

ESTUDO ORIGINAL

Impacto de coloides ou cristaloides na função renal avaliada por NGAL e KIM-1 após histerectomia: ensaio clínico randomizado

Murillo G. Santos ^{a,*}, João Paulo Jordão Pontes ^{a,b}, Saulo Gonçalves Filho ^a, Rodrigo M. Lima ^{a,c}, Murilo M. Thom ^d, Norma Sueli P. Módolo ^d, Daniela Ponce ^e, Lais Helena Navarro ^{c,d}

^a Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brazil

^b Santa Genoveva Complexo Hospitalar, Uberlândia, MG, Brazil

^c Queen's University, Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Kingston, Canada

^d Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Anestesiologia, Botucatu, SP, Brasil

^e Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Clínica Médica, Botucatu, SP, Brasil

Recebido em 23 de junho de 2021; aceito em 30 de outubro de 2021.

Disponível online em 27 de novembro de 2021.

PALAVRAS-CHAVE:

Derivados de Amido
Hidroxietílico;
Histerectomia;
Testes de função renal

RESUMO:

Justificativa: Os amidos hidroxietílicos são coloides usados na fluidoterapia que podem reduzir o volume de infusão em comparação com os cristaloides, mas podem afetar a função renal em pacientes críticos. Este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos renais dos amidos usando biomarcadores renais no ambiente perioperatório.

Métodos: Este estudo prospectivo, controlado e randomizado comparou o amido hidroxietílico 6% (HES) com o lactato de Ringer (LR) em histerectomia. Cada episódio de pressão arterial média (PAM) abaixo de 60 mmHg orientou o protocolo de reposição hídrica. O grupo RL recebeu bolus de 300 ml de solução RL enquanto o grupo HES recebeu 150 ml de solução de HES. Todos os pacientes receberam LR (2 ml/kg⁻¹/h⁻¹) no intraoperatório para repor perdas insensíveis. Amostras de sangue e urina foram coletadas em três momentos (pré-operatório, 24 horas e 40 dias de pós-operatório) para avaliar NGAL e KIM-1 urinários, como desfecho primário, e outros marcadores de função renal.

Resultados: Setenta pacientes foram randomizados e 60 completaram o estudo. O grupo LR recebeu maior volume cristalóide (1.277 ± 812,7 ml vs. 630,4 ± 310,2 ml; *p* = 0,0002) com maior balanço hídrico (780 ± 720 ml vs. 430 ± 440 ml; *p* = 0,03) e sobrecarga hídrica (11,7 % ± 10,4% vs. 7,0% ± 6,3%; *p* = 0,04) em relação ao grupo HES. NGAL e KIM-1 não diferiram entre os grupos em cada momento, porém ambos os biomarcadores aumentaram 24 horas no pós-operatório e retornaram aos níveis pré-operatórios após 40 dias em ambos os grupos.

Conclusão: HES não aumentou biomarcadores renais após histerectomia aberta em comparação com RL. Além disso, o HES forneceu melhores parâmetros hemodinâmicos usando menos volume e reduziu o equilíbrio hídrico pós-operatório e a sobrecarga hídrica.

Autor correspondente:

E-mail: murilllogsantos@gmail.com (M.G. Santos).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.10.009>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

A reposição hídrica intraoperatória é controversa na literatura e está relacionada aos resultados clínicos de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos.^{1,2} Por um lado, a fluidoterapia restritiva pode levar a hipovolemia, hipóxia tecidual e lesão renal aguda (LRA); enquanto um regime liberal pode levar a edema tecidual prejudicando a função pulmonar, cardíaca e gastrointestinal.³⁻⁵ A fluidoterapia direcionada por metas (FDM) parece ser melhor do que os regimes fixos de fluido anteriores e mostrou redução nas complicações relacionadas à hipervolemia, como como disfunção e infecções gastrointestinais, e também relacionadas à hipovolemia perioperatória, como LRA.³⁻⁷

Além do regime de fluidos, o tipo de fluido também é desafiador.⁵ Cristalóides, como o lactato de Ringer (LR), são soluções padrão para reposição de fluidos, mas, quando em excesso, podem danificar o endotélio vascular e resultar em edema intersticial devido à sua 20 % limitada capacidade de expansão intravascular.^{4,5,7,8} Os colóides são considerados expansores do plasma intravascular permanecendo mais tempo no compartimento intravascular, e a solução de hidroxietilamido 6% (HES) é um tipo de coloide de peso molecular intermediário utilizado em cirurgias de grande porte, e que pode reduzir a hipervolemia relacionada aos cristalóides.^{4-6,8} Embora mais eficiente como expensor de plasma, a segurança do uso de HES no contexto cirúrgico tem sido questionada devido a preocupações com danos renais.^{6,7}

A lesão renal aguda perioperatória está relacionada à reposição inadequada de líquidos e aumenta a morbimortalidade dos pacientes cirúrgicos.^{2,8-10} Assim, o diagnóstico precoce e o tratamento imediato são essenciais.^{9,10} Normalmente, a creatinina plasmática e o débito urinário são usados para diagnosticar a LRA de acordo com KDIGO,¹⁰ embora o primeiro possa demorar 48 horas para surgir, e o último pode ser afetado pela resposta endócrino-metabólica à cirurgia.¹⁰ O advento de novos biomarcadores renais, como NGAL (lipocalina associada à gelatinase neutrofílica) e KIM-1 (molécula de lesão renal-1), possibilitou o diagnóstico precoce de lesão renal.¹⁰⁻¹² A NGAL está ausente na urina e no plasma de indivíduos saudáveis e é expressa em até 2 horas após a isquemia renal.¹⁰ KIM-1 é uma membrana glicoproteína que é regulada positivamente após uma lesão isquêmica ou nefrotóxica e aumenta após 6 horas na urina.¹⁰

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos renais das soluções HES ou LR usadas para ressuscitação volêmica, usando FGM, em pacientes sem disfunção renal prévia submetidas a histerectomia aberta eletiva. A hipótese do estudo foi que essas soluções diferem em termos de dano renal avaliado pela NGAL urinária e outros marcadores tradicionais e novos da função renal.

Métodos

Este estudo clínico randomizado, prospectivo, controlado e duplo-cego foi realizado no Hospital das Clínicas da Facul-

dade de Medicina de Botucatu – UNESP e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (registro número: 1246806) da mesma instituição. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC): RBR-7J75Q5, e descrito de acordo com a declaração de Helsinki e Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).

Todas as participantes forneceram consentimento informado e foram consideradas elegíveis se preenchiam os seguintes critérios: estado físico I e II da American Society of Anesthesiologists (ASA), idade entre 18 e 65 anos e agendada para realizar histerectomia abdominal aberta eletiva sob anestesia geral. Não incluímos pacientes que se recusaram a participar do estudo, aqueles com qualquer disfunção renal prévia (taxa de filtração glomerular < 60 ml.min⁻¹.1,73m⁻² de acordo com a fórmula CKD-EPI, ou relação proteína/creatinina urinária > 0,3),¹³ hipertensão não controlada (PAS > 180 mmHg ou PAD > 120 mmHg), diabetes mellitus não controlada (glicemia de jejum > 200 mg/dl), uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais ou diuréticos, anemia pré-operatória (Hb < 7 g/dl), ou obesidade II (IMC > 35 kg/m²). Os critérios de exclusão foram: pacientes com sangramento intraoperatório grave no centro cirúrgico ou nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico, necessitando de hemotransfusão; uso de diurético perioperatório; e pacientes que não retornaram 40 dias após a cirurgia para consulta médica.

Os pacientes foram randomizados em dois grupos (grupo HES e grupo RL) de acordo com o protocolo de reposição hídrica com códigos gerados por software de computador (random.org) e alocados na proporção de 1:1. Os protocolos foram armazenados em envelopes opacos que só foram abertos pela equipe médica imediatamente antes da administração da anestesia. Os pacientes e o médico responsável pela avaliação dos resultados dos exames laboratoriais e das possíveis complicações apresentadas pelos pacientes do estudo eram cegos quanto ao agrupamento dos pacientes.

Os pacientes foram monitorados por cardioscopia contínua de 5 derivações, oximetria de pulso, capnografia com analisador de gases, pressão arterial não invasiva (PANI), monitor de bloqueio neuromuscular (TOF-Watch® SX, Organon, Swords Co., Dublin, Irlanda) e débito urinário (DU) por um cateter vesical de demora. A indução da anestesia geral utilizou propofol 2 mg/kg⁻¹, sufentanil 0,5–0,7 µg/kg⁻¹ e rocurônio 0,6 mg/kg⁻¹. Após a intubação traqueal, a anestesia foi mantida com isoflurano 1–1,5% combinado com infusão contínua de remifentanil (0,1–0,3 µg/kg⁻¹/min⁻¹).

Além disso, todos os pacientes receberam endovenosos 5 mg de metadona e 8 mg de dexametasona após a indução anestésica, e 2 g de dipirona, 100 mg de tramadol e 8 mg de ondansetron ao final da cirurgia. O bloqueio neuromuscular foi revertido com neostigmina e atropina, guiados de acordo com a profundidade do bloqueio neuromuscular. A possível dor na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) foi tratada com morfina intravenosa como medicação de resgate, com dose titulada de acordo com a escala numérica verbal (NRS), e os escores de dor variaram de 0 a 10.

Ambos os grupos receberam 300 ml de RL durante a indução anestésica e uma infusão de RL basal padrão de 2 ml/kg¹/h¹ por meio de uma bomba de infusão contínua (Samtronic® ST550 T2, São Paulo/SP, Brasil) para manter a pressão arterial média (PAM) entre 60-80 mmHg e substituem as perdas insensíveis e a diurese. Para cada episódio de PAM < 60 mmHg, foi realizada expansão de volume de acordo com o grupo de pacientes: 150 ml de Hidroxietilamido 6% (Voluven®, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemanha) no grupo HES, ou 300 ml de solução de Lactato de Ringer no grupo LR, ambos infundidos durante 5 minutos e repetidos uma vez se necessário. Se a PAM < 60 mmHg após dois bolus de solução em cada grupo, administraram-se efedrina 5 mg para restaurar a PAM > 60 mmHg. O protocolo de fluidos mencionado acima está esquematizado na Figura 1. O mesmo protocolo também foi utilizado durante a permanência na SRPA. Para o grupo HES, a dose de HES foi limitada a 20 ml/kg no intraoperatório e na SRPA (abaixo do estipulado como seguro: até 50 ml/kg/dia),¹⁴ quando a solução para reanimação foi trocada para RL.

Os dados hemodinâmicos foram registrados eletronicamente durante toda a cirurgia e na SRPA a cada cinco e quinze minutos, respectivamente, e armazenados para análise posterior. O número absoluto de episódios de hipotensão, determinado pela pressão arterial média (PAM < 60

mmHg) e pressão arterial sistólica (PAS < 90 mmHg), foi registrado. Também analisamos os sinais vitais aos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos durante a cirurgia e ao acordar. O tempo 0 correspondeu à indução da anestesia geral e o tempo “ao acordar” correspondeu ao momento da retirada do tubo orotraqueal.

O sangramento intraoperatório foi estimado pela diferença do peso dos coxins cirúrgicos utilizados durante a cirurgia (o peso seco de cada coxim pequeno foi de 10 g e de cada coxim grande 20 g). A perda sanguínea também foi avaliada pelo volume de sangue presente no aspirador cirúrgico antes da irrigação peritoneal ao final da cirurgia. A perda total de sangue foi registrada em mililitros.

O débito urinário foi calculado pela relação entre o volume total de urina do peso pré-operatório de cada paciente e o período intraoperatório e a SRPA. O balanço hídrico perioperatório foi calculado pela diferença entre o volume de solução infundido e o volume de perdas (sangramento e diurese). A sobrecarga hídrica foi calculada pela razão entre o balanço hídrico e o peso pré-operatório de cada paciente multiplicado por 100, considerando sobrecarga de volume quando maior que 10%.¹⁵

Amostras de sangue (4 ml) foram coletadas para análises de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), creatinina plasmática (CrP) e ureia plasmática (Ur) no pré-operató-

PAM 60-80mmHg com LR 2ml.kg⁻¹.h⁻¹

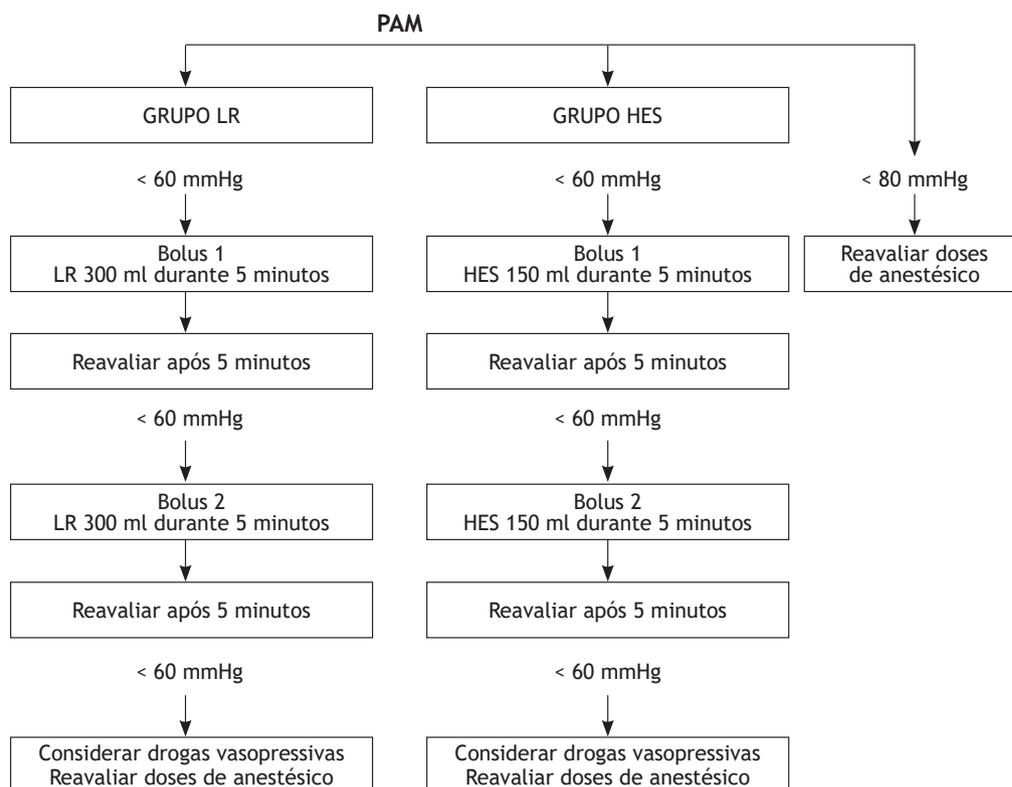


Figura 1 Algoritmo para protocolo de reposição de fluidos. HES, amido hidroxietílico 6%; PAM, pressão arterial média; LR, Lactato de Ringer.

Meta: PAM 60 - 80 mmHg com RL 2 mL.kg⁻¹.h⁻¹

rio e 24 horas após a cirurgia. Amostras de urina (2 ml) também foram coletadas para análises de creatinina urinária (CrU), proteinúria, NGAL e KIM-1. As dosagens dos biomarcadores NGAL e KIM-1 foram realizadas para um único momento em um laboratório específico da Unidade de Pesquisa Experimental – UNESP Botucatu por profissional treinado que não teve contato com os pacientes ou protocolos do estudo. As medições foram realizadas usando kits de ensaio imunoenzimático (ELISA) da Elabscience (Wuhan, Hubei, China) de acordo com as instruções do fabricante. Quarenta dias após a cirurgia, apenas amostras de urina foram coletadas para comparação com amostras anteriores. As medidas de CrU e proteinúria foram usadas para calcular a relação proteína/creatinina na urina (P/CrU), que relaciona a perda de proteína na urina em uma amostra isolada (equivalente a proteinúria de 24 horas), a um intervalo normal entre 0,03-0,3.¹⁶ Assim, valores acima de 0,3 indicam lesão renal.

Como desfecho primário, utilizou-se a comparação entre os grupos na NGAL urinária. Como desfechos secundários, para avaliar também a função renal perioperatória, coletamos outros dados bioquímicos urinários (KIM-1 urinário e P/CrU), dados bioquímicos séricos (PrP e Ur) e alterações no débito urinário. Outros desfechos secundários avaliados foram: balanço hídrico, sobrecarga hídrica, dados hemodinâmicos intraoperatórios, sangramento cirúrgico total, Hb e Ht pós-operatórios, volumes de líquidos administrados e necessidade de vasopressores. Outros dados perioperatórios coletados foram: idade; IMC; estado físico ASA; função renal pré-operatória estimada;¹³ duração da cirurgia; tempo de permanência na SRPA; escores de dor de acordo com NRS; consumo total de morfina na SRPA; possíveis complicações imediatas (isquemia cardíaca, arritmias, edema pulmonar, pneumonia, insuficiência respiratória, sepse, LRA, reoperação precoce e óbito); e complicações pós-operatórias tardias em até 40 dias (infecção da ferida, deiscência da ferida, reoperação e óbito).

Para um nível de significância de 5% e poder do teste de 90%, seria necessário um total de 22 pacientes por grupo para detectar uma diferença de 100 ng/ml nos níveis urinários de NGAL, com desvio padrão de 100 ng/ml, de acordo com investigações.^{17,18} Estimamos que pelo menos 66 pacientes deveriam ser incluídos no estudo devido à possibilidade de perda de 50% da amostra em um seguimento de 40 dias, como já observamos em nossa instituição.

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade dos dados. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média \pm DP e testadas com o teste t de Student com variâncias iguais ou diferentes. Variáveis contínuas com comparações de distribuição assimétrica foram feitas ajustando um modelo de distribuição gama. As variáveis categóricas foram expressas como contingências absolutas (%) e analisadas pelo teste Qui-quadrado de Pearson.

Para comparar as variáveis dos testes em três momentos, foi utilizado um desenho de medidas repetidas para avaliar a interação grupo versus tempo. No caso de dados com distribuição simétrica, foi utilizada a ANOVA de me-

das repetidas seguida do teste de comparação múltipla de Tukey. Se os dados tivessem uma distribuição assimétrica, uma distribuição gama era ajustada, seguida do teste de Wald para comparações múltiplas. Todas as análises foram realizadas considerando um nível de significância de 5% ou o valor de p correspondente e utilizando o SAS® 9.4 for Windows.

Resultados

A Figura 2 ilustra os detalhes do estudo. Os pacientes foram recrutados entre 1º de novembro de 2015 e 28 de março de 2018. Setenta pacientes foram randomizados e 60 pacientes completaram o estudo. As características demográficas dos pacientes e os dados intraoperatórios são apresentados na Tabela 1. Com exceção do volume total de cristalóide administrado, que foi menor no grupo HES, as demais variáveis não diferiram entre os grupos.

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos, os participantes do grupo HES apresentaram maior pressão arterial sistólica aos 30 minutos e PAM aos 30 e 60 minutos após a indução da anestesia em comparação ao grupo LR. Os valores médios de frequência cardíaca não diferiram entre os grupos nos momentos estudados, conforme mostrado na Figura 3. A necessidade de vasopressor foi semelhante entre os grupos, variando de 5 a 30 mg em ambos os grupos (Tabela 1).

Durante a avaliação da SRPA, o volume de cristalóides, equilíbrio hídrico e sobrecarga hídrica foram significativamente maiores no grupo LR do que no grupo HES, conforme mostrado na Tabela 2. Não houve diferenças na produção de urina, tempo de internação, escores de dor e morfina consumo entre os grupos.

Todos os pacientes receberam alta 48 horas após a cirurgia e não foram observadas complicações imediatas. Embora não significativa, em até 40 dias após o procedimento, as complicações tardias foram mais comuns no grupo LR em comparação ao grupo HES (13,3% vs. 3,3%; $p = 0,16$). Houve infecção da ferida operatória em 2 pacientes do grupo LR e em 1 paciente do grupo HES, e deiscência de sutura com necessidade de reoperação em 2 pacientes do grupo RL.

A análise laboratorial do soro pré-operatório não diferiu entre os grupos. Em ambos os grupos, os valores de ureia no pós-operatório aumentaram quando comparados ao pré-operatório, enquanto os níveis de creatinina plasmática diminuíram comparando esses momentos. Avaliando os valores médios de NGAL e KIM-1, comparando os dois grupos dentro de cada momento, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos; entretanto, a média desses biomarcadores aumentou em ambos os grupos 24 horas após a cirurgia, seguido de retorno aos níveis pré-operatórios 40 dias após a cirurgia. A relação proteína/creatinina na urina aumentou no grupo RL e diminuiu nos grupos HES em diferentes momentos dentro de cada grupo. Ao comparar os grupos dentro de cada momento, houve diferença estatisticamente significante entre os grupos no pré-operatório e 40 dias após a cirurgia. Esses resultados são mostrados na Tabela 3.

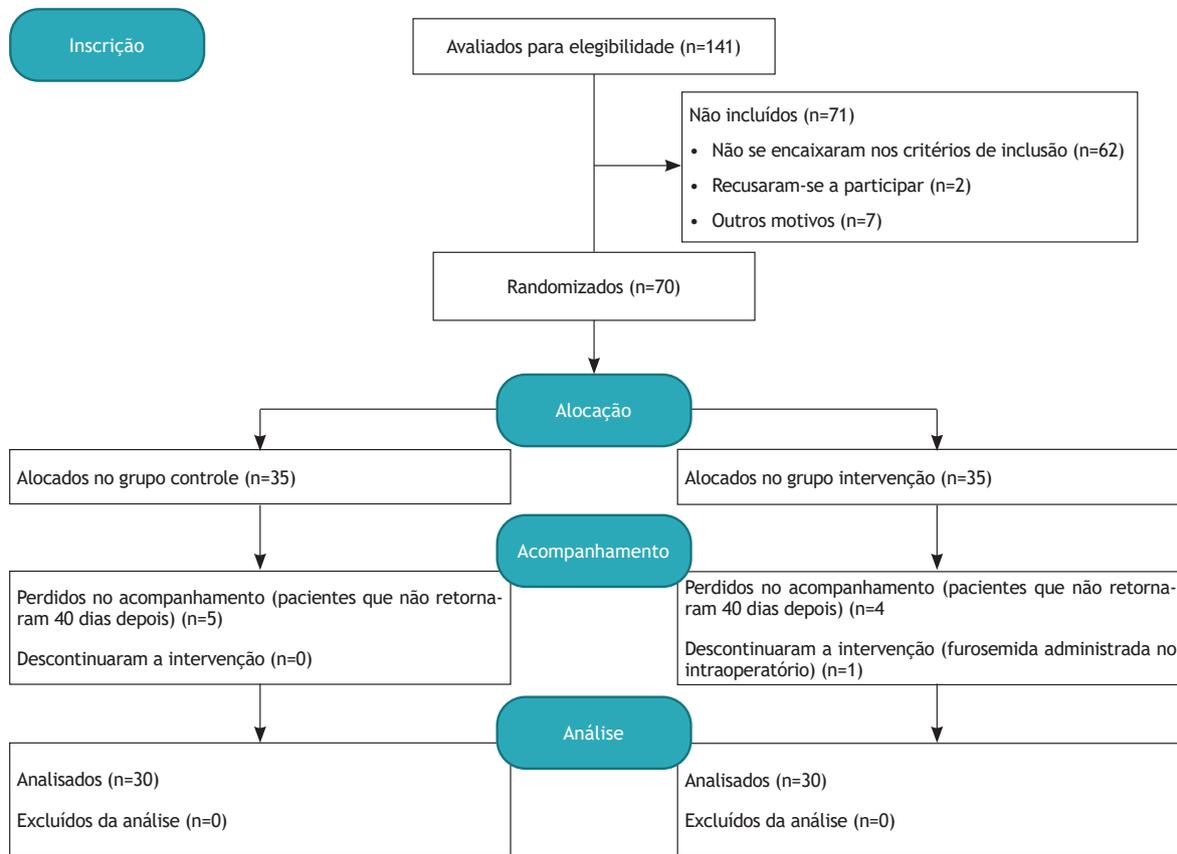


Figura 2 Diagrama de fluxo CONSORT. n, número de pacientes.

Discussão

O principal achado do presente estudo é que o HES quando comparado ao lactato de Ringer não causou insuficiência renal, refletida pela elevação da NGAL urinária, quando se utiliza fluidoterapia direcionada em pacientes com função renal normal submetidas a histerectomia abdominal aberta sob anestesia geral. Além disso, outros marcadores de função renal, como creatinina plasmática, débito urinário, ureia e KIM-1 foram semelhantes entre os grupos. Esse achado está de acordo com investigações anteriores em que o LR foi comparado ao HES em cirurgia ortopédica e urológica e não mostrou diferenças na NGAL urinária pós-operatória entre os grupos.¹⁷⁻²⁰

Em ambos os grupos, as medidas urinárias de NGAL e KIM-1 aumentaram no pós-operatório em comparação com os valores basais, mas não a creatinina plasmática. O mesmo achado foi observado por Kancir et al em relação à NGAL urinária, e as explicações para esse fenômeno provavelmente são o estresse cirúrgico e hemodinâmico levando à piora transitória da função renal. Isso corrobora a utilidade desses biomarcadores no diagnóstico precoce e intervenção na LRA em comparação com os níveis tradicionais de creatinina plasmática.^{10,12} Além disso, este foi o primeiro estudo a incluir medições urinárias de KIM-1 juntamente com NGAL para detectar ausência de

dano renal precoce com administração intraoperatória de HES.

Também avaliamos a função renal tardia após 40 dias como desfecho secundário usando a relação P/Cr e, assim como as medidas urinárias tardias de NGAL e KIM-1, não houve diferença entre os grupos, mostrando que os pacientes que receberam HES no intraoperatório não tiveram sua função renal afetada a longo prazo. Este resultado está de acordo com Feldheiser et al, que mostraram que mesmo após doses de HES de 50 ml/kg¹ em pacientes submetidos à cirurgia de câncer citorrredutora, não houve diferença na NGAL, creatinina e débito urinário após 3 meses em comparação com cristaloídes balanceados. testes padrão de função renal, Joosten et al também mostraram que mesmo após 12 meses, HES não causou disfunção renal em comparação com cristaloídes em cirurgia abdominal.²² Curiosamente, quando comparado aos valores basais, a relação P/Cr tardia foi aumentada no grupo LR, mas não no grupo HES. O maior volume de solução administrado no grupo LR pode ser a razão para isso, uma vez que a relação entre hipervolemia e dano glomerular, expressa por proteinúria, tem sido discutida. No entanto, ressaltamos que nosso estudo não teve poder para detectar diferenças nos resultados tardios.

Em pacientes críticos sob cuidados intensivos, os amidos hidroxietílicos foram mais propensos a causar LRA

Tabela 1 Características dos pacientes e dados intraoperatórios dos grupos estudados (média ± desvio padrão).

Variáveis	LR (N = 30)	HES (N = 30)	Valor-p
Idade (anos)	43,7 ± 5,4	46 ± 5,5	0,11
Peso (kg)	75,0 ± 11,8	72,6 ± 12,3	0,43
Estado físico ASA (n)			0,41
1	12 (40%)	9 (30%)	
2	18 (60%)	21 (70%)	
Altura (cm)	160,2 ± 6,2	160,5 ± 6,1	0,85
IMC (kg/cm ²)	29,2 ± 3,8	28,2 ± 4,7	0,38
TFG (ml/min/1,73m ²)	103 ± 11,9	104,8 ± 11,9	0,56
Volume LR (ml)	1277,4 ± 812,7	630,4 ± 310,2	0,0002
Volume de HES (ml)	-	439,6 ± 243	-
Sangramento (ml)	495,5 ± 338,2	439,8 ± 286,9	0,49
PAS < 90 mmHg	8,3 ± 8,5	7,87 ± 6,2	0,55
PAM < 60 mmHg	3,87 ± 4,9	3,5 ± 4,1	0,46
Necessidade de vasopressor (n)	8 (27%)	8 (27%)	1,0
Tempo cirúrgico (min)	150 ± 40,6	149,67 ± 41,6	0,97

Teste t de Student, p < 0,05, IC 95%.

n, número de pacientes; IMC, índice de massa corporal; TFG, taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); HES, grupo amido hidroxietílico a 6%; PAM, pressão arterial média; PAS, pressão arterial sistólica; LR, grupo Lactato de Ringer.

em comparação aos cristaloides para ressuscitação volêmica.^{24,25} No entanto, é bem conhecido que a dinâmica e o comportamento dos fluidos intravasculares dependem da integridade do glicocálice endotelial que compõem a barreira entre intravascular e interstício.⁴ Nos estudos em unidades de terapia intensiva,^{24,25} a maioria dos pacientes avaliados estava em sepse e essa condição clínica grave está naturalmente relacionada à lesão do glicocálice e aumento da permeabilidade capilar.⁴ Nesses pacientes, os fluidos intravasculares mudam rapidamente para ocorre o interstício e o edema tecidual, que pode ser pior com soluções osmoticamente ativas, como os amidos.⁴ Por outro lado, em pacientes cirúrgicos eletivos, de outra forma saudáveis, o glicocálice endotelial está intacto e, de acordo com outros estudos, o HES pode ser usado para ressuscitação volêmica sem aumento da morbidade e mortalidade.^{17-20,26-28}

Conforme esperado pelo desenho do protocolo do estudo, o grupo LR recebeu maiores volumes de fluidos, uma vez que cada episódio de hipotensão foi tratado com o dobro do volume de cristaloides em relação aos coloides. Isso se tornou necessário devido à dinâmica dos cristaloides permanecerem menos tempo e em menores volumes no compartimento intravascular em comparação aos coloides.⁴ Assim, o uso do mesmo volume de ambas as soluções poderia retardar o tratamento da hipotensão no grupo LR. No entanto, mesmo recebendo menor volume, o grupo HES teve a mesma incidência de episódios de hipotensão e apresentou melhor perfil hemodinâmico, expresso por PAMs mais elevadas em quase todos os momentos avaliados após a indução anestésica. Isso está de acordo com Joosten et al, que mostraram que um grupo HES teve melhor expansão de volume refletida por maiores variáveis hemodinâmicas

usando menos volume de fluido.²⁸ Kancir et al confirmaram esse maior efeito de expansão intravascular do HES mediante hormônios plasmáticos vasoativos, como renina, angiotensina II e aldosterona, que foram menores em relação aos cristaloides no perioperatório.¹⁸

Para atingir os objetivos hemodinâmicos de nosso estudo, o grupo RL apresentou balanço hídrico perioperatório e sobrecarga hídrica significativamente maiores do que o grupo HES. Embora tenhamos usado PAM < 60 mmHg como nosso alvo para ressuscitação volêmica, esse excesso de fluido também foi observado em outros estudos usando TGO perioperatório com variação do volume sistólico^{19,28} ou doppler esofágico²¹ no grupo cristalóide balanceado em comparação ao grupo HES. A sobrecarga hídrica durante a cirurgia diminui a tensão tecidual de oxigênio, retarda a recuperação da função gastrointestinal e está associada a complicações pós-operatórias.²⁸ Sabe-se que a sobrecarga hídrica > 10% está associada ao aumento de eventos adversos em pacientes críticos¹⁵ e, em nosso estudo, no grupo LR ultrapassou esse limite, enquanto o grupo HES não.

Embora as novas soluções de HES, como o amido hidroxietílico 6%, tenham sido projetadas para minimizar os efeitos adversos na coagulação,⁷ elas ainda podem prejudicar a geração de trombina e a função plaquetária.^{1,29} Kancir et al usaram até 2.500 ml de HES para ressuscitação volêmica em prostatectomia e mostrou sangramento aumentado significativo em comparação com o grupo cristalóide.¹⁷ Rasmussen et al usaram até 3.500 ml de HES e encontraram aumento na perda sanguínea e comprometimento da coagulação na tromboelastografia após cistectomia quando comparados aos cristaloides.²⁹ Devido a preocupações com

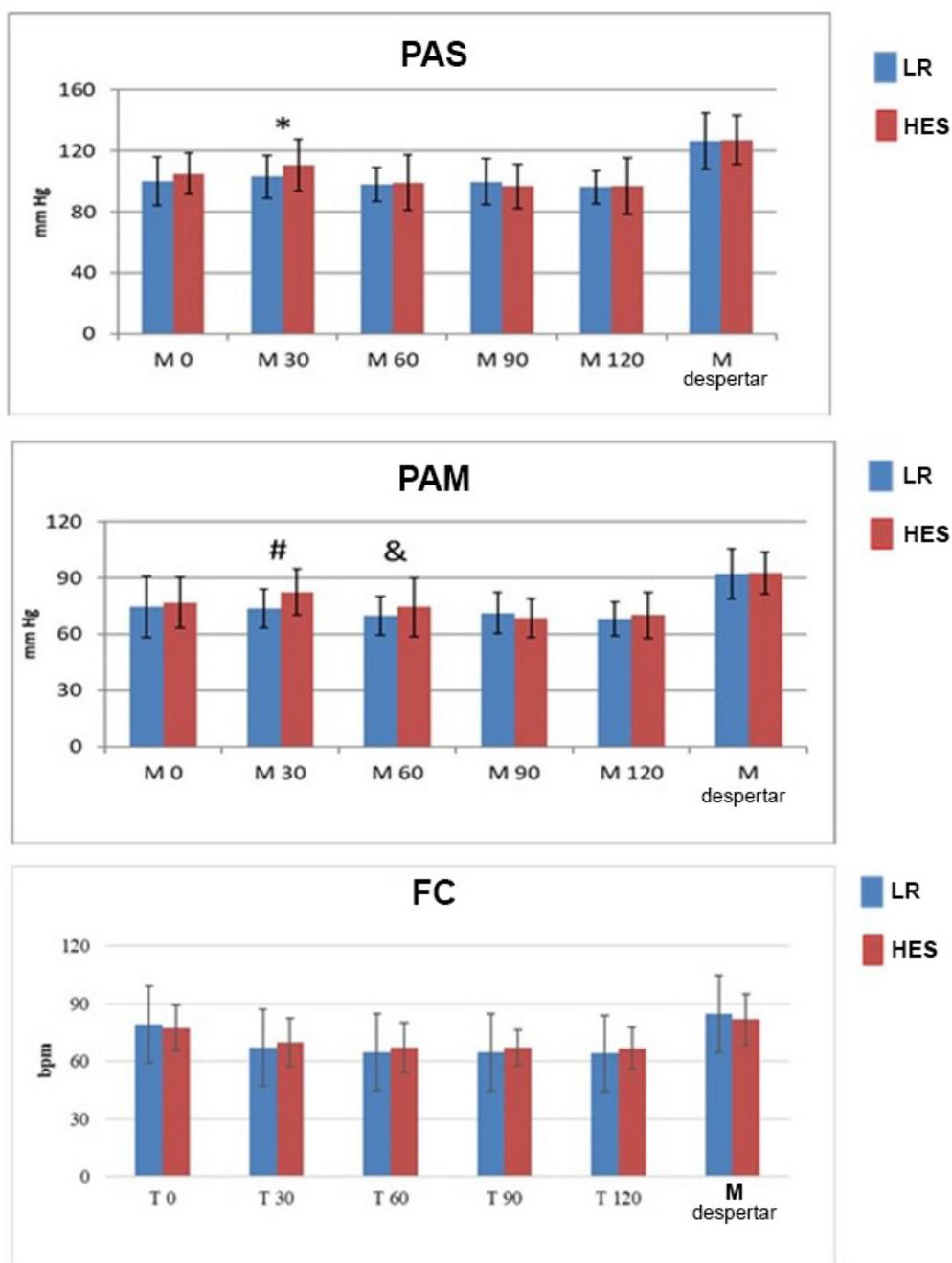


Figura 3 Comportamento dos parâmetros hemodinâmicos nos diferentes momentos estudados. teste t de Student; * $p < 0,05$, IC 95%; # $p < 0,05$, IC 95%; & $p < 0,05$, IC de 95%. BPM, batimentos por minuto; HES, grupo amido hidroxietílico 6%; FC, frequência cardíaca; M, momentos estudados após a indução anestésica, em minutos; PAM, pressão arterial média; LR, grupo Ringer lactato; PAS, pressão arterial sistólica.

sangramento e coagulopatia, recentemente, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) banuiu o uso de HES na União Européia.³⁰ Nosso estudo, entretanto, não encontrou sangramento aumentado no grupo HES, provavelmente devido ao menor volume médio de HES utilizado e ao menor risco de sangramento perda associada à histerectomia abdominal eletiva, quando comparada a esses estudos.^{17,29} Outros estudos com até 1.500 ml de HES no intraoperatório, como o nosso, também não encontraram aumento sangramento controlado usando HES 6% mostrando que o

comprometimento da coagulação é dose-dependente.^{18-20,28}

Nossos achados devem ser interpretados no contexto das limitações do estudo. Em primeiro lugar, a histerectomia aberta não está frequentemente associada à LRA pós-operatória, e nenhuma das pacientes apresentou essa complicação no pós-operatório. Assim, seria necessário um tamanho amostral maior para detectar qualquer diferença nesse desfecho entre os grupos. Como nosso desfecho primário foi detectar diferenças nos biomarcadores urinários de dano renal devido ao tipo

Tabela 2 Variáveis avaliadas no período de recuperação pós-anestésica na SRPA (média ± desvio padrão).

Variáveis	LR	HES	Valor-p
Tempo de permanência na SRPA (min)	101,7 ± 65,7	84,7 ± 41	0,23
Volume LR (ml)	294,2 ± 176,7	214,6 ± 125,4	0,049
Dor (NRS)	5,03 ± 3,26	4,47 ± 4,06	0,55
Dose de morfina (mg)	4,1 ± 4,2	3,9 ± 4,3	0,85
Equilíbrio de líquidos (ml)	780 ± 720	430 ± 440	0,03
Sobrecarga de fluido (%)	11,7 ± 10,4	7,0 ± 6,3	0,04
Débito urinário (ml/kg-1/h-1)	1,05 ± 0,60	1,4 ± 0,97	0,09

Teste t de Student, $p < 0,05$, IC 95%

HES = grupo amido hidroxietílico a 6%; SRPA = unidade de recuperação pós-anestésica; RL = grupo Lactato de Ringer; NRS = escala de classificação numérica

Tabela 3 Média da análise laboratorial entre os grupos e momentos estudados.

Variáveis	Grupos	Média ± DP	Media ± DP	Média ± DP	Valor-p
Hemoglobina (g/dl ⁻¹)	RL	13,21 ± 2,1 ^{aa}	11,82 ± 2,0 ^{ba}	-	0,48
	HES	12,13 ± 1,9 ^{aa}	11,26 ± 1,9 ^{aa}	-	
Hematócrito(%)	RL	40,60 ± 5,6 ^{aa}	36,18 ± 5,5 ^{ba}	-	0,42
	HES	37,64 ± 5,1 ^{aa}	34,83 ± 5,7 ^{aa}	-	
Ureia (mg)	RL	25,73 ± 7,3 ^{aa}	32,86 ± 10,1 ^{ba}	-	0,49
	HES	27,72 ± 6,8 ^{aa}	32,73 ± 8,8 ^{aa}	-	
Plasma Cr (mg/dl ⁻¹)	RL	0,69 ± 0,1 ^{aa}	0,58 ± 0,1 ^{ba}	-	0,72
	HES	0,67 ± 0,1 ^{aa}	0,54 ± 0,1 ^{ba}	-	
P/Cr Urinária	RL	0,07 ± 0,1 ^{aa}	0,21 ± 0,4 ^{ba}	0,36 ± 1,3 ^{ba}	0,04
	HES	0,15 ± 0,2 ^{ab}	0,12 ± 0,1 ^{aa}	0,10 ± 0,1 ^{ab}	
NGAL Urinária (ng/ml ⁻¹)	RL	55,27 ± 27,3 ^{aa}	73,85 ± 41,4 ^{ba}	42,08 ± 24,1 ^{ca}	0,64
	HES	51,13 ± 22,7 ^{aa}	75,74 ± 48,2 ^{ba}	38,10 ± 19,1 ^{ca}	
KIM-1 Urinária (ng/ml ⁻¹)	RL	0,09 ± 0,3 ^{aa}	0,26 ± 0,4 ^{aa}	0,03 ± 0,1 ^{aa}	0,12
	HES	0,17 ± 0,6 ^{aa}	0,46 ± 1,0 ^{aa}	0,15 ± 0,4 ^{aa}	

Os valores médios seguidos pela mesma letra minúscula (grupos de configuração e momentos de teste) não diferem significativamente no nível de 5%.

Os valores médios seguidos pela mesma letra maiúscula (momentos de ajuste e grupos de teste) não diferem significativamente ao nível de 5%.

ANOVA, medidas repetidas, $p < 0,05$, IC 95%.

ANOVA, análise de variância; Cr, creatinina; HES, grupo hidroxietilamido a 6%; P/Cr, relação proteína creatinina; LR, grupo Ringer lactato.

de fluido administrado, optamos por um procedimento sem grande estresse hemodinâmico que adicionaria um viés mínimo sobre a função renal. Em segundo lugar, seguindo o protocolo de reposição hídrica, utilizamos diferentes volumes de fluidos entre os grupos e, portanto, a equipe de anestesiologia não estava cega para a intervenção tanto no centro cirúrgico quanto na SRPA, o que pode ser considerado um viés de atuação. No entanto, o pesquisador responsável pela análise dos resultados desconhecia os grupos e as variáveis do estudo. Em terceiro lugar, usamos apenas valores de PAM para orientar a administração de fluidos em nosso protocolo FDM, e essa escolha pode ser criticada, pois os parâmetros dinâmicos podem prever a responsividade a fluidos com mais con-

fiabilidade. Por fim, nosso estudo não teve poder para examinar os efeitos das soluções intravenosas no tempo de internação hospitalar, eventos hemorrágicos ou taxas de complicações pós-operatórias, provavelmente devido ao tamanho reduzido da amostra, embora adequado para analisar os principais desfechos.

Conclusão

Em conclusão, este estudo não encontrou um efeito prejudicial da infusão intraoperatória de HES na função renal usando biomarcadores renais após histerectomia aberta em comparação com a solução do Lactato de Ringer. Também descobrimos que soluções coloidais podem alcançar

melhores parâmetros hemodinâmicos usando menos volume e reduzir o equilíbrio hídrico pós-operatório e a sobrecarga de fluidos.

Financiamento

Este estudo foi financiado pela CAPES-DS (código de financiamento 1764506) e FAPESP (código de financiamento 16713-3/2015) e fontes departamentais.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos a Maria Regina Moretto do laboratório da Unidade de Pesquisa Experimental da UNESP – Campus Botucatu/SP pela mensuração dos biomarcadores urinários NGAL e KIM-1. Agradecemos ao Professor José Eduardo Corrente pela análise estatística e cálculo do tamanho da amostra.

Referências

- Boer C, Bossers SM, Koning NJ. Choice of fluid type: physiological concepts and perioperative indications. *Br J Anaesth*. 2018;120(2):384-96. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.022>
- Plumb B, Brown J. Fluid therapy for anaesthetists and intensivists. *Anaesth Intensive Care Med*. 2015;16(9):439-42. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.06.021>
- Calvo-Vecino JM, Ripollés-Melchor J, Mythen MG, Casans-Francés R, Balik A, Artacho JP, et al. Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low-moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial (FEDORA trial). *Br J Anaesth*. 2018;120(4):734-44. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.12.018>
- Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth*. 2012;109(1):69-79. <https://doi.org/10.1093/bja/aes171>
- Navarro LHC, Bloomstone JA, Auler JOC, Cannesson M, Rocca G Della, Gan TJ, et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper Med*. 2015;4(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13741-015-0014-z>
- Schol PBB, Terink IM, Lancé MD, Scheepers HCJ. Liberal or restrictive fluid management during elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016;35:26-39. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.07.010>
- Strunden MS, Tank S, Kerner T. Perioperative fluid therapy: defining a clinical algorithm between insufficient and excessive. *J Clin Anesth*. 2016;35:384-91. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.08.031>
- McCahon R, Hardman J. Pharmacology of plasma expanders. *Anaesth Intensive Care Med*. 2017;18(8):418-20. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2014.06.005>
- Drury N, Lewington A. Prevention and management of acute kidney injury in the perioperative patient. *Surgery*. 2018;36(2):705-9. <https://doi.org/10.1016/j.mp-surg.2018.09.016>
- Gumbert SD, Kork F, Jackson ML, Vanga N, Ghebremichael SJ, Wang CY, et al. Perioperative acute kidney injury. *Anesthesiology*. 2020;132:180-204. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002968>
- Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):331-44. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.10.003>
- Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: An in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):254-73. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs380>
- Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.06870909>
- Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJW, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD000567. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000567.pub7>
- Claure-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrology*. 2016;17(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0323-6>
- Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelly J, Mangos G. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology*. 2006;11(3):245-9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00564.x>
- Kancir ASP, Johansen JK, Ekeloef NP, Pedersen EB. The effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function, arterial blood pressure, and vasoactive hormones during radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2015;120(3):608-18. doi: 10.1213 / ANE.0000000000000596.
- Kancir ASP, Pleckaitiene L, Hansen TB, Ekeloef NP, Pedersen EB. Lack of nephrotoxicity by 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 during hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2014;121(5):948-58. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000413>
- Tyagi A, Verma G, Luthra A, Lahan S, Das S, Rai G, et al. Risk of early postoperative acute kidney injury with stroke volume variation-guided tetrastarch versus Ringer's lactate. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(1):9-15. doi: [10.4103 / sja.SJA_410_18](https://doi.org/10.4103 / sja.SJA_410_18)
- Zhang Y, Yu Y, Jia J, Yu W, Xu R, Geng L, et al. Administration of HES in elderly patients undergoing hip arthroplasty under spinal anesthesia is not associated with an increase in renal injury. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):29. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0320-8>
- Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehouli J, et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth*. 2013;110(2):231-40. <https://doi.org/10.1093/bja/aes377>
- Joosten A, Delaporte A, Mortier J, Ickx B, Van Obbergh L, Vincent JL, et al. Long-term impact of crystalloid versus colloid solutions on renal function and disability-free survival after major abdominal surgery. *Anesthesiology*. 2019;130(2):227-36. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002501>
- Nishimoto M, Murashima M, Kokubu M, Matsui M, Eriguchi M, Samejima KI, et al. Positive association between intra-operative fluid balance and post-operative acute kidney injury in non-cardiac surgery: the NARA-AKI cohort study. *J Nephrol*. 2019;1-8. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00688-x>
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation

- in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-11. doi: 10.1056 / NEJMoa1209759
25. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringier's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124-34. doi: 10.1056 / NEJMoa1204242
26. Kabon B, Sessler DI, Kurz A, Maheshwari K, Babazade R, Fifick A, et al. Effect of intraoperative goal-directed balanced crystalloid versus colloid administration on major postoperative morbidity. *Anesthesiology*. 2019;130(5):728-44. doi: 10.1213 / ANE.0b013e31827175da
28. Joosten A, Delaporte A, Mortier J, Ickx B, Van Obbergh L, Vincent JL, et al. Long-term impact of crystalloid versus colloid solutions on renal function and disability-free survival after major abdominal surgery. *Anesthesiology*. 2019;130(2):227-36. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001936>
29. Rasmussen KC, Johansson PI, Højskov M, Kridina I, Kistorp T, Thind P, et al. Hydroxyethyl starch reduces coagulation competence and increases blood loss during major surgery: results from a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2014;259(2):249-54. doi: 10.1097 / SLA.0000000000000267
30. Roberts I, Shakur H, Bellomo R, Bion J, Finfer S, Hunt B, et al. Hydroxyethyl starch solutions and patient harm. *Lancet*. 2018;391(10122):736. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30255-1)