

## ESTUDO ORIGINAL

## Balanço hídrico intraoperatório e cirurgia cardíaca associados à lesão renal aguda: um estudo prospectivo multicêntrico

Henrique Palomba<sup>a</sup>, Ricardo E. Trem<sup>b</sup>, Tulio Caldonazo<sup>c</sup>, Henrique T. Katayama<sup>d</sup>, Brenno C. Gomes<sup>e</sup>, Luiz M.S. Malbouisson<sup>d</sup>, João Manoel Silva Junior<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital Alemão Oswaldo Cruz, Departamento de Medicina Intensiva, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Friedrich-Schiller-University, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Jena, Germany

<sup>c</sup> Friedrich-Schiller-University, Department of Cardiothoracic Surgery, Jena, Germany

<sup>d</sup> Universidade de São Paulo, Departamento de Anestesiologia, São Paulo, SP, Brasil

<sup>e</sup> Universidade Federal do Paraná, Departamento de Medicina Integrada, Setor de Ciências da Saúde, Curitiba, PR, Brasil

Recebido em 18 de fevereiro de 2022; aceito em 24 de julho de 2022.

Disponível online em 30 de julho de 2022

### PALAVRAS-CHAVE:

Lesão renal aguda;  
Revascularização de  
artéria coronária;  
Cirurgia cardíaca;  
Fluidoterapia;  
Doença cardiovascular;  
Circulação extracorpórea

### RESUMO:

**Justificativa:** Dados recentes sugerem que o regime de fluidoterapia intraoperatória em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte pode interferir nos resultados dos pacientes. O desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA) pós-operatória tem sido associado tanto ao equilíbrio hídrico restritivo (EHR) quanto ao equilíbrio hídrico liberal (EHL) durante a cirurgia não cardíaca. Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, essa influência permanece incerta. O objetivo do estudo foi avaliar a relação entre RFB intraoperatório vs. BLF e a incidência de LRA associada à cirurgia cardíaca (LRA-ACC) e principais desfechos pós-operatórios em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

**Métodos:** Este estudo de coorte observacional, multicêntrico e prospectivo foi realizado em dois hospitais universitários de alta complexidade no Brasil. Pacientes adultos que necessitaram de cuidados intensivos pós-operatórios após cirurgia eletiva de CRM com CEC foram alocados em dois grupos de acordo com sua estratégia de fluidos intraoperatórios (EHR ou EHL) sem intervenção.

**Resultados:** O desfecho primário foi LRA-ACC. Os desfechos secundários foram mortalidade hospitalar, complicações cardiovasculares, tempo de permanência na UTI (TDP-UTI) e internação hospitalar (TDP-H). Após o emparelhamento do escore de propensão, 180 pacientes permaneceram em cada grupo. Não houve diferença no risco de LRA-ACC entre os dois grupos (RR = 1,15; IC 95%, 0,85-1,56,  $p = 0,36$ ). A mortalidade hospitalar, TDP-H e complicações cardiovasculares foram maiores no grupo BLF. TDP-UTI não foi significativamente diferente entre os dois grupos. A análise da curva ROC determinou um balanço hídrico acima de 2.500 ml para prever com precisão a mortalidade intra-hospitalar.

**Conclusão:** Pacientes submetidos a CRM com CEC com EHL quando comparados com pacientes com RFB apresentam taxas semelhantes de LRA-ACC e internação em UTI, mas maior mortalidade intra-hospitalar, complicações cardiovasculares e TDP-H.

### Autor correspondente:

E-mail: joao.s@usp.br (J.M. Silva Junior).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2022.07.006>

0104-0014/© 2022 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

O estado hemodinâmico dos pacientes cirúrgicos, em especial o volume intravascular, desempenha um papel central no período perioperatório e tem influência direta no seu desfecho. Além disso, a perfusão inadequada do órgão pode ter implicações profundas no nível molecular, levando à disfunção do órgão<sup>1,2</sup>. Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca apresentam maior risco de maiores alterações do volume intravascular durante a cirurgia e após a admissão na unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>3</sup>. Diferentes aspectos inerentes à operação podem influenciar a quantidade de fluido necessária no perioperatório, porém o período mais crucial para o risco de desenvolver função orgânica prejudicada é a fase intraoperatória<sup>4</sup>. A base da fluidoterapia é manter a perfusão tecidual adequada no intraoperatório, pois a má perfusão pode progredir para isquemia do órgão e, conseqüentemente, disfunção do órgão com consequências clínicas agudas e de longo prazo adicionais<sup>4,5</sup>.

Uma complicação relativamente comum é o desenvolvimento de disfunção renal após procedimentos cardiovasculares, especialmente aqueles que requerem circulação extracorpórea (procedimentos com CEC)<sup>6</sup>. No pós-operatório, o desenvolvimento de lesão renal aguda associada à cirurgia cardíaca (LRA-ACC) tem sido associado ao aumento do tempo de internação hospitalar e aumento da incidência de infecções hospitalares e mortalidade<sup>7,8</sup>. O mecanismo fisiopatológico por trás da LRA-ACC apresenta natureza multifatorial e ainda não é totalmente compreendido<sup>6</sup>.

Dados recentes de estudos em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas de pequeno porte sugerem que o regime de fluidoterapia intraoperatória – ou seja, estratégias liberais e restritivas – pode afetar os resultados dos pacientes<sup>9,10</sup>. Por exemplo, o estudo RELIEF<sup>11</sup> encontrou uma taxa mais alta de lesão renal aguda (LRA) em pacientes tratados com uma estratégia restritiva de fluidos, no entanto, a ressuscitação com fluidos mais liberal também foi descrita como um fator de risco em estudos posteriores<sup>12</sup>.

Nesse contexto, o benefício ou dano de qualquer uma das estratégias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca é discutido de forma controversa<sup>13</sup>. Este estudo tem como objetivo avaliar a relação entre ambos os regimes de fluidos intraoperatórios e a incidência de LRA-ACC em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). Além disso, este estudo aborda a influência de ambas as estratégias intraoperatórias na mortalidade intra-hospitalar, complicações cardiovasculares, tempo de permanência na UTI (TDP-UTI) e tempo de permanência no hospital (TDP-H).

## Métodos

### Design de estudo

Este estudo de coorte observacional, multicêntrico e prospectivo foi realizado em dois hospitais universitários de fevereiro a dezembro de 2017, em São Paulo, Brasil. Este estudo

foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e as diretrizes STROBE para relatar estudos observacionais<sup>14</sup>. A aprovação ética foi obtida pelo Comitê de Ética da Universidade de São Paulo (USP – CAAE 55828016.1.2007.0068). Todos os participantes inscritos ou seus representantes legais forneceram consentimento informado por escrito. Os dados clínicos, laboratoriais e de resultados do paciente foram adquiridos prospectivamente. Os pacientes inscritos foram acompanhados até 48 horas após o procedimento cirúrgico para avaliação do desfecho primário. Além disso, todos os pacientes foram acompanhados durante o restante de sua internação para avaliar os desfechos secundários. Amostras de sangue foram coletadas e imediatamente processadas nos respectivos institutos de química clínica e diagnóstico laboratorial de cada hospital universitário.

### População do estudo, critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes que receberam indicação para CRM com CEC foram selecionados para inclusão nesta coorte. Além disso, o escore de Parsonnet foi determinado no pré-operatório para avaliar a estratificação de risco do coletivo<sup>15</sup>. Os critérios de inclusão foram pacientes com idade  $\geq 18$ , submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC. Os critérios de exclusão foram doenças renais crônicas graves de acordo com as diretrizes Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), definidas como anormalidades da estrutura ou função renal, presentes  $> 3$  meses com uma categoria de taxa de filtração glomerular (TFG)  $\leq 59$  ml/min<sup>1</sup>/1,73m<sup>2</sup>. Pacientes com classe IV da NYHA, fração de ejeção ao ecocardiograma menor que 30%, perda sanguínea intraoperatória  $\geq 750$  ml correspondente ao choque classe II da classificação de choque hemorrágico<sup>16</sup> e pacientes gestantes ou lactantes também foram excluídos do estudo.

### Definição de equilíbrio de fluidos

Na falta de uma definição clara<sup>4</sup>, com base nos resultados de nossos estudos anteriores que avaliaram o balanço hídrico intraoperatório em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca, os pacientes deste estudo que receberam  $\leq 2000$  ml de fluidos foram definidos como balanço hídrico restritivo (BHR) e aqueles que receberam  $> 2.000$  ml foram definidos como balanço hídrico liberal (BHL)<sup>17</sup>. Para o cálculo do balanço hídrico foram considerados todos os tipos de fluidos administrados no intraoperatório como soluções cristaloides, coloides, priming, soluções cardioplégicas e transfusões (hemácias [alógenas e autógenas]; plaquetas e fatores coagulantes). Os pacientes que apresentaram perda sanguínea intraoperatória superior a 750 ml, classificados como choque hemorrágico grau II, foram excluídos do estudo (ver critérios de exclusão acima). A influência de um tipo específico e a duração da fluidoterapia não foram avaliadas.

### Resultados do estudo

O desfecho primário foi o desenvolvimento de LRA-ACC dentro de 2 dias de pós-operatório. A LRA foi definida de

acordo com as diretrizes KDIGO como estágio 1: aumento da creatinina sérica  $\leq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/l}^{-1}$ ) em 48 horas ou aumento da creatinina sérica para  $\geq 1,5$ – $1,9$  x linha de base ou débito urinário  $< 0,5$  ml / $\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$  em 6–12 horas<sup>18</sup>. Os desfechos secundários foram mortalidade hospitalar, complicações cardiovasculares compostas (síndrome de baixo débito cardíaco pós-operatório: índice cardíaco diminuído [índice cardíaco menor que 2,0 L/min/m<sup>2</sup>] necessidade de infusão de agente inotrópico e uso de balão intra-aórtico e novos início de arritmias [fibrilação atrial, taquiarritmias ventriculares, bradiarritmias]), TDP-UTI e TDP-H.

### Manejo de fluidos intraoperatórios

No intraoperatório, categorizamos o manejo de fluidos de acordo com as diretrizes da American Society of Anesthesiologists (ASA)<sup>4</sup> e Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)<sup>19</sup> em manutenção e terapia. O fluido de manutenção serve para cobrir a perda insensível e o débito urinário com uma taxa de infusão de cristalóide basalina de 1 a 1,5 ml/kg<sup>-1</sup>/h<sup>-1</sup>. A fluidoterapia foi realizada por um anestesiolegista independente durante a cirurgia quanto aos parâmetros hemodinâmicos invasivos, não invasivos e parâmetros laboratoriais como lactato e saturação venosa central de oxigênio para avaliar a necessidade de ressuscitação volêmica. O volume de fluidoterapia necessário foi documentado e a quantidade de fluido necessária para manutenção foi considerada no cálculo do balanço hídrico. A perda insensível de fluido não foi calculada.

### Análise estatística

Os dados categóricos deste estudo são apresentados como frequências e porcentagens. As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão (DPs) para variáveis normalmente distribuídas ou, caso contrário, como medianas e intervalos interquartis (IQRs). A escolha do método estatístico utilizado na avaliação de cada variável baseou-se em seu padrão de distribuição. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado e as variáveis contínuas pelo teste t de Student. Variáveis contínuas com distribuição irregular foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. O Statistical Package for the Social Sciences (IBM Company, versão 20.0) foi utilizado para a análise estatística.

Com base em dados da literatura<sup>20</sup> que indicam que 30% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea evoluem para LRA-ACC, e considerando uma hipótese nula de 80% para LRA-ACC, com erro tipo I de 0,05 e erro tipo II de 0,2 (1- poder), seriam necessários pelo menos 124 pacientes para realizar o estudo.

Na tentativa de minimizar o viés devido às variáveis de confusão deste estudo e mimetizar a randomização, utilizamos um pareamento por escore de propensão<sup>21</sup>. Primeiramente, foi criado um modelo de regressão logística utilizando a variável de grupo como variável dependente. Idade, sexo, IMC, pontuação Parsonnet, tempo de cirurgia, infarto do miocárdio prévio e creatinina basal foram inseri-

dos como preditores, e a largura do compasso de tolerância correspondente foi definida em 0,01 do logit. Em seguida, uma correspondência para cada paciente do grupo foi selecionada com base no logit mais próximo. Este modelo foi construído com base em uma amostra de pacientes pareados pelo escore de propensão 1:1 sem reposição ou repetição. O procedimento de pareamento foi realizado antes da análise dos resultados do estudo.

Uma análise Qui-quadrado foi realizada comparando os grupos de tratamento para os resultados primários e secundários, e o risco relativo correspondente (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC) calculado. Por fim, a análise de sensibilidade e especificidade considerou o valor do balanço hídrico com melhor acurácia para prever a mortalidade hospitalar, e o valor foi escolhido pelo índice de Youden (sensibilidade + especificidade -1) e disposto como curva ROC.

## Resultados

A Figura 1 mostra o fluxograma do estudo. Inicialmente, foram selecionados 669 pacientes submetidos à CRM de um grupo de 1.143 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. De acordo com os critérios de exclusão mencionados, 83 pacientes tiveram que ser excluídos da coorte. Em seguida, 586 pacientes foram inscritos e divididos em dois grupos: RFB e LFB. Um pareamento de escore de propensão foi realizado com base em características demográficas e clínicas, apresentando finalmente dois grupos de 180 pacientes.

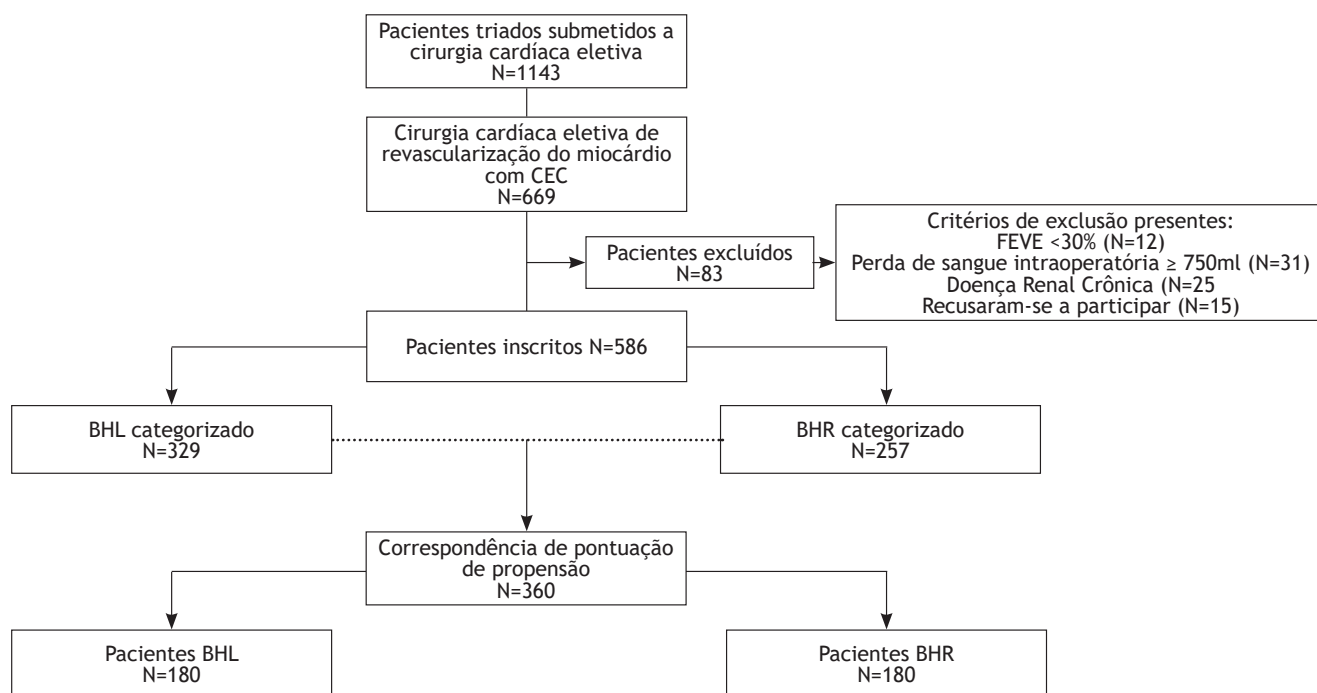
### Dados demográficos do paciente

A Tabela 1 mostra os dados demográficos e clínicos perioperatórios da população de pacientes separados por coorte original e coorte pareada. Os pacientes do grupo RFB incluíam mais homens e caucasianos, tinham cirurgia cardíaca prévia significativamente menor, infarto do miocárdio prévio maior, níveis basais mais baixos de glicemia e níveis de creatinina ligeiramente mais baixos. Não houve diferenças em relação à idade, índice de massa corporal, escore de Parsonnet, hipertensão, insuficiência cardíaca crônica, tempo de circulação extracorpórea e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Após o pareamento do escore de propensão, todas as características basais quanto aos dados demográficos, comorbidades, escore de Parsonnet, frequência de cirurgia cardíaca prévia, tempo de circulação extracorpórea, dados clínicos e laboratoriais não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

### Resultados primários e secundários

A Tabela 2 resume os principais resultados. Não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos quanto aos valores de creatina 48 horas de pós-operatório (Figura 2). Não houve diferença significativa na incidência nem no risco relativo (RR = 1,15; IC 95%, 0,85–1,56,  $p = 0,36$ ) de LRA-ACC entre os dois grupos (Figura 3).

A mortalidade hospitalar foi maior no grupo BHL na coorte pareada (RR = 2,6, IC 95%, 1,10–6,0,  $p = 0,02$ ). As complicações cardiovasculares compostas foram maiores



**Figura 1** Diagrama de fluxo do estudo. Pacientes envolvidos no estudo e respectivos grupos analisados. CRM, Revascularização do Miocárdio; BHL, Balanço Hídrico Liberal; BHR, Balanço Hídrico Restritivo.

**Tabela 1** Dados demográficos, clínicos e laboratoriais antes e após o pareamento do escore de propensão.

|  | Coorte Original    |                     |               | Coorte Correspondente |                     |              |
|--|--------------------|---------------------|---------------|-----------------------|---------------------|--------------|
|  | BHR<br>(n= 257)    | BHL<br>(n=329)      | Valor-P       | BHR<br>(n= 180)       | BHL<br>(n=180)      | Valor-P      |
| Masculino, n (%)                                       | 154(59,9%)         | 230 (69,9%)         | <b>0,01</b>   | 117 (65,0%)           | 115 (63,9%)         | 0,83         |
| Idade (anos), média ±DP                                | 62,6 ± 10,8        | 63,4 ± 10,7         | 0,35          | 63,1 ± 11,1           | 63,3 ±11,0          | 0,89         |
| IMC (kg/cm <sup>2</sup> ), média ±DP                   | 27,8 ± 5,2         | 27,3 ± 4,4          | 0,19          | 27,4 ± 5,4            | 27,9 ± 4,9          | 0,27         |
| Etnia  |                    |                     | <b>0,0001</b> |                       |                     | <b>0,16</b>  |
| Caucasianos n (%)                                      | 184 (71,8%)        | 292 (88,8)          |               | 143 (79,4%)           | 153 (85%)           |              |
| Negros, n (%)  | 73 (28,4%)         | 37 (11,3%)          |               | 27 (15,0%)            | 37 (20,5%)          |              |
| Pontuação Parsonnet                                    | 13,6 ± 8,0         | 14,0 ± 6,1          | 0,72          | 14,1 ± 2,0            | 14,0 ± 2,1          | 0,99         |
| Comorbidades   |                    |                     |               |                       |                     |              |
| Cirurgia cardíaca prévia, n (%)                        | 7 (2,7%)           | 25 (7,6%)           | <b>0,01</b>   | 7 (3,9%)              | 10 (5,6%)           | 0,45         |
| Hipertensão, n (%)                                     | 112 (76,2%)        | 88 (71,6%)          | 0,40          | 64 (76,2%)            | 65 (77,4%)          | 0,85         |
| Infarto do miocárdio prévio, n (%)                     | 105 (40,9%)        | 58 (17,6%)          | <b>0,001</b>  | 49 (26,7%)            | 48 (26,7%)          | 0,90         |
| Insuficiência cardíaca crônica, n (%)                  | 24 (9,3%)          | 31 (9,4%)           | 0,97          | 20 (11,1%)            | 11 (6,1%)           | 0,14         |
| Balanço hídrico intraoperatório mL, mediana (IQR)      | 497<br>(-440-1700) | 3700<br>(3150-4500) | <b>0,001</b>  | 900<br>(-157,5-1700)  | 3740<br>(3105-4700) | <b>0,001</b> |
| Tempo de circulação extracorpórea (min), mediana (IQR) | 85<br>(65,0-110)   | 85<br>(53,5-115)    | 0,58          | 90<br>(69,2-109,8)    | 88<br>(69,7-115)    | 0,59         |
| Testes pré-operatórios                                 |                    |                     |               |                       |                     |              |
| Fração de ejeção do ventrículo esquerdo                |                    |                     |               |                       |                     |              |
| > 50%  | 175 (68,1%)        | 230 (69,9%)         | 0,64          | 121 (67,2%)           | 136 (75,6%)         | 0,08         |
| < 50%  | 82 (31,9%)         | 99 (30,1%)          |               | 59 (32,8%)            | 44 (24,4%)          | 0,76         |
| Glicemia (mg/dL), média±DP                             | 131,8 ± 79,1       | 146,1 ± 94,6        | 0,05          | 133,9 ± 83,4          | 129,7 ± 0,63        | 0,17         |
| Creatinina basal (mg/dL)                               | 1,05 ± 0,5         | 1,16 ± 0,4          | <b>0,002</b>  | 1,06 ± 0,5            | 1,16 ± 0,4          | 0,3          |

BHR, Balanço Hídrico Restritivo; BHL, Balanço Hídrico Liberal; IMC, Índice de Massa Corporal; IQR, intervalo interquartil; DP, Desvio Padrão. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste Qui-Quadrado e as variáveis contínuas pela média com o teste t de Student. Variáveis contínuas com distribuição irregular foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney (< 0,05 marcado em negrito).

**Tabela 2** Resumo dos resultados.

|   | Coorte Original |               |         | Coorte Correspondente |                    |                  |                         |
|---|-----------------|---------------|---------|-----------------------|--------------------|------------------|-------------------------|
|   | BHR (n= 257)    | BHL (n=329)   | Valor-P | BHR (n= 180)          | BHL (n=180)        | RR (95% CI)      | P-value                 |
| LRA-ACC (%)                                     | 209 (37. 9%)    | 207 (35%)     | 0,32    | 61 (33. 9%)           | 53 (29.4%)         | 1.15 (0.85-1.56) | 0.36 <sup>a</sup>       |
| Creatinina (mg.dL-1) mediana (IQR) <sup>c</sup> | 1 (0.9-2.2)     | 1.3 (0.8-2.1) | 0.56    | 1.3 (1.2- 2.4)        | 1.4 (1.3-2.7)      |                  | 0.24 <sup>b</sup>       |
| Débito Urinário (mL) mediana (IQR) <sup>d</sup> |                 |               |         | 650 (30-2765)         | 1337.5 (1000-2235) |                  | 0.001 <sup>b</sup>      |
| Mortalidade hospitalar                          | 53 (9.0%)       | 66 (12%)      | 0.10    | 7 (3.9%)              | 18 (10.0%)         | 2.6 (1.10-6.0)   | 0.02 <sup>a</sup>       |
| Complicações cardiovasculares, n (%)            | 190 (34.4%)     | 270 (45.7%)   | < 0.001 | 63 (35.0%)            | 96 (53.3%)         | 1.52 (1.19-1.94) | 0.0006 <sup>a</sup>     |
| TDP-UTI (d), mediana (IQR)                      | 2 (1-4)         | 2 (1-4)       | 0.59    | 3 (1-4)               | 2 (1-4)            | -                | 0.29 <sup>b</sup>       |
| TDP-H d), mediana (IQR)                         | 17 (11-26)      | 16 (9-25)     | 0.30    | 15 (9-23.75)          | 22 (13-30.75)      | -                | <b>0.01<sup>b</sup></b> |

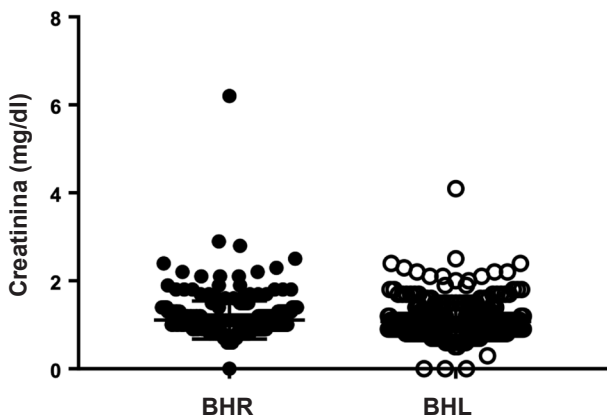
BHR, Balanço Hídrico Restritivo; BHL, Balanço Hídrico Liberal; RR, Risco Relativo, IC 95%, Intervalo de Confiança 95%; LRA-ACC, Lesão Renal Aguda Associada à Cirurgia Cardíaca; TDP-UTI, Tempo de Permanência em Unidade de Terapia Intensiva; d, dias, TDP-H, Tempo de Permanência Hospitalar; IQR, intervalo interquartil.

a p-valores de Qui-Quadrado.

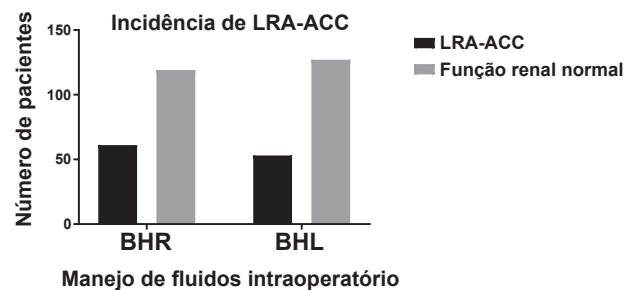
b valores de p do teste Mann-Whitney-U (< 0,05 marcado em negrito).

c creatinina sérica ≥ 0,3mg.dL-1 (≥ 26,5 μmol.L-1) em 48 horas ou aumento da creatinina sérica para ≥ 1,5-1,9 x basal.

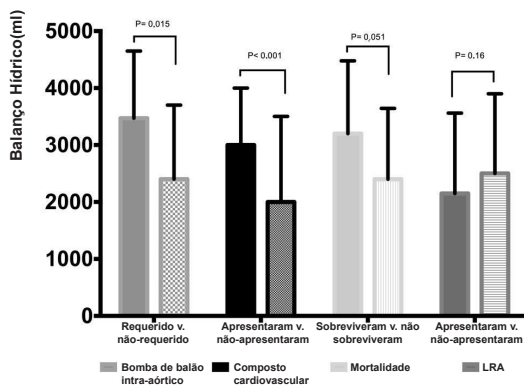
d Débito urinário em 12 horas.



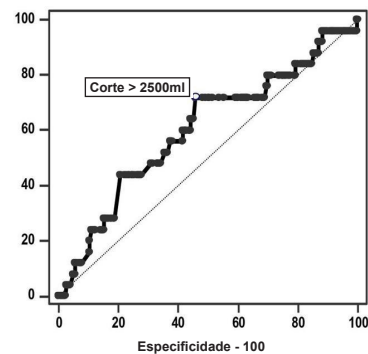
**Figura 2** DValores de creatinina 48 horas de pós-operatório. Distribuição dos valores de creatinina (mg.dL-1) entre os grupos avaliados. BHL, Balanço Hídrico Liberal; BHR, Balanço Hídrico Restritivo.



**Figura 3** Desfecho primário: incidência de lesão renal aguda associada à cirurgia cardíaca. Gráfico de barras demonstrando a incidência de lesão renal aguda durante o acompanhamento do estudo. LRA-ACC, Lesão Renal Aguda Associada à Cirurgia Cardíaca; BHL, Balanço Hídrico Liberal; BHR, Balanço Hídrico Restritivo.



**Figura 4** Balanço hídrico intraoperatório e principais resultados. Gráfico de barras ou valor médio e padrão do balanço hídrico intraoperatório de acordo com os resultados. LRA, Lesão Renal Aguda.



**Figura 5** Curva ROC segundo balanço hídrico intraoperatório e mortalidade intra-hospitalar. Curva ROC correlacionando os valores do balanço hídrico intraoperatório com especificidade e sensibilidade para o desfecho mortalidade intra-hospitalar. A área sob o ROC foi de 0,62 (0,55 a 0,66), e o valor do balanço hídrico ótimo encontrado para discriminar a mortalidade hospitalar foi de 2.500 mL (sensibilidade de 72% e especificidade de 55%).



no grupo BHL na coorte original e pareada (RR = 1,52, IC 95%, 1,19–1,94,  $p = 0,0006$ ).

TDP-UTI não foi significativamente diferente entre os dois grupos (BHR vs. BHL,  $3 \pm 0,75$  vs.  $2 \pm 0,75$ ,  $p = 0,29$ ). Finalmente, TDP-H foi maior no grupo BHL na população pareada (BHR vs. BHL,  $15 \pm 3,7$  vs.  $22 \pm 4,4$ ,  $p = 0,01$ ).

A Figura 4 correlaciona o volume do balanço hídrico em mililitros com os principais desfechos. Pacientes que receberam volumes maiores que 2.500 ml apresentaram maiores taxas de uso de balão intra-aórtico, complicações cardiovasculares compostas e mortalidade hospitalar. A Figura 5 mostra uma curva ROC que correlaciona sensibilidade e especificidade e fornece um valor de corte de 2.500 ml com a melhor acurácia para prever a mortalidade intra-hospitalar. A área sob o ROC foi de 0,62 (0,55 a 0,66) com sensibilidade de 72% e especificidade de 55%.

## Discussão

Em vista de nosso desfecho primário, nosso estudo de coorte prospectivo longitudinal e multicêntrico não encontrou diferença significativa na incidência de LRA-ACC entre os pacientes que receberam balanço hídrico intraoperatório liberal ou restritivo após CRM com CEC. Portanto, não encontramos diferença significativa em relação ao risco relativo de LRA-ACC em diferentes regimes. No entanto, encontramos um risco relativo maior para mortalidade intra-hospitalar e complicações cardiovasculares entre os pacientes sob balanço hídrico liberal em comparação com aqueles no grupo pareado restritivo.

De acordo com dados epidemiológicos previamente descritos de LRA-ACC<sup>20</sup>, com algumas incidências relatadas na faixa de 10 a 30%, nossa coorte compartilhou achados semelhantes entre os dois coletivos estudados. Em nossa coorte pareada, encontramos uma incidência de 33,9% e 29,4% em pacientes que receberam estratégias restritivas e liberais, respectivamente. A associação de risco entre o desenvolvimento de lesão renal aguda após procedimentos cardíacos e alguns mecanismos fisiopatológicos relacionados tem sido extensivamente estudada<sup>22</sup>. Diferentes variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais são propostas como fatores de risco ou fatores preditivos para a ocorrência de LRA pós-operatória, mas o papel da influência do balanço hídrico intraoperatório permanece incerto e ainda não estudado em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca<sup>29,23</sup>.

Curiosamente, não encontramos diferença de risco em relação ao desenvolvimento de IRA pós-operatória após CRM com CEC no seguimento de 2 dias. Possivelmente, esses achados podem sugerir que, na coorte estudada, tanto a falta de fluido intravascular quanto a sobrecarga intraoperatória podem contribuir para o comprometimento da função renal. Não só a hipotensão intraoperatória durante a circulação extracorpórea está associada ao aumento da incidência de LRA após a CRM por hipoperfusão, mas também a sobrecarga hídrica tem sido descrita como fator de risco para o desenvolvimento de LRA-ACC por lesão endotelial e do glicocálice<sup>24,26</sup>. Nossos achados podem indicar

que em pacientes de risco moderado e alto submetidos à CRM com CEC, ambos os extremos do balanço hídrico podem contribuir para o desenvolvimento de LRA-ACC.

Os dados atuais sobre qual estratégia intraoperatória está associada ao benefício clínico são escassos e difíceis de comparar devido a uma variedade de definições sobre estratégias restritivas e liberais, bem como diferentes metodologias de estudo aplicadas em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca<sup>4,9</sup>. Um estudo observacional prospectivo com 1.280 pacientes inscritos submetidos à CRM com CEC mostrou que o balanço hídrico altamente positivo intraoperatório (um balanço hídrico total > 500 ml no final da cirurgia) está associado a resultados adversos, como aumento do tempo de internação<sup>27</sup>. Além disso, outro estudo randomizado com 192 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva com circulação extracorpórea recebendo administração de fluidos intraoperatórios restritivos ou liberais observou que o equilíbrio restritivo no intraoperatório com transfusão autóloga reduz as transfusões de hemácias alogênicas intraoperatórias sem aumento da necessidade pós-operatória de transfusão<sup>28</sup>. A maioria dos estudos atuais observou a influência do balanço hídrico pós-operatório em pacientes cardiocirúrgicos, com a maioria das evidências mostrando uma influência negativa da sobrecarga de líquidos no desfecho do paciente<sup>25</sup>, e um aumento da incidência de LRA<sup>29</sup> e mortalidade<sup>30</sup>.

Nosso estudo mostrou achados semelhantes aos descritos na literatura quanto à influência do balanço hídrico, principalmente a sobrecarga hídrica, na morbimortalidade dos pacientes<sup>25</sup>. Em nosso coletivo, um ponto de corte de 2.500 ml de fluido intraoperatório foi um preditor de mortalidade intra-hospitalar. A sobrecarga hídrica está associada a edema tecidual, distorção da arquitetura tecidual, obstrução capilar e do fluxo sanguíneo resultando em má difusão de oxigênio e metabólitos, contribuindo para o desenvolvimento e progressão da disfunção orgânica<sup>31</sup>.

O edema miocárdico pode piorar a função ventricular, resultando na deterioração do suprimento de oxigênio, condução do pulso e contração cardíaca levando à disfunção cardiovascular<sup>32</sup>. O volume intraoperatório excessivo também pode levar ao aumento da demanda da função cardíaca, deslocando a curva de Starling do coração e culminando em aumento da morbidade cardíaca. De fato, no presente estudo, observamos não apenas uma incidência significativa de complicações cardiovasculares no grupo que recebeu o BHL, mas também um aumento do risco relativo de complicações cardiovasculares, TDP-H e mortalidade hospitalar.

Existem poucos estudos multicêntricos que observaram e compararam prospectivamente a influência dos regimes de fluidos intraoperatórios em uma grande coorte de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, especialmente em pacientes submetidos à CRM com CEC, na incidência de LRA-ACC, portanto, nosso estudo oferece resultados valiosos para a comunidade científica. Além disso, um escore de propensão foi usado para combinar as tentativas de limitar o viés devido a variáveis de confusão neste estudo observacional. No entanto, este estudo tem algumas limitações. Primeiramente, a

quantificação e avaliação do balanço hídrico foi realizada no pós-operatório (com base nos tempos pós-operatórios dos critérios KDIGO) sem randomização e diferenciação prévia nos dois grupos estudados. Em segundo lugar, não foi abordada a influência do tipo de fluido usado na LRA-ACC e a ausência de um protocolo de terapia direcionada por metas para ressuscitação volêmica intraoperatória, bem como monitoramento dos parâmetros hemodinâmicos intraoperatórios, poderia limitar a interpretação de nossos resultados. Por fim, o grau de placas ateroscleróticas na aorta, o tempo de pinçamento cruzado aórtico, a duração do procedimento cirúrgico e o manejo hídrico pós-operatório também não foram avaliados especificamente.

## Conclusões

Pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea com balanço hídrico liberal quando comparados com pacientes com balanço hídrico restritivo apresentam taxas de lesão renal aguda semelhantes (com base nos pontos de tempo pós-operatórios dos critérios KDIGO) e tempo de permanência na UTI, mas maior no hospital mortalidade, complicações cardiovasculares e tempo de permanência no hospital. Além disso, em nossa coorte, o valor de corte de 2.500 ml apresentou a melhor acurácia para prever mortalidade intra-hospitalar.

## Referências

- Gumbert SD, Kork F, Jackson ML, Vanga N, Ghebremichael SJ, Wang CY, et al. Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*. 2020;132(1):180-204.
- Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(14):1346-57.
- Nelson M, Green J, Spiess B, Kasirajan V, Nicolato P, Liu H, et al. Measurement of Blood Loss in Cardiac Surgery: Still Too Much. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(4):1176-81.
- Miller TE, Myles PS. Perioperative Fluid Therapy for Major Surgery. *Anesthesiology*. 2019;130(5):825-32.
- Corredor C, Thomson R, Al-Subaie N. Long-Term Consequences of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(1):69-75.
- Kumar AB, Suneja M, Riou B. Cardiopulmonary Bypass-associated Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*. 2011;114(4):964-70.
- Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med*. 1998;104(4):343-8.
- Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int*. 2003;64(1):239-46.
- Messina A, Robba C, Calabrò L, Zambelli D, Iannuzzi F, Molinari E, et al. Perioperative liberal versus restrictive fluid strategies and postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis on randomised-controlled trials in major abdominal elective surgery. *Critical care (London, England)*. 2021;25(1):205-.
- Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010;69(4):488-98.
- Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(24):2263-74.
- Patil VP, Salunke BG. Fluid Overload and Acute Kidney Injury. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(Suppl 3):S94-S7.
- Osawa EA, Rhodes A, Landoni G, Galas FR, Fukushima JT, Park CH, et al. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *Crit Care Med*. 2016;44(4):724-33.
- Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(Suppl 1):S31-s4.
- Berman M, Stamler A, Sahar G, Georghiou GP, Sharoni E, Brauner R, et al. Validation of the 2000 Bernstein-Parsonnet score versus the EuroSCORE as a prognostic tool in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):537-40.
- Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(4):370-9.
- Silva JM, Jr., de Oliveira AM, Nogueira FA, Vianna PM, Pereira Filho MC, Dias LF, et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013;17(6):R288.
- KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of acute kidney disease. *Kidney Int*. 2012;2:1-141. 2012.
- Miller TE, Roche AM, Mythen M. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Can J Anaesth*. 2015;62(2):158-68.
- Vives M, Hernandez A, Parramon F, Estanyol N, Pardina B, Muñoz A, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:153-66.
- Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399-424.
- Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(4):687-98.
- Protsyk V, Rasmussen BS, Guarracino F, Erb J, Turton E, Ender J. Fluid Management in Cardiac Surgery: Results of a Survey in European Cardiac Anesthesia Departments. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(5):1624-9.
- Rettig TCD, Peelen LM, Geuzebroek GSC, van Klei WA, Boer C, van der Veer JW, et al. Impact of Intraoperative Hypotension During Cardiopulmonary Bypass on Acute Kidney Injury After Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017;31(2):522-8.
- Koc V, Delmas Benito L, de With E, Boerma EC. The Effect of Fluid Overload on Attributable Morbidity after Cardiac Surgery: A Retrospective Study. *Crit Care Res Pract*. 2020;2020:4836862.
- Inkinen N, Pettilä V, Lakkisto P, Kuitunen A, Jukarainen S, Bendel S, et al. Association of endothelial and glycocalyx injury biomarkers with fluid administration, development of acute kidney injury, and 90-day mortality: data from the FINNAKI observational study. *Annals of Intensive Care*. 2019;9(1):103.
- Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Turek O, Aksoy N, Karabulut H, et al. Highly positive intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Perfu-*

- sion. 2004;19(2):85-91.
28. Vretzakis G, Kleitsaki A, Stamoulis K, Bareka M, Georgopoulou S, Karanikolas M, et al. Intra-operative intravenous fluid restriction reduces perioperative red blood cell transfusion in elective cardiac surgery, especially in transfusion-prone patients: a prospective, randomized controlled trial. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2010;5(1):7.
  29. Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(2):131-8.
  30. Stein A, de Souza LV, Belettini CR, Menegazzo WR, Viégas JR, Costa Pereira EM, et al. Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study. *Critical care (London, England)*. 2012;16(3):R99.
  31. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nature reviews Nephrology*. 2010;6(2):107-15.
  32. Johnston WE. PRO: Fluid restriction in cardiac patients for noncardiac surgery is beneficial. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;102(2):340-3.