* 50(1): 1–4.
- Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, et al. (2007) Improving Outcomes from Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 18(7): 1992–1994.
- Engelberger L, Suci RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, et al. (2011) Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 15(1): R16.
- Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16(1): 31–41.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, et al. (1999) European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16(1): 9–13.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentis G, et al. (1999) Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19930 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 15(6): 816–822.
- Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ, Charlesworth DC, Leavitt RJ, et al. (2010) Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *Ann Thorac Surg* 90(6): 1939–1943.
- De Santo LS, Romano G, Galdieri N, Buonocore M, Bancone C, et al. (2010) RIFLE criteria for acute kidney injury in valvular surgery. *J Heart Valve Dis* 19(1): 139–147.
- Arnaoutakis GJ, Bihorac A, Martin TD, Hess PJ Jr, Klodell GT, et al. (2007) RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134(6): 1554–1560.
- Yehia M, Collins JF, Beca J (2005) Acute renal failure in patients with pre-existing renal dysfunction following coronary artery bypass grafting. *Nephrology (Carlton)* 10(6): 541–543.
- Xu JR, Teng J, Fang Y, Shen B, Liu ZH, et al. (2012) [The risk factors and prognosis of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective cohort study of 4007 cases]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 51(12): 943–947.
- Metnitz PG, Krenn CG, Stelzner H, Lang T, Floder J, et al. (2002) Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30(9): 2051–2058.
- Uchino S (2006) The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care* 12(6): 538–543.
- Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Galzavaca P, Dragun D, et al. (2009) A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery associated acute kidney injury: A prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138(6): 1370–1376.
- Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, et al. (2009) The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1 coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 88(1 Suppl): S2–22.
- Nashef SAM, Roques F, Sharpley LD, Nilsson J, Smith C, et al. (2012) EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 41(4): 734–744.
- Trienekens MP, Mass AH, Timman ST, Van Swieten HA, Noyez L (2014) Sex differences in patient and procedural characteristics and early outcomes following cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*: In press.
- Wang TK, Ramanathan T, Stewart R, Gamble G, White H (2013) Higher mortality in women undergoing coronary artery bypass grafting. *N Z Med J* 126(1387): 25–31.
- Ghavidel AA, Javadikagari H, Maleki M, Karbassi A, Onvani G, et al. (2014) Two new mathematical models for prediction of early mortality risk in coronary artery bypass graft surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*: In press.
- Abramov D, Tamariz MG, Sever JV, Christakis GT, Bhatnagar G, et al. (2000) The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 70(3): 800–805.
- Mickleborough LL, Carson S, Ivanov J (2003) Gender differences in quality of distal vessels: effect on results of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126(4): 950–958.
- Toumopoulos IK, Anagnostopoulos CE, Balamas SK, Rokkas CK, Swistel DG, et al. (2006) Assessment of independent predictors for long-term mortality between

Acute Kidney Injury (Based on KDIGO Criteria) after Cardiac Surgery

- women and men after coronary artery bypass grafting: are women different from men? *J Thorac Cardiovasc Surg* 131(2): 343–351.
36. Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, Weide GD, Tarasi M (2012) Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 26(1): 64–69.
 37. Rosner MH, Okusa MD (2006) Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 1(1): 19–32.
 38. Ho J, Reslerova M, Gali B, Nickerson FW, Rush DN, et al. (2012) Serum creatinine measurement immediately after cardiac surgery and prediction of acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 59(2): 196–201.
 39. Sampaio MC, Maximo CA, Montenegro CM, Mota DM, Fernandes TR, et al. (2013) Comparison of diagnostic criteria for acute kidney injury in cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol* 101(1): 18–25.
 40. Olivero JJ, Olivero JJ, Nguyen PT, Kagan A (2012) Acute kidney injury after cardiovascular surgery: an overview. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 8(3): 31–36.
 41. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, et al. (2006) Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 113(8): 1063–1070.

Conclusões:

(Artigo 1) Na população estudada, mesmo uma discreta alteração da função renal baseada no estadiamento proposto pelo “Acute Kidney Injury Network - AKIN” foi preditor independente de óbito em 30 dias. Esse grupo de pacientes teve maior permanência e maiores taxas de internação prolongada (> 14 dias) em UTI, além de maior proporção de complicações clínicas no pós-operatório.

(Artigo 2) Embora a taxa de mortalidade hospitalar em pacientes submetidos a cirurgia valvar em vigência de endocardite infecciosa permaneça elevada na população brasileira, a abordagem cirúrgica durante uma infecção ativa não está confirmada como um preditor independente de morte em nossa série. Neste caso, idade, lesão renal aguda, diálise, reoperação, re-exploração por sangramento, reintubação traqueal e lesão neurológica tipo I se destacam como preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar (30 dias) nesta população.

(Artigo 3) Na população estudada, o desenvolvimento de LRA baseado nos critérios KDIGO se correlacionou com maior morbidade e foi um robusto preditor de óbito em 30 dias em pacientes com CrS basal pré-operatória acima da normalidade submetidos a cirurgia cardíaca (RM ou CV).

(Artigo 4) Nesta população, mesmo uma discreta alteração na função renal baseada nos critérios KDIGO foi um preditor independente de mortalidade em 30 dias após a cirurgia cardíaca. A aplicação de critérios padronizados em estudos futuros podem melhorar a compreensão da incidência, evolução e eficácia de intervenções terapêuticas em pacientes com lesão renal aguda após cirurgia cardíaca.

Conclusões gerais:

Pequenas mudanças na função renal de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca são importantes e estão associadas com mudanças prognósticas significativas em curto e longo prazo.

Lesão renal aguda após cirurgia cardíaca (RM ou CV) é preditor independente de óbito hospitalar (30 dias).

A aplicação de critérios padronizados em estudos futuros pode melhorar a compreensão da incidência, evolução e eficácia de intervenções terapêuticas em pacientes com lesão renal aguda após cirurgia cardíaca.

Anexos:

Anexo 1. Distinção em congresso e revista

Artigo 1, “Lesão Renal Aguda após Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea” foi apresentado no **63º Congresso Brasileiro de Cardiologia** em Setembro de 2008 tendo concorrido e vencido o prêmio “**Domingo Edgardo Junqueira de Moraes**” de melhor tema livre na categoria cirúrgico/intervenção.

Em março de 2009 este tema livre também foi apresentado no congresso “**American College of Cardiology**” no formato pôster e foi publicado em Setembro de 2009 nos **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** como destaque daquela edição. Foi classificado como um dos 10 mais importantes artigos publicados nos **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** no ano de 2009 tendo concorrido ao **V Prêmio ABC de Publicação Científica**.

Cód. CNA 10034
20 pontos

Certificado



Certificamos que **Maurício de Nassau Machado**

Participou do 63º Congresso Brasileiro de Cardiologia, realizado no período de 06 a 10 de setembro de 2008, com carga horária total de 23 horas e 20 minutos, na cidade de Curitiba – PR, na qualidade de

Autor(a) do Tema Livre Oral: “571 - AKIN (Acute Kidney Injury Network): disfunção renal após cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea” que concorreu ao Prêmio de Melhor Tema Livre Oral na Sessão: Julgamento dos Melhores Temas Livres Oraís “(6475) Prêmio ‘Domingo Edgardo Junqueira de Moraes’ - Categoria: Cirúrgico/Intervenção” com os seguintes co-autores: Rafael Carlos Miranda, Isabela Thomaz Takakura, Eduardo Palmegiani, Mauro Esteves Hernandes, Maria Angelica B. Teixeira Lemos, Osana Maria Coelho Costa, Lilia Nigro Maia

Curitiba, 10 de setembro de 2008.

Paulo Roberto Ferreira Rossi
Presidente do 63º Congresso
Brasileiro de Cardiologia

Antonio Carlos Palandri Chagas
Presidente da Sociedade
Brasileira de Cardiologia

Luiz Antonio de Almeida Campos
Diretor Científico da Sociedade
Brasileira de Cardiologia

PATROCÍNIO:



SANDOZ

Uma decisão saudável

REALIZAÇÃO:





Sociedade Brasileira de Cardiologia



Confere o

Prêmio Domingos Edgardo Junqueira de Moraes a

CM Laurício de **CM** Vassan **CM** Machado

Por ter obtido o 1º lugar entre os Melhores Temas Livres Gerais
na categoria Cirúrgico/Intervenção no 63º Congresso Brasileiro de Cardiologia.

Curitiba, 07 de setembro de 2008.

Antonio Carlos Palandri Chagas
Antonio Carlos Palandri Chagas
Presidente da SBC

Paulo Roberto Ferreira Rossi
Paulo Roberto Ferreira Rossi
Presidente do 63º Congresso da SBC

Luiz Antonio Campos
Luiz Antonio de Almeida Campos
Diretor Científico da SBC

A406 ABSTRACTS - Valvular Heart Disease

JACC March 10, 2009

9:30 a.m. ICU.

1016-226

Local Inflammatory Activation Within the Aortic Valves of Patients With Nonrheumatic Aortic Valve Stenosis: First In Vivo Experience in Humans

Maria Drakopoulou, Konstantinos Toutouzas, Andreas Synetos, Eleftherios Tsiamis, Dimitrios Iliopoulos, Stergios Theodoropoulos, Magdi Yacoub, Dimitrios Tousoulis, Christodoulos Stefanadis, First Department of Cardiology, Hippokraton Hospital, Athens, Greece

Background: Histological studies have demonstrated a potential role of inflammation in aortic valve stenosis (AVS). We investigated in patients with AVS whether there is 1) temperature difference between the leaflets and the ascending aortic wall and 2) a possible correlation between heat production and inflammation.

Methods: We examined 96 leaflets from 32 patients scheduled for aortic valve replacement: 25 with AVS and 7 with aortic valve insufficiency (AVI). Temperature measurements were performed before hypothermic cardioplegia. Temperature difference (ΔT) was assigned as the mean temperature of each aortic leaflet minus the temperature of the aortic wall. Histological analysis was performed and analyzed semiquantitatively.

Results: In AVS leaflets, ΔT was greater compared with AVI (noncoronary: 1.09 ± 1.16 vs. $0.10 \pm 0.10^\circ\text{C}$; right: 1.24 ± 1.03 vs. $0.02 \pm 0.19^\circ\text{C}$; left: 1.53 ± 1.23 vs. $0.05 \pm 0.19^\circ\text{C}$; $p < 0.01$ for all comparisons). Dense lymphocyte infiltration was observed in 97.8% of AVS versus 0% of AVI ($p < 0.01$). Increased infiltration from mast cells and calcium deposit was detected in all leaflets from AVS versus none from AVI ($p < 0.01$). Mean ΔT in leaflets with intense calcium deposit, lymphocyte and mast cell infiltration, was greater compared to leaflets with low (1.33 ± 1.11 vs. $0.002 \pm 0.25^\circ\text{C}$ $p < 0.01$; 1.33 ± 1.11 vs. $0.002 \pm 0.25^\circ\text{C}$ $p < 0.01$; respectively) (Figure A,B,C).

Conclusions: Thermal heterogeneity is increased in AVS and correlates with inflammatory cell infiltration and calcium deposit.

3:30 p.m.

1025-210

Changes of Mitral Valve Configurations After Restrictive Annuloplasty in Functional Mitral Regurgitation With Isolated Annular Dilatation

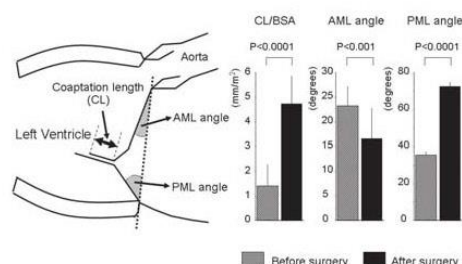
Kunitugu Takasaki, A. Marc Gillinov, Tetsuhiro Yamano, Hiroki Oe, Roberto M. Saraiva, Takahiro Shiota, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH

Background: Clinical importance of mitral valve configurations in ischemic mitral regurgitation (MR) has been reported. We sought to evaluate the valve configuration before and after restrictive annuloplasty in functional MR patients with isolated annular dilatation.

Methods: This study consisted of 23 consecutive lone AF patients who had undergone restrictive annuloplasty for functional MR. Patients with left ventricular dilatation, systolic dysfunction, or organic mitral valve disease were excluded. Mitral annular area/body surface area (BSA), anterior (AML) and posterior mitral leaflet (PML) angles relative to the mitral annular plane, and coaptation length/BSA (Figure) were quantified by 2-D echo before and early after surgery. MR severity was assessed by the vena contracta width.

Results: Of the 23 patients, 20 (87%) had no detectable MR and the rest of 3 (13%) had only trace MR after surgery. MR severity was significantly decreased (5.1 to 0.3 mm, $p < 0.0001$). Mitral annular area/BSA was decreased and coaptation length/BSA was increased significantly after surgery (5.7 to 2.6 cm²/m², 1.4 to 4.7 mm/m², $p < 0.0001$, respectively). AML angle was significantly decreased (23 to 17 degrees, $p < 0.001$), while PML angle was significantly increased (36 to 73 degrees, $p < 0.0001$).

Conclusion: Restrictive mitral annuloplasty eliminates MR with increasing coaptation length and improvement of anterior tethering, but not of posterior tethering, in functional MR with isolated annular dilatation.



ACC POSTER CONTRIBUTIONS

1025

Adult Cardiothoracic Surgery/Valvular Surgery; Valvular Disease

Sunday, March 29, 2009, 1:30 p.m.-4:30 p.m.
Orange County Convention Center, West Hall D

3:30 p.m.

1025-209

Acute Kidney Injury Network (AKIN) Criteria: Renal Dysfunction After On-pump Coronary Artery Bypass Surgery

Mauricio N. Machado, Rafael C. Miranda, Isabela T. Takakura, Eduardo Palmegiani, Osana M. Mouco, Mauro E. Hernandez, Maria Angélica B. Lemos, Lilia N. Maia, São José do Rio Preto Medical School, São José do Rio Preto, Brazil

Background: Acute kidney injury (AKI) is a complex disorder for which, currently, there is no standard definition accepted. AKIN (Acute Kidney Injury Network) represents an attempt to standardize the criteria for diagnosis and staging of acute renal dysfunction based on RIFLE criteria (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease), published recently. The objective of this study is to evaluate the incidence and mortality associated with AKI (based on the AKIN criteria) in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting (CABG) surgery.

Methods: From January 2003 to January 2008, 1151 patients were underwent CABG, and 817 with cardiopulmonary bypass (CPB). These patients were divided into two groups: AKI (-) with 421 patients (51.5%) and AKI (+) with 396 patients (48.5%). AKI was defined as an absolute increase in serum creatinine (SCr) of more than or equal to 0.3 mg/dl (≥ 26.4 $\mu\text{mol/l}$) or a percentage increase in SCr of more than or equal to 50% (1.5-fold from baseline).

Results: The average age was 61 ± 9 years and 567 patients (70%) were male. Patients AKI (+) were older (60 ± 9.5 years vs. 62 ± 9.0 years, $p = 0.04$), had higher rates of diabetes mellitus (31% vs. 39%, $p = 0.02$) and was predominantly female (26.6% vs. 35.0%, $p = 0.01$). The average length of stay in ICU was 3.4 ± 4.0 days vs. 6.0 ± 9.5 days - $p < 0.0001$ and a greater proportion of patients AKI (+) had prolonged stay in ICU (> 14 days) - 2% vs. 14%, $p < 0.0001$. The 30-day mortality of patients AKI (+) was 12.6% compared with 1.4% of patients AKI (-) [$p < 0.0001$; RR 8.9 (95% CI - 4 to 20); power to 5% significance $> 99.99\%$ and the population attributable risk - 79%]. Area under ROC curve for the presence of AKI and death was 0.72 (95% CI - 0.67 to 0.76) with a sensitivity of 89%, specificity 54% and negative predictive value of 99%. In a multivariate logistic regression model, AKI after on-pump CABG was an independent predictor of 30-day mortality ($p = 0.0002$; OR 6.7 - 95% CI - 2.5 to 18.2).

Conclusion: In this population, even a slight change of renal function based on AKIN criteria was an independent predictor of 30-day mortality. This group of patients had greater ICU length of stay and higher rates of prolonged hospitalization (> 14 days) in

3:30 p.m.

1025-211

Effect of Mitral Valve Repair on Left Ventricular Function and Geometry in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation And Left Ventricular Ejection Fraction > 60%

Mustafa I. Ahmed, James D. Gladden, Steven G. Lloyd, Himanshu Gupta, Seidu Inusah, Thomas S. Denney, Jr., David C. McGiffin, Louis J. Dell'Italia, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, Auburn University, Auburn, AL

Background: Optimal timing of surgery for chronic severe degenerative mitral regurgitation (MR) is controversial with current guidelines recommending surgery if left ventricular ejection fraction (LVEF) is $\leq 60\%$. We investigated the effect of mitral valve repair (MV-rep) on LV function and geometry 1-year post surgery in MR patients with pre-surgical LVEF $> 60\%$.

Methods: Fifteen consecutive patients with chronic MR and LVEF $> 60\%$ were evaluated immediately prior to, and 1-year post MV-rep by three-dimensional magnetic resonance imaging with tissue tagging. Forty healthy subjects acted as controls.

Results: All patients had successful MV-rep surgery as manifest by no or only trivial MR post-MV-rep. Mean LVEF, which did not differ significantly from normal ($65 \pm 1\%$) pre-MV-rep, decreased significantly below normal post-MV-rep (66 ± 1 vs. 57 ± 1 , $p < 0.01$). Although not differing significantly from normal prior to MV-rep, there were decreases below normal following MV-rep in peak circumferential strain (11.2 ± 0.5 vs. $13.8 \pm 0.3\%$, $p < 0.01$) and strain rate (0.57 ± 0.03 vs. $0.66 \pm 0.02\%$ /RR, $p < 0.01$) along with longitudinal strain (9.7 ± 0.6 vs. $12.2 \pm 0.4\%$, $p < 0.01$) and strain rate (0.56 ± 0.04 vs. $0.66 \pm 0.03\%$ /RR, $p < 0.05$). Mean LV-end diastolic (LVED) volume index (Normals, 66 ± 3) decreased from 108 ± 5 to 79 ± 6 ml/m² post-MV-rep, however LV-end systolic (LVES) volume index (Normals, 23 ± 1 mm) did not fall significantly post-MV-rep (37 ± 3 to 36 ± 5 mm). When compared to those with LVEF $< 55\%$ following surgery (mean LVES volume index 53 ± 7 ml/m²), those patients with post-operative LVEF $> 55\%$ (mean LVES volume index 24 ± 2 ml/m²) had significantly lower pre-operative LVES-dimension (47 ± 4 vs. 40 ± 2 mm, $p < 0.05$) and LVED-dimension (66 ± 2 vs. 60 ± 2 mm, $p < 0.05$).

Conclusions: Despite pre-MV-rep LVEF $> 60\%$, chronic MR patients showed LV impairment and persistent adverse LV geometry 1 year post-MV-rep. MR patients with a greater degree of LV dilation pre-MV-rep were more likely to have LV impairment and adverse LV geometry post-MV-rep. These results suggest that in order to best preserve LV function and structure, timing of surgery for chronic MR should be guided by degree of adverse remodeling even if LVEF is apparently well preserved.



www.cardiol.br

Arquivos Brasileiros de CARDIOLOGIA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA
ISSN-0066-782X Volume 93, Nº 3, Setembro 2009

ARTIGO EM DESTAQUE

Lesão Renal Aguda após Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea

Artigo Original
Machado, MM, Miranda, RC, Takakura IT e cols. - São José do Rio Preto, SP

Página 247

SUMÁRIO

Página do Presidente

64ª Edição do Congresso Brasileiro de Cardiologia
Consagra Internacionalização do Evento

Editórais

Revistas Cardiovasculares Ibero-americanas. Propostas para uma Colaboração Necessária

Crianças com Corações de Adultos

Artigos Originais

Remodelagem Atrial Elétrica Reversa após Cardioversão de Fibrilação Atrial Isolada de Longa Duração

Gravidade da Lesão Angiográfica Coronariana e Polimorfismo da APOE nas Síndromes Coronarianas Agudas

Importância da HDL-c para a Ocorrência de Doença Cardiovascular no Idoso

Variabilidade da Frequência Cardíaca, Lípidos e Capacidade Física de Crianças Obesas e Não-Obesas

Lesão Renal Aguda após Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea

A Obesidade e sua Associação com os Demais Fatores de Risco Cardiovascular em Escolares de Itapetininga, Brasil

Índice de Massa Corporal Apresenta Boa Correlação com o Perfil Pró-Aterosclerótico em Crianças e Adolescentes

Prevalência de Anemia e Insuficiência Renal em Portadores de Insuficiência Cardíaca Não-Hospitalizados

MAPA em Portadores de DPOC com Dessaturação no Sono

Evolução Pós-Operatória de Pacientes com Refluxo Protético Valvar

Substituição Valvar Isolada com Próteses Metálicas St. Jude Medical em Posição Aórtica ou Mitral. Seguimento de Médio Prazo

Substituição Valvar Aórtica Percutânea para o Tratamento da Estenose Aórtica. Experiência Inicial no Brasil

Artigos de Revisão

Hipermobilidade Articular em Pacientes com Prolapso da Valva Mitral

Tronco de Coronária Esquerda Ocluso Secundário a Lues Terciária

Correlação Anatomo-Clínica

Homem de 55 Anos com Cardiomiopatia da Doença de Chagas que Evoluiu com Dispnéia Progressiva, Dor Torácica e Infiltrado Intersticial Pulmonar

Páginas Eletrônicas

Relato de Caso

Cirurgia de Revascularização do Miocárdio usando apenas Tomografia Computadorizada como Angiograma Pré-operatório

Grande Fístula Bilateral da Artéria Coronária: a Escolha do Tratamento Clínico

Comunicação Breve

Homing Miocárdico após Infusão Intrapericárdica de Células Mononucleares de Medula Óssea

Ponto de Vista

Gênero, Idade, Nível Social e Fatores de Risco Cardiovascular: Considerações sobre a Realidade Brasileira

Imagem Cardiovascular

Trombose de Prótese Mecânica

CONTENTS

Full English text available from www.arquivosonline.com.br

CONTENIDO

Texto español completo disponible en www.arquivosonline.com.br

Esta publicação contém publicidade de medicamentos de venda sujeita à prescrição, sendo destinada, exclusivamente, a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos, nos termos da RDC nº 96/08 da Anvisa.



V Prêmio ABC de Publicação Científica

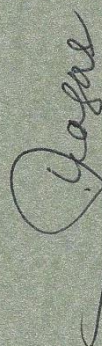
*Concedido aos melhores artigos originais publicados em 2009
nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia;*

Lesão Renal Aguda após Revascularização do Miocárdio com Circulação Extracorpórea "

Maurício de Nassau Machado

*Rafael Carlos Miranda, Isabela Thomaz Takakura, Eduardo Palmegiani, Carlos Alberto dos Santos,
Marcos Aurélio Oliveira, Osana M. Mouco, Mauro E. Fernandes, Maria Angélica Lemos, Lúcia N. Maia*

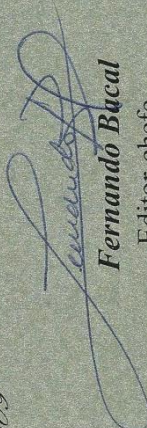
São Paulo, 5 de dezembro de 2009



Antonio Carlos Palandri Chagas
Presidente
Sociedade Brasileira de Cardiologia



Renato A. K. Kalil
Diretor de Comunicação
Sociedade Brasileira de Cardiologia



Fernando Bucal
Editor-chefe
Arquivos Brasileiros de Cardiologia



Referências Bibliográficas:

- (1) Eknayan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol* 2002 Jul;22(2-3):225-30.
- (2) Davies FC, Weldon RP. A CONTRIBUTION TO THE STUDY OF " WAR NEPHRITIS.". *The Lancet* 1917 Jul 28;190(4900):118-20.
- (3) Bywaters EG BD. Crush injuries with impairment of renal function. *British Medical Journal* 1941;1:427-32.
- (4) Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001;27:1685-8.
- (5) Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of Preoperative Risk Factors with Postoperative Acute Renal Failure. *Anesth Analg* 1994 Jan 1;78(1):143-9.
- (6) Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, Mehta RL, Piccinni P, Tetta C, et al. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008 Feb;31(2):158-65.
- (7) Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 2008 Apr;36(4 Suppl):S146-S151.
- (8) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
- (9) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996 May 15;275(19):1489-94.
- (10) 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 Nov;16(11):3365-70.
- (11) Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004 Jun;15(6):1597-605.

- (12) Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De BD, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10(3):R73.
- (13) Liotta M, Olsson D, Sartipy U, Holzmann MJ. Minimal changes in postoperative creatinine values and early and late mortality and cardiovascular events after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2014 Jan 1;113(1):70-5.
- (14) Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller GP, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care* 2013 Aug;28(4):389-96.
- (15) Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998 Feb 1;128(3):194-203.
- (16) Han SS, Kang KJ, Kwon SJ, Wang SJ, Shin SH, Oh SW, et al. Additional role of urine output criterion in defining acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Jan 1;27(1):161-5.
- (17) Schneider AG, Eastwood GM, Seevanayagam S, Matalanis G, Bellomo R. A risk, injury, failure, loss, and end-stage renal failure score-based trigger for renal replacement therapy and survival after cardiac surgery. *J Crit Care* 2012 Oct;27(5):488-95.
- (18) Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Bronden B, Bjursten H. Incidence, dynamics, and prognostic value of acute kidney injury for death after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013 Oct 5;(13):10.
- (19) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney int Supplement* 2012 Mar;2:1-138.
- (20) Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996 Sep;50(3):811-8.
- (21) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996 May 30;334(22):1448-60.
- (22) Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:463-93.:463-93.

- (23) Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003 Aug;14(8):2199-210.
- (24) Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004 Jul;114(1):5-14.
- (25) Zuk A, Bonventre JV, Brown D, Matlin KS. Polarity, integrin, and extracellular matrix dynamics in the postischemic rat kidney. *Am J Physiol* 1998 Sep;275(3 Pt 1):C711-C731.
- (26) Zuk A, Bonventre JV, Matlin KS. Expression of fibronectin splice variants in the postischemic rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001 Jun;280(6):F1037-F1053.
- (27) Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int* 2004 Aug;66(2):480-5.
- (28) Park KM, Byun JY, Kramers C, Kim JI, Huang PL, Bonventre JV. Inducible nitric-oxide synthase is an important contributor to prolonged protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney. *J Biol Chem* 2003 Jul 18;278(29):27256-66.
- (29) Bonventre JV. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003 Jun;14 Suppl 1:S55-61.:S55-S61.
- (30) Vaidya VS, Shankar K, Lock EA, Bucci TJ, Mehendale HM. Renal injury and repair following S-1, 2 dichlorovinyl-L-cysteine administration to mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003 Apr 15;188(2):110-21.
- (31) Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care* 2006 Dec;12(6):538-43.
- (32) Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Jun;23(6):1970-4.
- (33) Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009 Sep;37(9):2552-8.
- (34) Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *JAMA* 1998;104:343-8.
- (35) de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluation by SOFA score. *Intensive Care Med* 2000;26:915-21.

- (36) Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996 Feb;11(2):293-9.
- (37) Cosentino F, Chaff C, Piedmonte M. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:179-82.
- (38) Legrand M, Pirracchio R, Rosa A, Petersen ML, Van der Laan M, Fabiani JN, et al. Incidence, risk factors and prediction of post-operative acute kidney injury following cardiac surgery for active infective endocarditis: an observational study. *Crit Care* 2013 Oct 4;17(5):R220.
- (39) Yehia M, Collins JF, Beca J. Acute renal failure in patients with pre-existing renal dysfunction following coronary artery bypass grafting. *Nephrology (Carlton)* 2005 Dec;10(6):541-3.
- (40) Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011;15(1):R16.
- (41) Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery associated acute kidney injury: A prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 Dec;138(6):1370-6.
- (42) Tolpin DA, Collard CD, Lee VV, Virani SS, Allison PM, Elayda MA, et al. Subclinical changes in serum creatinine and mortality after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 Mar;143(3):682-8.
- (43) Xu JR, Teng J, Fang Y, Shen B, Liu ZH, Xu SW, et al. [The risk factors and prognosis of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective cohort study of 4007 cases]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2012 Dec;51(12):943-7.
- (44) Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051-8.
- (45) 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 Aug 17;294(7):813-8.
- (46) Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996 Feb;24(2):192-8.

- (47) Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:872-9.
- (48) Ostermann ME, Chang RW. Prognosis of acute renal failure: an evaluation of proposed consensus criteria. *Intensive Care Med* 2005 Feb;31(2):250-6.
- (49) Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 2005;9(6):R700-R709.
- (50) American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jul;16(7):1886-903.
- (51) 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* 2007;11(2):R31.
- (52) Van BW, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Nov;1(6):1314-9.
- (53) Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P, the Aw. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-R212.
- (54) Levin A, Warnock DG, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, et al. Improving Outcomes From Acute Kidney Injury: Report of an Initiative. *Am J Kidney Dis* 2007 Jul;50(1):1-4.
- (55) Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, et al. Improving Outcomes from Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 2007 Jul 1;18(7):1992-4.
- (56) 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 May;23(5):1569-74.
- (57) Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009 Oct;35(10):1692-702.

- (58) Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Apr;23(4):1203-10.
- (59) Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Classification of acute kidney injury using RIFLE: What's the purpose? *Crit Care Med* 2007 Aug;35(8):1983-4.
- (60) Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008 Mar;73(5):538-46.
- (61) Critical Care Most Viewed Articles - <http://ccforum.com/mostviewed/alltime>. 13-11-2013.

Ref Type: Online Source

- (62) Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007 Aug;35(8):1837-43.
- (63) Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, Outcomes, and Comparisons across Definitions of AKI in Hospitalized Individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Oct 31;[epub ahead of print].
- (64) Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DM, Burdmann EA. Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction: a comparison between KDIGO and RIFLE criteria. *PLoS One* 2013 Jul 23;8(7):e69998.
- (65) Ho J, Reslerova M, Gali B, Nickerson PW, Rush DN, Sood MM, et al. Serum creatinine measurement immediately after cardiac surgery and prediction of acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2012 Feb;59(2):196-201.
- (66) Sampaio MC, Maximo CA, Montenegro CM, Mota DM, Fernandes TR, Bianco AC, et al. Comparison of diagnostic criteria for acute kidney injury in cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol* 2013 Jul;101(1):18-25.