

Eduesley Santana-Santos<sup>1</sup>, Marila Eduara Fátima Marcusso<sup>1</sup>, Amanda Oliveira Rodrigues<sup>1</sup>, Fernanda Gomes de Queiroz<sup>1</sup>, Larissa Bertacchini de Oliveira<sup>1</sup>, Adriano Rogério Baldacini Rodrigues<sup>1</sup>, Jurema da Silva Herbas Palomo<sup>1</sup>

## Estratégias de prevenção da lesão renal aguda em cirurgia cardíaca: revisão integrativa

*Strategies for prevention of acute kidney injury in cardiac surgery: an integrative review*

1. Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

### RESUMO

A lesão renal aguda é uma complicação frequente após cirurgia cardíaca, estando associada ao aumento de morbidade e mortalidade, e ao maior tempo de permanência em unidade de terapia intensiva. Considerando a alta prevalência e a associação da lesão renal aguda com o pior prognóstico, o desenvolvimento de estratégias de proteção renal torna-se indispensável, especialmente em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda, como aqueles submetidos à cirurgia cardíaca, com o intuito de minimizar a incidência da lesão renal aguda no âmbito hospitalar, reduzindo, dessa forma, a alta morbimortalidade. A presente revisão integrativa teve por objetivo

avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre as intervenções mais eficazes na prevenção da lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Para seleção dos artigos, utilizaram-se as bases de dados CINAHL e MedLine. A amostra desta revisão constituiu-se de 16 artigos. Após a análise dos artigos incluídos na revisão, os resultados dos estudos apontaram que apenas a hidratação com solução salina apresenta resultados consideráveis na prevenção de lesão renal aguda. As demais estratégias são controversas e necessitam de mais pesquisas para comprovar eficácia.

**Descritores:** Lesão renal aguda/prevenção & controle; Cirurgia torácica/complicações

### INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação grave bastante frequente após cirurgia cardíaca, que se associa com aumento da morbidade e mortalidade, e também com a necessidade de maior tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI).<sup>(1,2)</sup>

A gravidade da LRA é variável; no entanto, nos casos em que há necessidade de tratamento com terapia de substituição renal, a taxa de mortalidade chega a ser >60%.<sup>(3)</sup> Diversos autores têm demonstrado que elevações nos valores da creatinina sérica (Cr) >0,3mg/dL em relação ao valor basal é um fator preditor independente para mortalidade.<sup>(4)</sup>

A LRA é um fenômeno complexo, em que fatores hemodinâmicos, celulares, moleculares e metabólicos interagem. Alterações hemodinâmicas, compreendendo vasoconstrição e redução da perfusão renal, desempenham um papel central na patogenia da LRA. Apesar do progresso considerável sobre o entendimento da fisiopatologia, definição e tratamento da LRA por meio dos diferentes tipos de terapia de substituição renal, a morbidade e a mortalidade dessa síndrome continuam expressivamente elevadas.<sup>(5)</sup>

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 13 de janeiro de 2014  
Aceito em 21 de abril de 2014

#### Autor correspondente:

Eduesley Santana-Santos  
Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Coração  
Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44  
CEP: 05403-900 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: eduesley@oi.com.br

DOI: 10.5935/0103-507X.20140027

A incidência de disfunção renal associada à cirurgia cardiovascular varia amplamente entre diversos estudos. De acordo com Hobson et al.,<sup>(6)</sup> ela pode atingir 37% dos pacientes submetidos à cirurgia coronariana, 49% em cirurgia valvar e 55% nas cirurgias da aorta. É também mais comum quando se utiliza circulação extracorpórea (CEC). A prevalência de LRA após cirurgia cardíaca com CEC atinge 35%; em algumas séries e dentre os pacientes que desenvolvem LRA após o procedimento cirúrgico, aproximadamente 1,5% necessitam de tratamento dialítico.<sup>(7)</sup>

A prevenção da LRA depende, basicamente, da manutenção de perfusão renal adequada. Sabe-se que a hidratação reduz o risco do paciente desenvolver LRA.<sup>(8)</sup> No entanto, a hipotensão é uma importante questão e exige correção agressiva para a manutenção da perfusão renal e, portanto, da preservação da sua função.<sup>(9)</sup>

Apesar da utilização de medidas rotineiras, que visam controlar alguns fatores de risco no período pós-operatório de cirurgia cardíaca, a incidência de disfunção renal permanece elevada, particularmente nos pacientes de maior risco. Daí a necessidade de buscar alternativas mais eficazes para prevenir essa complicação.

Devido às altas taxas de morbidade e de mortalidade encontradas na LRA, medidas de prevenção e atenuação devem ser amplamente estudadas. A avaliação criteriosa dos pacientes de alto risco para desenvolver essa síndrome, como aqueles submetidos a procedimentos invasivos, cirurgias de grande porte e uso de drogas nefrotóxicas, permite a identificação precoce com possibilidade de intervenção para obtenção de melhores desfechos.

Diante disso, e considerando a alta prevalência e a clara associação da LRA com pior prognóstico, o desenvolvimento de estratégias de proteção renal torna-se indispensável, especialmente em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de LRA, como aqueles submetidos à cirurgia cardíaca, com o intuito de minimizar a incidência da LRA no âmbito hospitalar, reduzindo, dessa forma, a alta morbimortalidade. Assim, procuramos avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre as intervenções mais eficazes na prevenção da LRA em pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca.

## MÉTODOS

Para nortear a revisão integrativa,<sup>(10-12)</sup> formulou-se a seguinte questão: quais são as estratégias mais eficazes disponíveis na literatura na prevenção de LRA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca? A busca das produções científicas foi realizada no *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (MedLine) e no *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL).

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram os seguintes: artigos publicados nos idiomas português e inglês, com resumos disponíveis nessas bases de dados e ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRC) que abordassem estratégias de prevenção da LRA em cirurgias cardiovasculares realizadas com tórax aberto. Foram excluídos artigos que abordavam medidas de prevenção da LRA para a nefropatia induzida por contraste (NIC), estudos realizados na população pediátrica e os retrospectivos.

Foram utilizadas, para a busca dos artigos, as seguintes palavras-chave e as suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “cirurgia cardíaca”, “prevenção” e “lesão renal aguda”, “thoracic surgery”, “acute kidney injury” e “preventive”. A busca foi realizada por meio do acesso *on-line* e, utilizando os critérios de inclusão, a amostra final desta revisão integrativa foi composta por 16 artigos. Foram incluídos todos os artigos encontrados que preenchessem os critérios de inclusão no período entre 1999 e 2013.

Para a coleta de dados dos artigos incluídos no estudo, adaptamos um instrumento<sup>(13)</sup> elaborado para a avaliação de revisões integrativas, validado anteriormente por outros autores. O instrumento contempla os seguintes itens: identificação do artigo original e dos autores; características metodológicas do estudo; avaliação do rigor metodológico; das intervenções mensuradas e dos resultados encontrados; conclusões e recomendações para a prática.

Os artigos encontrados foram organizados conforme a ordem de seleção, e os dados foram analisados, segundo os seus conteúdos, por meio da estatística descritiva.

## RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados selecionadas, 386 artigos foram encontrados no MedLine, porém, a partir dos descritores selecionados, nenhum artigo foi encontrado na base de dados CINAHL.

Do total de artigos encontrados, 301 foram excluídos após a leitura do resumo porque não apresentavam conteúdo relevante para a esta pesquisa. Três pesquisadores revisaram 85 resumos de trabalhos que preenchiam os critérios de inclusão, para proceder à leitura do texto completo. A partir da leitura dos resumos, 69 artigos foram excluídos porque (1) o procedimento avaliado não era a cirurgia cardíaca (n=48); (2) não apresentava o texto completo disponível (n=11); (3) os participantes do estudo eram crianças (n=5); (4) não se tratava de ensaio clínico randomizado (n=3); e (5) o texto estava em outro idioma (n=2). Os 16 artigos restantes foram incluídos na revisão integrativa (Figura 1).

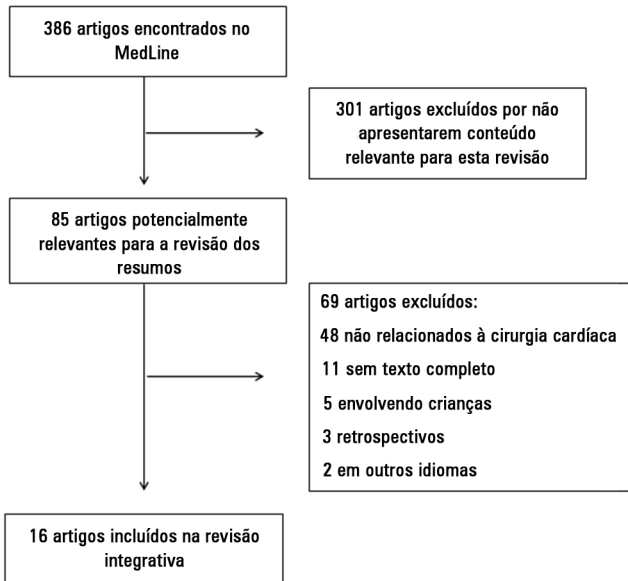


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Todos os estudos foram publicados entre 1999 e 2013. Três foram desenvolvidos na Inglaterra,<sup>(14-16)</sup> dois na Austrália,<sup>(17,18)</sup> dois na Coreia do Sul,<sup>(19,20)</sup> dois no Irã,<sup>(21,22)</sup> dois na Itália,<sup>(23,24)</sup> um na Áustria,<sup>(25)</sup> um nos Estados Unidos,<sup>(26)</sup> um na Finlândia,<sup>(27)</sup> um na Grécia,<sup>(28)</sup> e um na Turquia.<sup>(29)</sup>

Em 10 dos 16 estudos, os pacientes incluídos tinham maior risco para o desenvolvimento de LRA.<sup>(14,15,17,19-21,24,26-28)</sup> Diversos autores têm demonstrado que a presença de disfunção renal pré-operatória é um importante fator de risco para o desenvolvimento de LRA. A incidência dessa lesão, com necessidade de terapia de substituição renal, em pacientes cirúrgicos, pode chegar a 20% naqueles com valores pré-operatórios de Cr entre 2 e 4mg/dL e, aproximadamente, a 30% nos pacientes com Cr >4mg/dL.<sup>(1,30,31)</sup> De acordo com Palomba et al.,<sup>(32)</sup> os pacientes com Cr >1,2mg/dL apresentam risco duas vezes maior de desenvolver LRA após cirurgia cardíaca. Além disso, tem-se demonstrado que aumento da Cr >0,5mg/dL no pós-operatório de cirurgia cardíaca contribui para o aumento da mortalidade em 30 dias após o procedimento cirúrgico.<sup>(4)</sup>

Na maioria dos estudos (n=9), o procedimento cirúrgico avaliado foi exclusivamente a cirurgia de revascularização do miocárdio.<sup>(14,16,19-24,29)</sup> Nos demais (n=7), os procedimentos cirúrgicos avaliados foram as cirurgias combinadas, nas quais houve a substituição ou plástica valvar associada à revascularização do miocárdio.<sup>(15,17,18,25-28)</sup>

Os 16 ECRC incluíram o total de 1.904 pacientes, sendo 1.357 (71,3%) do sexo masculino, com idade média de 65±8 anos e a maioria (62,5%) com disfunção renal prévia.

Entre os trabalhos avaliados, as estratégias de prevenção da LRA foram diversas, incluindo a utilização de drogas que agem desde a inibição da expressão de espécies reativas de oxigênio (EROS), como é o caso dos antioxidantes; aquelas que elevam o fluxo sanguíneo renal, aumentando, assim, a taxa de filtração glomerular (TFG); aquelas que promovem a hidratação com a utilização de bicarbonato ou cloreto de sódio; e as que utilizam CEC pulsátil. Dividimos a apresentação dos estudos selecionados por categorias para facilitar a compreensão dos nossos resultados.

### Antioxidantes como nefroprotetores

O estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre uma excessiva geração de compostos oxidantes e a insuficiência dos mecanismos de defesa antioxidante. Esse desequilíbrio resulta no acúmulo de EROS, que funcionam como mediadores entre o estresse oxidativo e as lesões tissulares. As EROS são também importantes na fisiopatogenia da LRA. Por esse motivo, é de interesse avaliar se a utilização de estratégias que reduzem os níveis de EROS está associada com a melhora da função renal nessas condições.<sup>(33,34)</sup>

No quadro 1, apresentamos a síntese dos trabalhos que utilizaram drogas com efeitos antioxidantes na tentativa de reduzir a expressão das EROS, reduzindo a incidência da LRA. Os trabalhos apresentados a seguir mostram que nenhuma das estratégias utilizadas foi eficaz na redução da incidência da LRA.

Nouri-Majalan et al.<sup>(21)</sup> utilizaram a associação entre alopurinol e vitamina E. A primeira droga é capaz de inibir a xantina oxidase (XO), enzima que está relacionada com lesões por isquemia de reperfusão,<sup>(35)</sup> enquanto que a utilização da vitamina E previne as reduções abruptas na função renal induzidas por isquemia, contraste ou drogas;<sup>(36)</sup> no entanto, não se obteve efeito renoprotetor a partir dessa estratégia. A pentoxifilina, assim como o alopurinol, é uma droga capaz de inibir a expressão da XO, bem como a expressão de algumas citocinas pró-inflamatórias.<sup>(37)</sup> Estudo<sup>(22)</sup> incluído nesta revisão, que utilizou a pentoxifilina com o objetivo de reduzir a incidência da LRA, não conseguiu demonstrar o efeito benéfico dessa droga na função renal.

Em outros dois estudos,<sup>(19,20)</sup> os autores utilizaram a eritropoetina (EPO), um hormônio que regula a produção de células sanguíneas, produzidas principalmente pelos fibroblastos do córtex renal. A produção de EPO está aumentada em situações em que há isquemia; com isso a oferta de oxigênio e a eritropoese são facilitadas, reduzindo o estresse oxidativo.<sup>(38,39)</sup> Nos dois cenários, os autores mostraram que houve diferença significativa entre os grupos e que a EPO

**Quadro 1** - Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa: antioxidantes como nefroprotetores

Autor	Objetivo	Disfunção renal prévia	Definição de LRA utilizada	Intervenção avaliada	Resultados	Recomendações/conclusões
Nouri-Majalan et al. <sup>(21)</sup>	Avaliar se a suplementação de vitamina E associada a alopurinol reduz a LRA após cirurgia de RM	Sim	Diminuição de 25% da taxa de filtração glomerular	Infusão de vitamina E associado ao alopurinol <i>versus</i> placebo	A estratégia utilizada não demonstrou efeito renoprotetor, porém diminuiu o tempo de internação na UTI	Utilização dessa estratégia em pacientes com níveis de Cr maiores do que aqueles encontrados nos pacientes desse estudo
Song et al. <sup>(19)</sup>	Avaliar a eficácia da EPO na prevenção da LRA após RM	Sim	Aumento de 50% da Cr basal até o 5º dia de pós-operatório	300U/kg de EPO <i>versus</i> solução salina antes da cirurgia	A utilização profilática de EPO reduziu a incidência de LRA	Os autores sugerem a utilização da estratégia em outros estudos que envolvam maior número de pacientes
Oh et al. <sup>(20)</sup>	Avaliar a eficácia da EPO na prevenção da LRA em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica	Sim	Aumento da Cr $\geq 0,3$ mg/dL em relação ao valor basal, ou aumento $> 50\%$ da Cr em 72 horas após a cirurgia	300U/kg de EPO <i>versus</i> solução salina antes da cirurgia	Houve diferença significativa entre os grupos, sendo a incidência de LRA maior no grupo controle	A EPO reduziu a incidência de LRA e a mortalidade em decorrência da LRA
Barkhordari et al. <sup>(22)</sup>	Avaliar o efeito da PTX no desenvolvimento da LRA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca	Não	Aumento da Cr $\geq 0,3$ mg/dL ou $> 50\%$ em relação ao valor basal	5mg/kg de PTX antes da indução anestésica em 5 minutos, seguido de 1,5mg/kg/h até 3 horas após o final do procedimento <i>versus</i> solução salina	Não houve diferença significativa entre os grupos com relação aos desfechos	Estudos maiores são necessários para mostrar um efeito benéfico da PTX na função renal de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca
Haase et al. <sup>(17)</sup>	Avaliar o efeito de altas doses de NAC em pacientes de cirurgia cardíaca de alto risco	Sim	Maior elevação da Cr em relação ao valor basal até o quinto dia de pós-operatório	NAC 300mg/kg endovenosa <i>versus</i> placebo	Não houve diferença entre os grupos em relação ao desfecho primário	A NAC não atenua a LRA em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca
Ristikankare et al. <sup>(27)</sup>	Avaliar o papel renoprotetor da NAC endovenosa no pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva	Sim	Aumento da cistatina-C $> 1,4$ mg/L e aumento da Cr $> 25\%$ em relação ao valor basal	NAC 300mg/kg por 24 horas iniciando após a indução anestésica <i>versus</i> solução salina	Não houve diferença entre os grupos com relação aos valores basais de Cistatina-C e Cr	A NAC não foi capaz de prevenir a LRA em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca
Adabag et al. <sup>(26)</sup>	Avaliar o efeito nefroprotetor da NAC em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca	Sim	Aumento da Cr $> 0,5$ mg/dL ou $> 25\%$ do valor basal no 5º, 6º e 30º dia de pós-operatório	600mg de NAC via oral duas vezes ao dia, a partir do pré-operatório, até o quinto dia de pós-operatório <i>versus</i> placebo	Não houve diferença entre os grupos NAC e controle em relação aos desfechos	A utilização de NAC no perioperatório de cirurgia cardíaca não reduziu a incidência de LRA, mortalidade, tempo de internação ou necessidade de diálise

LRA - lesão renal aguda; RM - revascularização do miocárdio; UTI - unidade de terapia intensiva; EPO - eritropoetina; Cr - creatinina sérica; PTX - pentoxifilina; NAC - n-acetilcisteína.

reduziu a incidência de LRA. No entanto, o reduzido número de participantes nos dois trabalhos não permite atribuir à droga essa diferença, sendo necessária a utilização da EPO em pesquisas multicêntricas, com o mesmo delineamento e com maior número de participantes.

Em relação a N-acetilcisteína (NAC), ainda existem dúvidas quanto ao seu efeito renoprotetor e, caso ele exista, qual é sua intensidade e o provável mecanismo de ação. A nosso ver, uma das dificuldades de comparar os achados de diferentes estudos resulta da não padronização da dose, da via de administração e do intervalo de tempo

entre a administração da NAC e a exposição ao agente nocivo, e nem dos critérios utilizados para definir a LRA. Essas dificuldades existem mesmo quando levamos em conta apenas os trabalhos bem conduzidos, com número adequado de pacientes, com grupo controle e aleatorizados.

Três trabalhos<sup>(17,26,27)</sup> incluídos nesta revisão, que utilizaram a NAC como estratégia de prevenção, tinham como critérios de inclusão pacientes de alto risco para desenvolver LRA no pós-operatório, sendo que um deles utilizou a droga por via oral.<sup>(26)</sup> Esses trabalhos não mostraram efeito benéfico da NAC na função renal, ao contrário do que se

demonstrou em um ensaio clínico randomizado controlado realizado recentemente,<sup>(40)</sup> que utilizou a dose máxima permitida para a prática clínica e mostrou diferença significativa entre os grupos, sendo menor a incidência de disfunção renal nos pacientes tratados com NAC quando comparado aos não tratados. Além disso, os marcadores de EROS e de inflamação foram menores no grupo tratado em comparação ao grupo controle.

### Vasodilatadores como nefroprotetores

Sabemos que as alterações mais evidentes na LRA são a queda da filtração glomerular e as lesões nas células tubulares renais. As alterações patológicas nas células tubulares renais ocorrem basicamente em virtude da isquemia e da hipóxia - eventos comuns no período perioperatório de cirurgia cardíaca.

Nesse contexto, parece uma opção razoável o uso de drogas que possam aumentar o fluxo sanguíneo renal, elevando a TFG. Entre as drogas com esse efeito, destacam-se a dopamina e o fenoldopam. O quadro 2 apresenta a síntese dos trabalhos que utilizaram essas drogas na prevenção da LRA.

O fenoldopam é uma droga capaz de promover vasodilatação renal, Cogliati et al.<sup>(24)</sup> testaram esse efeito em 193 pacientes com alto risco para desenvolver LRA, após o procedimento cirúrgico, iniciando a infusão imediatamente antes da cirurgia, na dose de 0,1mcg/kg/min por 24 horas. Nesse ensaio clínico, os autores mostraram que a incidência de LRA foi menor no grupo tratado, quando comparado ao controle (12,6% *versus* 27,6%; p=0,02). Assim como em Santana-Santos,<sup>(40)</sup> o efeito benéfico da droga testada em ambos ECRC (NAC ou fenoldopam) foi capaz de reduzir a incidência de LRA nas formas mais leves, que não demandam terapia de substituição renal. Para essa finalidade, são necessários ensaios clínicos multicêntricos com maior número de pacientes.

Um dos primeiros trabalhos que estudou os efeitos da dopamina na função renal foi realizado por Davis et al.,<sup>(41)</sup> que testaram a resposta hemodinâmica e da função renal à dopamina em doses baixas (100 e 200mcg/min) em 15 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. A infusão da dopamina nessas doses promoveu melhora significativa na função renal, melhorando o débito urinário, sem efeitos deletérios na hemodinâmica.

**Quadro 2** - Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa: vasodilatadores como nefroprotetores

Autor	Objetivo	Disfunção renal prévia	Definição de LRA utilizada	Intervenção avaliada	Resultados	Recomendações/conclusões
Cogliati et al. <sup>(24)</sup>	Avaliar o efeito renoprotetor do fenoldopam em pacientes com alto risco de LRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca	Sim	Aumento da Cr $\geq 2$ mg/dL ou aumento de 0,7mg/dL da Cr em relação ao valor basal no pós-operatório	Fenoldopam 0,1mcg/kg/min <i>versus</i> placebo	Houve diferença significativa entre os grupos quanto ao desfecho primário; nenhum paciente necessitou de diálise	A utilização do fenoldopam na dose descrita reduziu a incidência de LRA em pacientes com alto risco para
Yavuz et al. <sup>(29)</sup>	Avaliar o efeito do uso combinado da dopamina com diltiazem na função renal de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca	Não	Maior elevação da Cr e do <i>clearance</i> de Cr até o 7º dia de pós-operatório	Quatro grupos: um grupo controle; um grupo só recebeu dopamina (2mcg/kg/min); um grupo só recebeu diltiazem (2mcg/kg/min) e um grupo recebeu uma combinação de diltiazem com dopamina	Houve melhora da função renal no grupo que recebeu a combinação de dopamina com diltiazem no primeiro dia de pós-operatório em relação ao basal	O uso combinado da dopamina e diltiazem é mais eficaz na manutenção da função renal no pós-operatório do que o uso isolado de diltiazem ou dopamina. É necessário testar essa estratégia em pacientes de maior risco
Lassnigg et al. <sup>(25)</sup>	Avaliar se a infusão contínua de dopamina e furosemida exerce efeito renoprotetor no período pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca	Não	Aumento da Cr $> 0,5$ mg/dL em relação ao valor basal em 48 horas de avaliação	Três grupos: um grupo controle; um grupo recebeu dopamina (2mcg/kg/min); um grupo recebeu furosemida (0,5mcg/kg/min)	Não houve melhora da função renal em nenhum dos grupos avaliados	Não se recomenda o uso de nenhuma das drogas na prevenção de LRA no perioperatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca
Tang et al. <sup>(16)</sup>	Investigar se a dopamina oferece qualquer tipo de proteção renal em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio	Não	Maior aumento da Cr em 7 dias	Administração de dopamina (4mcg/kg/min) imediatamente antes da cirurgia <i>versus</i> controle	Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à Cr	Não se recomenda o uso rotineiro da dopamina para a profilaxia da LRA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca

LRA - lesão renal aguda; Cr - creatinina sérica.

Nesta revisão, foram incluídos três estudos<sup>(16,25,29)</sup> que avaliaram o efeito da dopamina na função renal. Em todos os estudos, os pacientes incluídos eram de baixo risco para desenvolver LRA. Tang et al.<sup>(16)</sup> utilizaram a dose de 4mcg/kg/min de dopamina imediatamente após a indução anestésica, mantendo essa dose por 48 horas em 20 pacientes, tendo o grupo controle o mesmo número de pacientes. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação aos valores de Cr, ureia, débito urinário e balanço hídrico.

Nos demais estudos, Lassnigg et al.<sup>(25)</sup> e Adabag et al.<sup>(26)</sup> testaram a dopamina em associação com outras duas drogas - furosemida no primeiro e diltiazem no segundo. No primeiro estudo, 132 pacientes com função renal normal foram randomizados para três grupos: um que recebeu dopamina (2mcg/kg/min), um que recebeu furosemida (0,5mcg/kg/min) e um grupo controle. Os resultados mostraram que a infusão contínua de dopamina não demonstrou vantagem em relação ao placebo para a função renal, enquanto que a infusão contínua de furosemida, além de não apresentar efeito benéfico, induziu à disfunção renal. No segundo estudo,<sup>(26)</sup> 60 pacientes foram randomizados em quatro grupos: pacientes que só receberam dopamina; pacientes que só receberam diltiazem; pacientes que receberam diltiazem em associação com dopamina; e pacientes que receberam solução salina. A dose de dopamina e de diltiazem utilizada foi de 2mcg/kg/min e foi iniciada 24 horas antes do procedimento cirúrgico, sendo mantida por 48 horas no pós-operatório.

### Soluções salinas na nefroproteção

Normalmente, em pacientes de pós-operatório de cirurgia cardíaca, os problemas são a hemodiluição e o excesso de fluido extracelular, e não a falta de volume, de tal modo que a desidratação é um problema menor. Intervenções farmacológicas e não farmacológicas foram investigadas em diversos ensaios clínicos na prevenção da LRA. Além das estratégias citadas anteriormente, a utilização de soluções salinas para hidratação, ou para alcalinização urinária, foi a estratégia encontrada e incluída nesta revisão. Nesta seção, apresentamos os resultados encontrados (Quadro 3).

A hidratação e a alcalinização urinária com bicarbonato de sódio têm sido utilizadas como estratégia de prevenção para a NIC. Em recente ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo-cego, Haase et al.<sup>(15)</sup> randomizaram 350 pacientes para receber infusão de solução salina (n=176) ou bicarbonato de sódio (n=174) durante a

cirurgia cardíaca. Neste estudo, os autores não encontraram redução significativa na incidência e na gravidade da LRA no período pós-operatório, e nem redução do dano tubular renal, avaliado, nesse estudo, pelo neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) urinário. Os autores não recomendam essa intervenção na profilaxia da LRA em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca. Os resultados encontrados por Haase et al.<sup>(15)</sup> corroboram os encontrados por McGuinness et al.<sup>(18)</sup> Nessa investigação, foram randomizados 427 pacientes, sendo 215 para o grupo bicarbonato e 212 pacientes para o grupo solução salina. Também não houve diferença quanto à incidência de LRA entre os grupos. Vale lembrar que a intervenção foi semelhante nos dois estudos; no entanto, a população estudada era diferente, sendo os pacientes com disfunção renal avaliados no primeiro estudo e sem disfunção renal nesse último.

Marathias et al.<sup>(28)</sup> avaliaram o efeito da hidratação prévia à cirurgia cardíaca, iniciando a estratégia 12 horas antes do procedimento em pacientes com disfunção renal em estudo randomizado e controlado. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo hidratação (n=30), no qual os participantes recebiam infusão endovenosa de solução salina 0,45% a 1ml/kg/h 12 horas antes da cirurgia; e o controle (n=15), que tinha restrição de líquido antes da cirurgia. A partir dos resultados, os autores observaram que a hidratação endovenosa em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca previne a LRA no pós-operatório. Sugeriram, ainda, que todos os pacientes com disfunção renal deveriam receber hidratação endovenosa pelo menos 12 horas antes do início do procedimento, por ser uma estratégia de baixo custo e bem tolerada pelos pacientes.

O manitol, diurético osmótico, foi um dos primeiros agentes farmacológicos usados para a profilaxia da LRA em cirurgia cardíaca,<sup>(42)</sup> o efeito osmótico, além de reduzir o edema tubular e glomerular, contribui para restaurar o fluxo sanguíneo glomerular e auxilia na remoção de obstruções intraluminais.<sup>(43)</sup> Smith et al.<sup>(14)</sup> avaliaram 50 pacientes com disfunção renal pré-operatória submetidos à cirurgia cardíaca. Os pacientes foram randomizados prospectivamente para o grupo manitol (n=23) ou para o controle (n=24). Os resultados indicaram que a adição de manitol no *prime* da CEC não foi capaz preservar a função renal após a cirurgia cardíaca em pacientes com disfunção renal, sugerindo ser desnecessário seu uso rotineiro no circuito de CEC em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

**Quadro 3** - Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa: soluções salinas na nefroproteção

Autor	Objetivo	Disfunção renal prévia	Definição de LRA utilizada	Intervenção avaliada	Resultados	Recomendações/conclusões
Haase et al. <sup>(15)</sup>	Avaliar o efeito nefroprotetor da infusão de bicarbonato de sódio em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca	Sim	Critério RIFLE <sup>(44)</sup>	Bicarbonato de sódio (5,1mmol/mL) <i>versus</i> solução salina iniciados imediatamente antes da cirurgia até 24 horas após o fim do procedimento	Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao desfecho primário (LRA pelo critério RIFLE)	Não se recomenda o uso de rotina do bicarbonato de sódio na profilaxia da LRA em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca
McGuinness et al. <sup>(18)</sup>	Investigar se a alcalinização urinária perioperatória com infusão de bicarbonato de sódio reduz a prevalência de lesão renal aguda associada à cirurgia cardíaca	Não	Aumento da Cr > 25% em relação ao valor basal durante 5 dias após a cirurgia	Bicarbonato de sódio (5,1mmol/mL) <i>versus</i> solução salina iniciados imediatamente antes da cirurgia até 24 horas após o fim do procedimento	Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à Cr	Não se recomenda o uso de rotina do bicarbonato de sódio na profilaxia da LRA em pacientes de baixo risco submetidos à cirurgia cardíaca
Marathias et al. <sup>(28)</sup>	Avaliar o papel renoprotetor da hidratação endovenosa no pré-operatório em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva	Sim	Diferença significativa entre os grupos em relação aos valores de Cr basal	Pré-hidratação com solução salina 0,45% 1ml/kg/h <i>versus</i> não hidratação prévia	Houve diferença significativa nos valores de Cr e TFG entre os grupos com relação aos valores basais	A hidratação endovenosa pré-operatória em pacientes com disfunção renal prévia reduziu a incidência de LRA
Smith et al. <sup>(14)</sup>	Avaliar o efeito do manitol sobre a função renal em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC	Sim	Maior elevação da Cr e redução do débito urinário até o 3º dia de pós-operatório	Uso de manitol (0,5g/kg) no <i>prime</i> da CEC <i>versus</i> solução salina na mesma quantidade	Não houve diferença entre os grupos tratados com manitol em comparação ao grupo controle	É desnecessária a utilização rotineira de manitol no <i>prime</i> da CEC

LRA - lesão renal aguda; Cr - creatinina sérica; TFG - taxa de filtração glomerular; CEC - circulação extracorpórea.

### Cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea pulsátil na nefroproteção

Desde sua invenção, a CEC funciona com um fluxo não pulsátil, o que a difere do fluxo normal do sangue, que circula pelos vasos segundo a variação de pressão entre as fases sistólica e diastólica. Pesquisas recentes têm demonstrado que o fluxo pulsátil possui vantagens em relação ao não pulsátil, sobretudo com relação à microcirculação e à perfusão renal e cerebral.<sup>(44)</sup>

Apesar de sua utilização em larga escala, a CEC ainda é alvo de preocupação pelos efeitos deletérios no período pós-operatório. O sangue, ao passar por uma superfície não endotelizada, libera mediadores de inflamação, pois esse circuito é traduzido como um agressor pelo organismo. Nesse contexto, pode haver o desenvolvimento da LRA como uma das consequências do uso de CEC causado não apenas pela ativação da cascata inflamatória, mas também pelas alterações da coagulação.<sup>(10,45)</sup>

No quadro 4, mostramos um trabalho realizado por Presta et al.,<sup>(23)</sup> que teve como objetivo estudar o impacto da CEC pulsátil, pela utilização do balão intra-aórtico (BIA), no intraoperatório, na função renal. Os autores dividiram os pacientes em dois grupos, um grupo submetido à cirurgia sem BIA (grupo A) e um que recebeu

BIA (grupo B). O grau de disfunção renal foi avaliado pela redução em 25% da TFG. Os dois grupos apresentaram diminuição na TFG, no entanto, a diminuição dessa variável foi maior no grupo A. Quando comparados os grupos A e B, houve diferença significativa entre os grupos à admissão na UTI ( $p < 0,001$ ), e nos momentos 24 horas ( $p < 0,001$ ) e 48 horas ( $p < 0,001$ ) de pós-operatório. Contudo, não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos demais desfechos (mortalidade, tempo de internação na UTI, complicações com o uso do BIA).

Um das maiores limitações de qualquer revisão sobre lesão renal aguda é o fato de que as definições usadas em muitas publicações variam amplamente. Como consequência, a comparação dos estudos torna-se repleta de dificuldades e mostra a necessidade de aplicação de indicadores uniformes para indicação da gravidade da disfunção renal, como a duração e o grau da oligúria, bem como a dependência das terapias de substituição renal. Felizmente, iniciativas nesse sentido foram tomadas recentemente em estudos envolvendo pacientes submetidos à cirurgia cardíaca utilizando o RIFLE<sup>(46)</sup> e o AKIN<sup>(47)</sup> - esses sistemas de classificação e definição para a lesão renal aguda se demonstraram robustos.<sup>(48-50)</sup> Outra importante limitação desta revisão foi a exclusão dos artigos que não possuíam texto completo durante as buscas nas bases de dados.

**Quadro 4** - Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa: cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea pulsátil na nefroproteção

Autor	Objetivo	Disfunção renal prévia	Definição de LRA utilizada	Intervenção avaliada	Resultados	Recomendações/conclusões
Presta et al. <sup>(23)</sup>	Estudar o impacto da CEC pulsátil na função renal no período perioperatório	Não	Diminuição de 25% da taxa de filtração glomerular	Cirurgia com CEC pulsátil versus cirurgia com CEC não pulsátil	Houve piora da função renal nos pacientes submetidos ao procedimento com CEC não pulsátil	As limitações do trabalho não permitem a abrangência das conclusões para outras populações

CEC - circulação extracorpórea.

## CONCLUSÕES

A ocorrência de lesão renal aguda após a cirurgia cardíaca é uma complicação importante e está associada ao aumento da mortalidade e morbidade, o que predispõe os pacientes ao maior tempo de internação hospitalar com a necessidade de tratamentos adicionais, aumentando os custos com os cuidados pós-operatórios. Essa complicação é caracterizada pela piora progressiva, tendo como causa a interação de diferentes mecanismos fisiopatológicos.

As estratégias de prevenção da lesão renal aguda são limitadas e os resultados da maioria das intervenções já

publicadas não são substanciais. A partir dos resultados desta revisão integrativa, que avaliou as evidências disponíveis na literatura sobre as intervenções mais eficazes na prevenção da lesão renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, entendemos que a melhor forma de proteção renal farmacológica parece ser a hidratação com solução salina. As demais estratégias avaliadas ainda apresentam dados controversos. Vale ressaltar que a expansão volêmica é recomendada para a prevenção da lesão renal aguda nos casos de hipovolemia, mas deve ser evitada a utilização de volume sem critérios e sem ferramentas apropriadas de monitorização do estado volêmico.

## ABSTRACT

Acute kidney injury is a common complication after cardiac surgery and is associated with increased morbidity and mortality and increased length of stay in the intensive care unit. Considering the high prevalence of acute kidney injury and its association with worsened prognosis, the development of strategies for renal protection in hospitals is essential to reduce the associated high morbidity and mortality, especially for patients at high risk of developing acute kidney injury, such as patients who undergo cardiac surgery. This integrative review sought to assess the evidence available in the literature regarding

the most effective interventions for the prevention of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. To select the articles, we used the CINAHL and MedLine databases. The sample of this review consisted of 16 articles. After analyzing the articles included in the review, the results of the studies showed that only hydration with saline has noteworthy results in the prevention of acute kidney injury. The other strategies are controversial and require further research to prove their effectiveness.

**Keywords:** Acute kidney injury/prevention & control; Thoracic surgery/complications

## REFERÊNCIAS

- Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*. 1997;95(4):878-84.
- 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.
- Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Patel UD, Shaw AD, Stafford-Smith M, Douglas PS, et al. Increasing healthcare resource utilization after coronary artery bypass graft surgery in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(4):305-12.
- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1597-605.
- Burne-Taney MJ, Rabb H. The role of adhesion molecules and T cells in ischemic renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12(1):85-90.
- Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009;119(18):2444-53.
- Amodeo C. Avaliação renal em cirurgia cardíaca. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2001;11(5):922-6.
- Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(1):75-80, 83-7.



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. Rodgers BL, Knaff KA. *Concept development in nursing: foundations, techniques, and applications*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
11. Beyea S, Nicoll LH. Writing an integrative review. *AORN J*. 1998;67(4):877-80.
12. Whittemore R, Knaff K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53.
13. Ursi ES, Gavão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev Latinoam Enferm*. 2006;14(1):124-31.
14. Smith MN, Best D, Sheppard SV, Smith DC. The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction. *Anaesthesia*. 2008;63(7):701-4.
15. Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Hannon C, et al. Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001426.
16. Tang AT, El-Gamel A, Keevil B, Yonan N, Deiraniya AK. The effect of 'renal-dose' dopamine on renal tubular function following cardiac surgery: assessed by measuring retinol binding protein (RBP). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(5):717-21; discussion 721-2.
17. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Reade MC, Morgera S, Seevenayagam S, et al. Phase II, randomized, controlled trial of high-dose N-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1324-31.
18. McGuinness SP, Parke RL, Bellomo R, Van Haren FM, Bailey M. Sodium bicarbonate infusion to reduce cardiac surgery-associated acute kidney injury: a phase II multicenter double-blind randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1599-607.
19. Song YR, Lee T, You SJ, Chin HJ, Chae DW, Lim C, et al. Prevention of acute kidney injury by erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Am J Nephrol*. 2009;30(3):253-60.
20. Oh SW, Chin HJ, Chae DW, Na KY. Erythropoietin improves long-term outcomes in patients with acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *J Korean Med Sci*. 2012;27(5):506-11.
21. Nouri-Majalan N, Ardakani EF, Forouzannia K, Moshtaghian H. Effects of allopurinol and vitamin E on renal function in patients with cardiac coronary artery bypass grafts. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(2):489-94.
22. Barkhordari K, Karimi A, Shafiee A, Soltaninia H, Khatami MR, Abbasi K, et al. Effect of pentoxifylline on preventing acute kidney injury after cardiac surgery by measuring urinary neutrophil gelatinase - associated lipocalin. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:8.
23. Presta P, Onorati F, Fuiano L, Mastroberroto P, Santarpino G, Tozzo C, et al. Can pulsatile cardiopulmonary bypass prevent perioperative renal dysfunction during myocardial revascularization in elderly patients? *Nephron Clin Pract*. 2009;111(4):c229-35.
24. Cogliati AA, Vellutini R, Nardini A, Urovi S, Hamdan M, Landoni G, et al. Fenoldopam infusion for renal protection in high-risk cardiac surgery patients: a randomized clinical study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(6):847-50.
25. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(1):97-104.
26. Adabag AS, Ishani A, Koneswaran S, Johnson DJ, Kelly RF, Ward HB, et al. Utility of N-acetylcysteine to prevent acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2008;155(6):1143-9.
27. Ristikankare A, Kuitunen T, Kuitunen A, Uotila L, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, et al. Lack of renoprotective effect of i.v. N-acetylcysteine in patients with chronic renal failure undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2006;97(5):611-6.
28. Marathias KP, Vassili M, Robola A, Alivizatos PA, Palatianos GM, Geroulanos S, et al. Preoperative intravenous hydration confers renoprotection in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac surgery. *Artif Organs*. 2006;30(8):615-21.
29. Yavuz S, Ayabakan N, Goncu MT, Ozdemir IA. Effect of combined dopamine and diltiazem on renal function after cardiac surgery. *Med Sci Monit*. 2002;8(5):P145-50.
30. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):162-8.
31. Thakar CV, Liangos O, Yared JP, Nelson D, Piedmonte MR, Hariachar S, et al. ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4):742-51.
32. Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int*. 2007;72(5):624-31.
33. Bökenkamp A, Domanetzi M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C-a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics*. 1998;101(5):875-81.
34. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*. 2007;11(6):R127.
35. Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM, Panda R, Daly R, Wright G, et al. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107(1):248-56.
36. Tepel M, van der Giet M, Zidek W. [Antioxidant therapy in vascular and renal diseases]. *Med Klin (Munich)*. 2002;97(3):144-51. Review. German.
37. Visser J, Groen H, Klatter F, Rozing J. Timing of pentoxifylline treatment determines its protective effect on diabetes development in the Bio Breeding rat. *Eur J Pharmacol*. 2002;445(1-2):133-40.
38. Malgorzewicz S, Lichodziejewska-Niemierko M, Lizakowski S, Liberek T, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B. Oxidative stress, inflammation and nutritional status during darbepoetin alpha treatment in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol*. 2010;73(3):210-5.
39. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, Heryet A, Nicholls LG, Tan CC, et al. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int*. 1993;44(5):1149-62.
40. Santana-Santos E. N-acetilcisteína na prevenção da lesão renal aguda em pacientes com doença renal crônica submetidos à cirurgia eletiva de revascularização miocárdica: estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013.
41. Davis RF, Lappas DG, Kirklín JK, Buckley MJ, Lowenstein E. Acute oliguria after cardiopulmonary bypass: renal functional improvement with low-dose dopamine infusion. *Crit Care Med*. 1982;10(12):852-6.
42. Conger JD. Interventions in clinical acute renal failure: what are the data? *Am J Kidney Dis*. 1995;26(4):565-76.
43. Fisher AR, Jones P, Barlow P, Kennington S, Saville S, Farrimond J, et al. The influence of mannitol on renal function during and after open-heart surgery. *Perfusion*. 1998;13(3):181-6.
44. Mota AL, Rodrigues AJ, Evora PR. Circulação extracorpórea em adultos no século XXI. Ciência, arte ou empirismo? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2008;23(1):78-92.
45. van de Wal RM, van Brussel BL, Voors AA, Smilde TD, Kelder JC, van Swieten HA, et al. Mild preoperative renal dysfunction as a predictor of long-term clinical outcome after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(2):330-5.

46. 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):R204-12.
47. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
48. 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.
49. Yan X, Jia S, Meng X, Dong P, Jia M, Wan J, et al. Acute kidney injury in adult postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation: evaluation of the RIFLE classification and the Acute Kidney Injury Network criteria. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(2):334-8.
50. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1569-74.