



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Utilização do manitol como componente do perfusato da circulação extracorpórea em cirurgias cardiovasculares – Revisão sistemática

James Carneiro

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

S568 Silva, James Uatson Carneiro
 Utilização do manitol como componente do perfusato da circulação
 extracorpórea em cirurgias cardiovasculares / James Uatson Carneiro Silva.
 Salvador: JUC,Silva, 2015.

viii, 26p. Il.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Professor orientador: Jackson Brandão Lopes

Palavras chaves: 1. Manitol. 2. Circulação extracorpórea. 3. Cirurgia torácica. I. Lopes, Jackson Brandão. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU – 547.427.3



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Utilização do manitol como componente do perfusato da circulação extracorpórea em cirurgias cardiovasculares – Revisão sistemática

James Carneiro

Professor orientador: **Jackson Brandão Lopes**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *Utilização do manitol como componente do perfusato da circulação extracorpórea em cirurgias cardiovasculares* – Revisão sistemática, de James Carneiro

Professor orientador: **Jackson Brandão Lopes**

COMISSÃO REVISORA:

- **Jackson Brandão Lopes** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Jesângeli de Sousa Dias**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Selma Alves Valente do Amaral Lopes**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Maria Brandão Tavares**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Patologia Humana e Patologia Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2015.

“A genialidade não passa da perseverança bem disfarçada.”
(Johann Goethe)

Aos meus pais, pelo grande exemplo de
dedicação e empenho que motivam
minha caminhada.

EQUIPE

- James Carneiro, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: james.uatson@gmail.com;
- Jackson Brandão Lopes, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Jackson Brandão Lopes**, pela ampla disponibilidade e compromisso com a realização de um bom trabalho acadêmico, pelas orientações e conselhos que certamente levarei em minha memória.
- ◆ Ao Doutor **Abrahão Fontes Baptista**, responsável pelo meu primeiro contato com a literatura científica enquanto acadêmico de medicina, assim como pelo despertar do interesse pela pesquisa clínica.
- ◆ Às Professoras **Jesângeli de Sousa Dias**, **Selma Alves Valente do Amaral Lopes** e à Doutoranda **Maria Brandão Tavares**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, por abrirem mão de seu precioso tempo em prol deste trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS E QUADROS	2
ÍNDICE DE SIGLAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
III.1. Manitol: Fundamentos para utilização	8
III.2. Função renal: Variáveis de monitorização em uso	9
IV. METODOLOGIA	12
V. RESULTADOS	13
V.1. Balanço de fluidos	16
V.2. Débito urinário	17
V.3. Creatinina	18
V.4. Marcadores urinários de lesão renal	19
VI. DISCUSSÃO	21
VII. CONCLUSÃO	24
VIII. SUMMARY	25
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

ÍNDICE DE FIGURAS E QUADROS

FIGURAS

- FIGURA I. Diagrama esquemático detalhado de uma montagem típica do circuito de circulação extracorpórea. 7
- FIGURA II. Estrutura química do manitol. 9
- FIGURA III. Estratégia utilizada na seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática. 13

QUADROS

- QUADRO I. Demonstrativo dos artigos selecionados. 14
- QUADRO II – Relação de variáveis analisadas e do tempo de seguimento dos estudos avaliados. 16

ÍNDICE DE SIGLAS

Circulação extracorpórea	CEC
Lesão renal aguda	<i>LRA</i>
Taxa de filtração glomerular	TFG
B2-microglobulina	<i>B2M</i>
Unidade de terapia intensiva	UTI
Clearance de creatinina	CCR
Fração excretada de sódio	FENA
N-acetil-glucosamina	NAG
Proteína de ligação ao retinol	RBP

I. RESUMO

UTILIZAÇÃO DO MANITOL COMO COMPONENTE DO PERFUSATO DA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM CIRURGIAS CARDIOVASCULARES – REVISÃO SISTEMÁTICA. Entender a influência da composição da solução de perfusão utilizada na circulação extracorpórea sobre o resultado pós-cirúrgico é um desafio para os cirurgiões cardiovasculares e médicos intensivistas há décadas. A compreensão acerca dos mecanismos de monitoramento de função renal durante o pós-cirúrgico mostra-se de grande importância na condução dos agravos comumente observados na unidade de terapia intensiva. **Objetivo:** Sistematizar os achados na literatura sobre os efeitos do uso do manitol como componente do perfusato da circulação extracorpórea na função renal, buscando compreender seu impacto sobre o funcionamento biológico no pós-cirúrgico. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura disponível em meio eletrônico (Pubmed, Lilacs e Scielo), utilizando a escala PRISMA, sem restrições quanto aos desenhos de estudo e ano de publicação, em publicações que contemplassem os descritores selecionados. **Resultados:** Não foram encontradas variações estatisticamente significantes em boa parte das variáveis em estudo nos pacientes submetidos a cirurgia cardiovascular com suporte circulatório extracorpóreo contendo manitol, em nenhum dos tempos cirúrgicos avaliados. **Discussão:** Os resultados mostram que o mecanismo sabidamente relacionado ao uso do manitol não soma benefício à solução cristalóide padrão utilizada na composição do perfusato. Talvez esta resposta deva-se à multiplicidade de mecanismos de lesão renal associados ao procedimento cirúrgico. A indisponibilidade de variáveis de monitorização de função/lesão renal mais específicas para uso na prática clínica, certamente limita uma melhor compreensão dos mecanismos relacionados ao dano renal. **Conclusões:** Faz-se necessário um melhor entendimento acerca dos mecanismos relacionados à dinâmica circulatória promovida durante a intervenção cirúrgica, assim como a ampliação das possibilidades de monitoramento renal. **Palavras-chaves:** 1. Manitol; 2. Diuréticos osmóticos, 3. Circulação extracorpórea, 4. Cirurgia torácica, 5. Insuficiência renal

II. OBJETIVOS

II.1. Primário

- Sistematizar os achados na literatura sobre os efeitos do uso do manitol como componente do perfusato da circulação extracorpórea sobre a função renal de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

II.2. Secundário

- Identificar as variáveis utilizadas para o monitoramento da função renal no perioperatório.

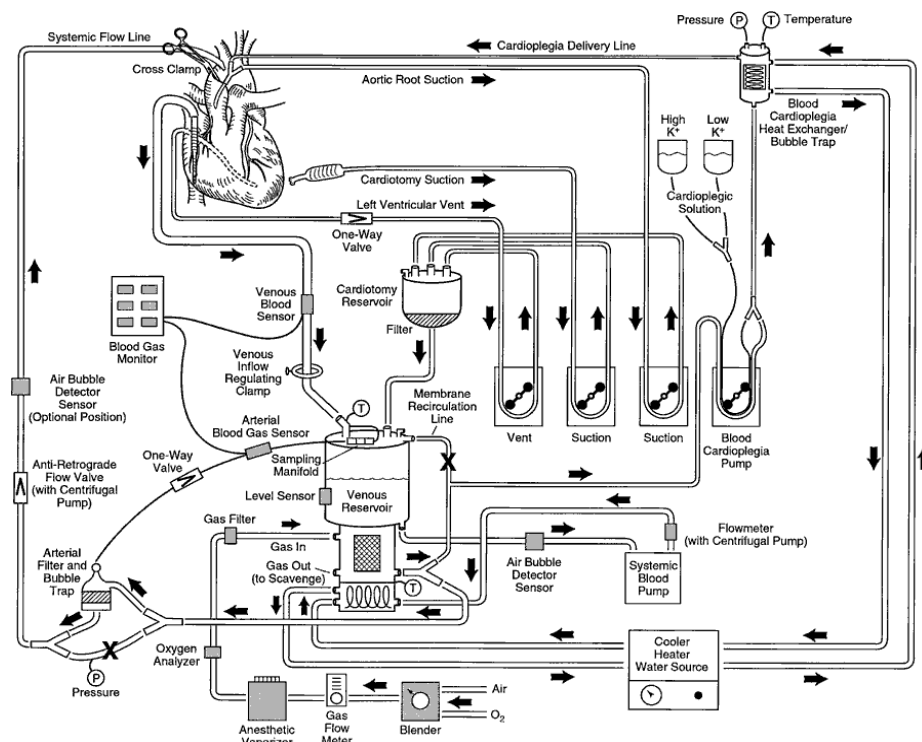
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O desenvolvimento de técnicas de suporte circulatório extracorpóreo (CEC) inseridas no âmbito da cirurgia cardiovascular possibilitou intervenções cirúrgicas antes impensadas (1). Após Gibbon, em 1953, realizar a primeira cirurgia cardíaca sob CEC, deu-se início uma “nova era” na técnica cirúrgica (2), certamente um dos maiores avanços da cirurgia cardíaca moderna. A história revela que a motivação que impulsionou o jovem Dr. Gibbon para desenvolver uma máquina coração-pulmão foi o testemunho da morte de um paciente por embolia pulmonar em 1930 (3). Diante disso, a busca pela compreensão dos mecanismos fisiopatológicos associados a desfechos desfavoráveis em pacientes graves, resultou em boa parte dos conceitos acerca de circulação e perfusão que hoje conhecemos.

Com a facilidade da manipulação cirúrgica de cavidades intracardíacas, através da CEC, operando-se um campo cirúrgico praticamente exangue e imóvel, muitos casos antes inoperáveis e fadados ao curso natural da doença, passaram a ser passíveis de intervenção cirúrgica. Diante desse novo contexto e das inúmeras possibilidades que se abriram no campo cirúrgico, observou-se um crescimento vertiginoso dos trabalhos mostrando tanto sucessos como insucessos de diversas técnicas cirúrgicas em associação com a CEC (4-6). Juntamente com o aprimoramento das técnicas de suporte circulatório, evidenciou-se também a ampliação dos conhecimentos relacionados à fisiologia da circulação, às respostas do organismo ao trauma cirúrgico, assim como à melhor compreensão acerca dos mecanismos de homeostase.

O objetivo da circulação extracorpórea é a substituição temporária das atividades cardiopulmonares, através da utilização de um conjunto de técnicas e equipamentos capazes de realizar as funções de bombeamento e oxigenação do sangue. Nos minutos que antecedem a intervenção cardíaca propriamente dita, após o indivíduo ser acoplado ao circuito de CEC, dá-se o desvio do sangue venoso oriundo das veias cava superior e inferior, do coração, através da instalação de cânulas de drenagem. Deste modo, passando por um circuito comum, o sangue venoso é levado a um oxigenador, onde, por processos que tentam simular a estrutura capilar/alvéolo, ocorre a hematose. Após a oxigenação ser realizada num dispositivo extracorpóreo componente da CEC, segue-se então a reinfusão deste sangue, agora rico em O₂, através de uma cânula inserida no sistema arterial. A figura I apresenta um modelo esquemático para uma montagem típica da circulação extracorpórea utilizando oxigenador de membranas, com reservatório venoso e reservatório de cardiostomia externo. Os aparelhos de CEC utilizados nos dias de hoje consistem basicamente em, um circuito com uma bomba, que pode ser centrífuga ou de rolete, um oxigenador, usualmente de membranas, cânulas, tubos e o circuito de cardioplegia.

FIGURA 1 - Diagrama esquemático detalhado de uma montagem típica do circuito de circulação extracorpórea..



Fonte: http://tele.med.ru/book/cardiac_anesthesia/text/gr/gr005.htm

Para que se inicie o procedimento acima disposto, os equipamentos que formam o circuito comum que conduz o sangue pelo sistema de tubos e reservatórios na máquina coração/pulmão, precisam ser preenchidos com algum componente líquido. Desde os primeiros instantes da nova técnica de suporte circulatório, preencher o circuito extracorpóreo mostrou-se necessário para retirada de ar do sistema. Desta forma, evita-se a formação de êmbolos gasosos, criando o mecanismo físico de sifonagem que permite a drenagem do sangue das câmaras direitas.

Após o início ao procedimento, todo o volume de fluido usado para o preenchimento de cânulas, reservatórios e tubos é infundido no paciente. Sendo assim, à medida que dá-se a infusão do fluido em questão no indivíduo, o circuito comum da CEC torna-se então preenchido pelo sangue captado no sistema venoso. A esta quantidade padrão de fluido utilizado como componente obrigatório do circuito de circulação extracorpórea, denominamos solução de perfusão, “perfusato” ou “priming” da CEC.

Diversos componentes já foram testados na composição do perfusato, obtendo-se resultados diversos. Nos primórdios da técnica, a utilização de sangue fresco foi amplamente difundida como sendo a melhor alternativa (1), já que acreditava-se que este era capaz de preservar o transporte de oxigênio aos tecidos sem alterar a pressão oncótica fisiológica do fluido circulante. Tal medida foi considerada inviável no decorrer dos anos em virtude da observação de um quadro complexo de hipotensão arterial e queda do retorno venoso desenvolvido logo no início do procedimento. O

conjunto de alterações observadas após a utilização do perfusato de sangue fresco ficou conhecido como “Síndrome do sangue homólogo”(7). Após inúmeras tentativas de encontrar um componente ideal para a composição do fluido, vivenciamos nos dias de hoje o uso de cristalóides e o conceito atual de hemodiluição na CEC. Por hemodiluição, entende-se a adição ou mistura de soluções acelulares ao sangue de um indivíduo, com o objetivo de substituir parte do volume circulante. Sem dúvida alguma, o processo de hemodiluição, associado aos perfusatos hoje utilizados, representa o maior avanço nos métodos auxiliares à CEC (1, 8).

Com a utilização da solução acelular à base de cristalóides, os problemas enfrentados com o perfusato de sangue fresco mostraram-se solucionados. A partir de seu uso, diversos outros benefícios foram notados e avaliados em estudos subsequentes, tais como melhor perfusão tissular (associado à diminuição da viscosidade sanguínea) e menor ocorrência de hemólise e microembolias (9, 10). Diante da aceitação por parte da comunidade científica e ampliação de sua utilização, a hemodiluição associada ao “priming” de cristalóides passou a ser testada como via para infusão de drogas no intra-operatório. Com tal medida, se pretendia reduzir complicações inerentes à técnica, buscando alterações no panorama de morbimortalidade disposto.

A adição de drogas ao fluido de perfusão que preenche o circuito da CEC constitui-se uma das tendências em questão nos dias atuais. Entre as drogas estudadas em adição ao perfusato, os diuréticos ganham importante papel, dado o amplo conhecimento sobre o sua função na regulação do balanço hídrico. A adição de fármacos diuréticos ao perfusato, partindo de uma abordagem teórica à luz de conceitos já compreendidos, promoveria uma maior redução dos efeitos sobre a pressão oncótica e sobre a expansão do compartimento extravascular, quando comparado a hemodiluição exclusiva com solução cristalóide.

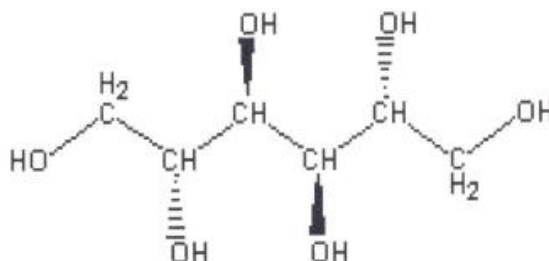
Entender o papel dos diuréticos na resposta ao dano cirúrgico durante o peri-operatório de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, mostra-se como um dos pilares de fundamental importância para o aprimoramento das intervenções hoje implantadas. Tal busca, tem motivado a realização de estudos clínicos randomizados que visam compreender o efeito biológico que o seu uso promove sobre os padrões de dano renal observados na atualidade (10).

III.1 – MANITOL: FUNDAMENTOS PARA UTILIZAÇÃO

Manitol é um poliálcool de seis carbonos, com fórmula química $C_6H_{14}O_6$, e massa molecular de 182,17g/mol. É pobremente absorvido oralmente, sendo administrado por via intravenosa.

A função específica do manitol sobre a diurese consiste na redução da absorção de sódio e água no túbulo proximal. O manitol age inibindo a reabsorção de sódio, magnésio e cálcio proporcionalmente, na alça de Henle, mas tem pouco efeito ao longo do néfron(11).

FIGURA II. Estrutura química do manitol.



Fonte: Poullis (1999)

Conhecendo-se o princípio de ação dos diuréticos e sua participação na regulação do conteúdo intravascular, o uso de manitol buscando diurese osmótica por adição ao perfusato foi iniciado em 1960 (12).

Sabendo-se que entre os pacientes submetidos à intervenção cardiovascular com CEC existe uma maior ocorrência de Lesão Renal Aguda (LRA) no pós-operatório, a utilização de fármacos com ação protetora sobre a função renal necessita de uma ampla compreensão (13).

As bases teóricas que sustentaram a utilização do manitol consistem no possível incremento na taxa de fluxo tubular e a diminuição da deposição renal de hemoglobina livre e mioglobina(12). Em estudos anteriores realizados com animais, onde foram testados modelos experimentais de necrose tubular induzida por pigmentos sanguíneos, a administração de manitol mostrou reduzir os efeitos deletérios e possuir efeito protetor sobre os rins (14).

III.2 – FUNÇÃO RENAL: VARIÁVEIS DE MONITORIZAÇÃO EM USO

A LRA é uma complicação frequentemente observada em pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular, com relatos de incidências de até 35% (15-18). A literatura disponível sobre o tema mostra que entre os pacientes que desenvolvem algum grau de LRA após intervenção cirúrgica, cerca de 1% a 5% necessitarão de terapia de substituição renal (19). Tem se mostrado também que pacientes com disfunção renal prévia, quando submetidos à cirurgia cardíaca apresentam progressão da lesão renal com influência na sobrevida tardia (20).

Os danos relacionados ao comprometimento da função renal nos pós-operados possuem causa multifatorial, não obstante o dano renovascular associado à CEC esteja bem descrito. Sabe-se que o

funcionamento não fisiológico desenvolvido pelo equipamento de suporte cardiocirculatório ativa um padrão complexo de resposta inflamatória, assim como distúrbios da coagulação que alteram direta e indiretamente a função renal.(18, 20, 21). Dentre os fatores que se relacionam ao aumento da incidência de LRA nestes indivíduos, os mais importantes são: a utilização e o tempo de CEC, idade, função renal pré-operatória, uso de drogas inotrópicas, uso de furosemida intra-operatório e comorbidades associadas, como diabetes, insuficiência cardíaca e doença vascular periférica, entre outras (22).

Diante de um paciente a ser submetido a intervenção cardiovascular sob uso de circulação extracorpórea deve-se proceder uma acurada estratificação do risco cirúrgico, em especial uma avaliação ampliada do dano potencial sobre a função renal. Para tal, a utilização de meios de monitorização da função renal foram desenvolvidos ao longo dos anos, buscando a melhor compreensão do funcionamento deste órgão, assim como a identificação de sinais de lesão.

A busca por métodos de identificação precoce de alterações da função renal, mostra-se presente desde os primeiros ensaios com a técnica de CEC. O primeiro biomarcador utilizado para acompanhamento da função renal foi a dosagem de creatinina sérica para estipular a taxa de filtração glomerular (TFG), em 1886, por Jaffe (23). A TFG é definida como a capacidade renal de depurar uma substância a partir do sangue e é expressa como o volume de plasma que pode ser completamente depurado na unidade de tempo. Apesar da creatinina sérica possuir uma longa história no uso para determinação da TFG, seu uso clínico se tornou mais ampliado após o aprimoramento da reação original de Jaffe, com introdução de técnicas analíticas. Após isso, a dosagem de creatinina sérica se tornou, por vários anos, o biomarcador de primeira escolha universal para a este fim (23). Atualmente, o aprimoramento das técnicas de estimativa da TFG, inclusive utilizando-se outros marcadores, têm alcançado grande avanço, permitindo monitoramento mais acurado função renal. O desenvolvimento de um manejo eficaz dos pacientes gravemente enfermos no pós-operatório de cirurgia cardiovascular certamente seria facilitado pela identificação de sinais precoces de lesão renal. Não obstante a identificação de alterações da função renal possa sugerir dano tecidual, a existência de marcadores específicos para lesão neste órgão mostra-se uma ferramenta de grande valor sob o manejo do doente. Compreender a dinâmica dos mecanismos de lesão, assim como as técnicas para a quantificação e análise destes biomarcadores, tem sido o foco de diversos estudos na atualidade.

Nos últimos anos, diversos biomarcadores têm demonstrado acurácia na avaliação da função renal e/ou detecção de lesão renal aguda, mostrando-se promissores na sua capacidade para complementar o valor da dosagem de creatinina plasmática no diagnóstico e estadiamento de LRA. Estes se distinguem dos mais comumente utilizados, como a dosagem da creatinina ou uréia sérica,

por serem reconhecidamente biomarcadores mais precoces de danos renais causadores de LRA. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) (24, 25), cistatina C (CyC) (26), Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) (26) e interleucina-18 (IL-18) (27) são alguns já bem descritos na literatura.

Neste estudo, buscou-se compreender qual a influência promovida pela adição do manitol como componente do perfusato cristalóide utilizado nas cirurgias cardiovasculares e buscar esclarecer seus efeitos sobre a função renal, assim como identificar as variáveis utilizadas para tal análise nos trabalhos selecionados.

IV. METODOLOGIA

Foi feita uma revisão sistemática da literatura disponível, seguindo as orientações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), nos bancos de dados eletrônicos: PubMed e Bireme (Biblioteca Regional de Medicina). Foram analisados trabalhos originais obtidos gratuitamente ou sob solicitação via SCAD-BVS (Serviço Cooperativo de Acesso a Documentos – Biblioteca Virtual em Saúde), em língua inglesa, que avaliem o impacto da utilização do manitol como componente do perfusato da CEC nas variáveis monitoradas durante o perioperatório, em pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca. Foram excluídos trabalhos publicados em outra língua que não a inglesa, estudos em animais ou pacientes pediátricos e trabalhos que não apresentem análise sobre variáveis sistêmicas monitoradas nos tempos operatórios. Não foram estabelecidos limites quanto ao ano de publicação dos artigos selecionados.

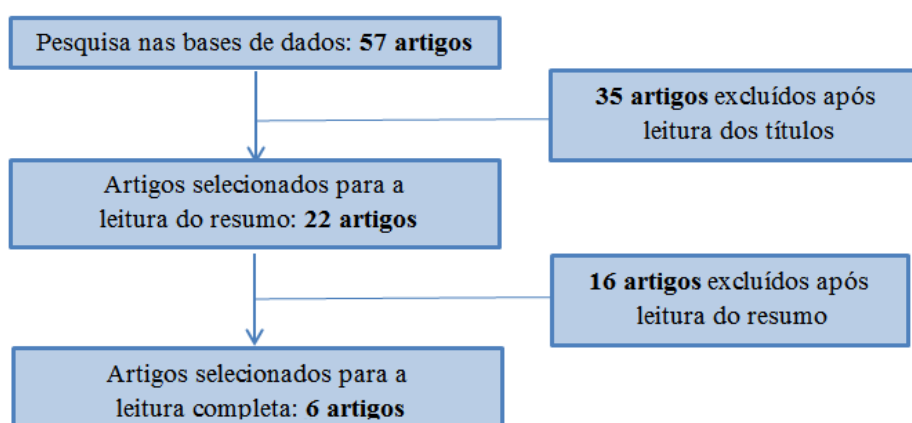
A pesquisa foi realizada nos bancos de dados citados anteriormente, utilizando os seguintes descritores no idioma inglês: “mannitol”; “osmotic, diuretics”; “cardiopulmonary bypass”; “cardiac surgery”; “heart surgery”. Os operadores booleanos AND e OR também foram utilizados como critérios para seleção.

Inicialmente esta pesquisa gerou uma série de artigos, que foram selecionados ou descartados com base na leitura de seus respectivos títulos e resumos. Foram descartados artigos que eram idênticos e aqueles que não tinham relação com o objetivo da pesquisa. Posteriormente foi feita a leitura na íntegra dos artigos selecionados e uma nova seleção, onde foram descartados os artigos que não eram relevantes para o objetivo do estudo em questão.

V. RESULTADOS

Após utilização de estratégias de busca e limites nas bases anteriormente citadas, foram encontrados 57 artigos. Através da análise de títulos, foram excluídos 35 artigos por serem repetidos em mais de uma das bases de dados ou por não tratarem do tema em questão, restando 22 artigos. Após a leitura dos respectivos resumos, foram excluídos 16 artigos por apresentarem incompatibilidade com o objetivo do presente trabalho, restando 6 artigos. Estes artigos foram lidos na íntegra para constatação de quais estavam inclusos nos critérios de elegibilidade, seguindo-se a análise qualitativa dos trabalhos. O processo de seleção e exclusão de artigos para análise, encontra-se disposto no Figura III. Detalhamentos quanto aos autores e desenhos de estudo dos artigos selecionados para esta revisão encontram-se expostos no Quadro 1.

Figura III – Estratégia utilizada na seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.



A partir da análise da bibliografia selecionada, procedeu-se a tabulação das variáveis analisadas por estes estudos, mantendo interesse de análise sobre aquelas relacionadas a monitorização de função renal nos tempos operatórios. Diante das variáveis analisadas nos artigos selecionados, buscamos compreender e listar os parâmetros de monitoramento da função renal empregados nos diferentes trabalhos.

Foi notada certa uniformidade quanto aos sistemas fisiológicos monitorados na análise dos impactos da intervenção em questão. Todos os trabalhos analisados aceitam que o padrão de lesão renal comumente observado em pacientes submetidos a cirurgia cardiovascular sob uso de CEC estão relacionados tanto a fatores que modificam os padrões hemodinâmicos como aos resultantes do dano direto a estrutura renal.

Quadro 1 - Demonstrativo dos artigos selecionados.

Artigo / Ano de Publicação	Tipo de estudo	Amostra	Resultados
Smith MN et al., 2008 (28)	Ensaio Clínico Randomizado.	47 pacientes	Não houve diferença entre os grupos controle e manitol em nenhum dos desfechos analisados, durante os três dias de pós-operatório.
Yallop KG et al., 2008 (29)	Ensaio Clínico Randomizado	40 pacientes	Não houve diferença entre os grupos controle e manitol em nenhum dos desfechos analisados.
Símonardóttir L et al., 2006 (30)	Ensaio Clínico Randomizado	40 pacientes	A medida da pressão no compartimento muscular inferior da perna aumentou significativamente durante e depois da cirurgia cardíaca em todos os grupos. O Grupo A apresentou valores significativamente superiores ao grupo controle na medida de 24 horas após a cirurgia. Não foi encontrada associação entre a medida de pressão no compartimento muscular inferior da perna com a medida de pressão intraocular. Não foi observado diferença no balaço hídrico entre os grupos avaliados.
Carcoana OV et al., 2003 (31)	Ensaio Clínico Randomizado	100 pacientes	A administração de Dopamina promoveu um aumento na taxa de excreção de β 2-M, imediatamente após a CEC; A adição de manitol associado à dopamina no circuito de CEC, não parecem reduzir este aumento da taxa de excreção de β 2-M.

Quadro 1 (cont.) - Demonstrativo dos artigos selecionados

Artigo / Ano de Publicação	Tipo de estudo	Amostra	Resultados
Fisher AR et al., 1998 (32)	Ensaio Clínico Randomizado	76 pacientes	Os pacientes que receberam 10 g de manitol (grupo 1) tiveram um aumento da diurese somente durante o período de CEC, quando comparados com um grupo 2; Os pacientes que receberam 20g (grupo 3) tiveram diurese significativamente maior que o grupo 2 e o grupo 1, inclusive no pós-operatório imediato; Os pacientes que receberam 30 g de manitol (grupo 4) também tiveram significativamente maior diurese que continuou durante a primeira hora na unidade de terapia intensiva; Após 6 horas na UTI, todos os três grupos de pacientes tratados com manitol demonstraram igualmente uma tendência para um aumento da diurese sobre o grupo de controle, que tornou-se um aumento significativo por 12 horas na UTI.
Ip-Yam PC et al., 1994 (33)	Ensaio Clínico Randomizado	23 pacientes	Não foram encontradas diferenças significativas na CCR, FENA, microalbuminúria ou NAG em qualquer momento, porém observou-se alterações significativas globais em variáveis medidas ao longo do tempo em comparação com a linha de base (Aumento de FENA, microalbuminúria e NAG). O uso de CEC normotérmica ou hipotérmica, assim como o uso de manitol com fins profiláticos não produziu alterações significativas nessas variáveis.

β2-M: β2-Microglobulina; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; CCR: Clearance de creatinina; FENA: Fração excretada de sódio; NAG: N-acetil-glucosamina.

Apenas Símonardóttir et al. (2006) utilizou variáveis significativamente distintas dos demais, procedendo análise da pressão no compartimento muscular tibial anterior como marcador clínico da alteração da pressão coloidosmótica relacionada à utilização de suporte circulatório extracorpóreo.

Dentre os trabalhos analisados, apenas Smith MN et al. (2008) analisou o impacto da intervenção em pacientes com algum grau de disfunção renal pré-estabelecida, buscando analisar parâmetros de função e lesão renal neste grupo. No Quadro II, encontram-se dispostas informações acerca de variáveis estudadas nos trabalhos analisados nesta revisão, assim como o tempo de seguimento de pacientes para cada trabalho.

A partir do estudo das variáveis relativas à monitorização de função renal, procedeu-se a avaliação dos resultados por categoria, nos tempos operatórios avaliados, analisando cada variável individualmente e seus possíveis impactos na morbimortalidade, quando possível.

Quadro II – Relação de variáveis analisadas e do tempo de seguimento dos estudos avaliados.

Artigo	Variáveis analisadas			Tempo de seguimento
	Plasma	Urina	Outras	
Smith MN et al., 2008 (28)	Creatinina; uréia	Débito urinário	Infusão de volume.	4 dias
Yallop KG et al., 2008 (29)	Creatinina; uréia	Creatinina; razão albumina/creatinina; razão RBP ⁽¹⁾ /creatinina.	-	4 dias
Símonardóttir L et al., 2006 (30)	Pressão coloidosmótica	Débito urinário	Infusão de volume; Pressão no compartimento muscular tibial anterior; Pressão intraocular.	1 dia
Carcoana OV et al., 2003 (31)	β 2M ⁽²⁾ , creatinina	β 2M; creatinina; Débito urinário	-	1 dia
Fisher AR et al., 1998 (32)	Creatinina	Débito urinário, creatinina	-	12 horas
Ip-Yam PC et al., 1994 (33)	Creatinina	Débito urinário; creatinina; FENA, NAG, albumina	-	6 dias

(1) Proteína de ligação ao retinol; (2) β 2-Microglobulina

V.1. Balanço de fluidos

Dentre os artigos selecionados para esta revisão, apenas dois - Yallop et al. (2008) e Símonardóttir et al. (2006). - utilizaram a análise do balanço de fluidos, quantificando diretamente os valores e comparando entre os grupos estudados. Em ambos trabalhos, estes valores foram obtidos através da análise do balanço hídrico, da relação entre o volume administrado (cristalóides, expansores de volume e produtos sanguíneos) e volume perdido (perda sanguínea e débito urinário).

Símonardóttir et al. (2006) avaliou o balanço de fluidos ao final da CEC e após 24h, enquanto Yallop et al. (2008) analisou amostras durante os três dias que sucederam a intervenção cirúrgica. Nenhum dos estudos em questão observou diferenças estatisticamente significantes nos grupos avaliados, inclusive no grupo sob utilização do manitol.

Smith et al. (2008) avaliou separadamente o débito urinário e a entrada de fluidos no dia da cirurgia e nos três dias seguintes, realizando análise comparativa destas variáveis de maneira individual, concluindo não haver diferença entre os grupos estudados.

V.2. Débito urinário

Todos os trabalhos incluídos nessa revisão utilizaram a avaliação do débito urinário como parte da análise de efetividade da inclusão de manitol como componente do circuito de circulação extracorpórea. Porém, esta análise foi observada hora sendo o débito urinário a variável em estudo, hora como componente da variável “balanço de fluidos”.

Yallop et al. (2008) procedeu a análise do débito urinário tanto na composição dos valores para a variável “balanço de fluidos”, conforme anteriormente citado, como de forma individual. Em semelhança ao encontrado para aquela variável, este não encontrou diferenças significativas nos valores dispostos para o débito urinário.

Smith et al. (2008), estudando pacientes adultos com disfunção renal previamente estabelecida, não encontrou diferenças estatisticamente significantes nos valores de débito urinário entre os grupos estudados.

Carcoana et al. (2003), analisando os efeitos da infusão de manitol, dopamina e dopamina associada ao manitol, no perfusato da CEC, observou um perfil de apresentação dos valores de fluxo urinário diferente do encontrado por Yallop et al. (2008) e Smith et al. (2008). Neste trabalho, observou-se aumento significativo do

débito urinário em todos os grupos estudados, já na primeira hora pós-CEC. Importante ressaltar que nos grupos de intervenção com dopamina e dopamina associada ao manitol, este aumento deu-se de forma mais rápida ($p = 0,008$). Tendo-se transcorrido 24h da intervenção cirúrgica, apenas o grupo que utilizou dopamina durante o suporte circulatório apresentou valores maiores do que os presentes na linha de base.

Fisher et al. (1998), num trabalho realizado com 76 pacientes, separados em 3 grupos de intervenção contendo adição de 10g, 20g ou 30g de manitol ao perfusato da CEC, submetidos a cirurgia cardíaca eletiva, encontram melhora de diurese em seu trabalho. Neste estudo, foi observado uma melhora dependente da dose nos pacientes que usaram manitol, quando comparados ao grupo controle, gerando maior tempo de efeito sobre a diurese quanto maior a dose utilizada. Outro achado importante se relaciona ao fato de que, depois de 6 horas na UTI, todos os três grupos de pacientes tratados com manitol demonstraram igualmente uma tendência para um aumento da diurese sobre o grupo de controle, tornando-se um aumento significativo quando computada as primeiras 12 horas na UTI ($p = 0,001$).

No trabalho realizado Ip-Yam et al. (1994), a utilização do manitol não mostrou incremento sob o padrão de diurese normal, em nenhum dos intervalos medidos. Neste trabalho, observou-se aumento de diurese no intra-operatório para o grupo que foi submetido a cirurgia como moderada hipotermia (28°C), porém sem adição de manitol ao fluido de CEC. Em contraste, não houve diferenças significativas no pós-operatório quanto à produção de urina nas primeiras 6 h.

V.3. Creatinina

Carcoana et al. (2003) avaliou como desfecho secundário em seu trabalho, o clearance de creatinina nos períodos de 1, 6 e 24h após intervenção cirúrgica com suporte circulatório extracorpóreo, assim como os níveis de creatinina sérica no pós-operatório. Para todos os resultados observados nos tempos pós-operatórios, procedeu-se a comparação com os obtidos na formulação da linha de base do estudo. Não houve diferenças na depuração da creatinina entre os grupo que recebeu manitol (1g/kg) na composição do “priming” e os demais (Placebo, dopamina $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ou associação de manitol e dopamina). Curiosamente, o nível de creatinina sérica no pós-operatório foi significativamente maior do que o nível pré-operatório em todos os quatro grupos

avaliados, porém não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os valores de creatinina sérica pós-operatória entre os grupos.

A avaliação laboratorial da creatinina, seja como creatinina sérica ou na composição do clearance de creatinina, foi utilizada em 3 dos trabalhos incluídos nesta revisão. Smith et al.(2008), Yallop et al. (2008) e Carcoana et al. (2003) não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos que utilizaram manitol e os grupos controle.

De forma diferente à observada nos outros trabalhos apresentados nesta revisão, Smith et al.(2008) avaliaram a resposta renal ao uso de manitol em pacientes com disfunção renal pre-estabelecida, definida pelo valor de creatinina plasmática entre 130 e 250 $\mu\text{mol.l}^{-1}$. Não foram encontradas diferenças quanto aos valores de creatinina sérica entre os grupos estudados.

Yallop et al. (2008) realizaram análise de creatinina plasmática e urinária antes da intervenção cirúrgica e nos cinco dias que sucederam a mesma, não encontrando diferenças significativas entre o grupo de intervenção e o grupo controle em nenhum dos intervalos de coleta.

Ip-Yam et al. (1994), a partir da análise de creatinina sérica e posterior cálculo do clearance em todos os tempos operatórios, encontraram redução do clearance de creatinina no período referente às seis primeiras horas de internação em unidade de terapia intensiva, já no pós operatório, no grupo que recebeu o mantitol.

V.4. Marcadores urinários de lesão renal

Yallop et al. (2008) utilizaram a dosagem da albumina e da proteína de ligação ao retinol (RBP) tanto na composição da linha de base obtida no pré-operatório, quanto nos tempos pós-cirúrgicos. Estes foram indexados à estimativa de creatinina obtidas na mesma amostra como uma alternativa amplamente aceita para expressar as taxas de excreção com base em coletas de urina de 24 h (14). Avaliando os resultados para o índice de microalbuminúria e RBP, observaram o aumento destes em todos os pacientes após a cirurgia, independentemente do grupo alocado. Não obstante tenha se observado o retorno dos valores de albuminúria aos valores pré-operatórios, no terceiro dia após a cirurgia, os valores de RBP encontrados na urina não retornaram aos dispostos na linha de base. Nos pacientes pertencentes ao grupo que utilizou manitol, o aumento nos

índices de microalbumina excretada foi menor, quando comparado aos outros grupos, porém sem diferença estatisticamente significativa.

Ip-Yam et al. (1994), de forma semelhante a Yallop et al. (2008), constataram aumento da excreção urinária de proteínas marcadoras de lesão renal (albuminúria ou N-acetyl- β -D-glucosaminidase urinária) em todos os grupos, porém os números obtidos não apresentaram redução, mesmo no último dia da intervenção, para nenhuma das variáveis. A presença de biomarcadores de lesão renal na urina, neste estudo, não se mostrou significativamente diferente entre os grupos de intervenção ou controle, o que novamente leva a questionar o papel protetor do manitol como componente do perfusato da CEC.

VI. DISCUSSÃO

Mesmo diante da importante redução dos índices de mortalidade pós-operatória experimentada nas últimas décadas, sabe-se que a parcela de indivíduos que desenvolve LRA, associada ao pós-operatório de cirurgia cardíaca, sofreu pouca redução. Não se pode negar que o padrão demográfico observado nos últimos anos, quase sempre associado à presença de doenças crônicas, amplifica o aparecimento de complicações, colaborando com maior número de óbitos atribuídos à lesão renal aguda durante o internamento.

A utilização da CEC, por si só, já impõe um padrão de dano renal amplamente variado, mesmo em indivíduos previamente saudáveis(34). Fatores como tempo de permanência em CEC, manejo da coagulação, resposta inflamatória associada à CEC e pressão de perfusão do sistema são variáveis com forte impacto sobre o sucesso da intervenção (34). Sabe-se que durante a vigência do suporte circulatório ocorre a redução da perfusão renal, em especial na medula renal, levando a alterações funcionais induzidas por isquemia. Desta forma, desde a introdução da solução de perfusão cristalóide no preenchimento do sistema da CEC, buscando a redução dos danos provocados pelo perfusato de sangue homólogo, a tentativa de se reduzir a ocorrência de dano renal com adição de fármacos ao perfusato vem sendo testada. Sendo assim, a fusão entre o racional teórico da ação de manitol e a fisiopatologia associada ao dano renal provocado pela CEC, nasce a técnica de introdução deste na composição do perfusato da circulação extracorpórea.

Foi observado que em todos os trabalhos selecionados neste estudo manteve-se a expectativa por parte dos autores acerca do aumento do débito urinário, para os grupos de intervenção com manitol. Entretanto, o aumento da diurese foi desfecho encontrado, como resposta à intervenção, em apenas dois dos trabalhos analisados.

Carcoana et al. (2003) e Fisher et al. (1998), em suas conclusões, atribuíram acréscimo de diurese nos indivíduos tratados com manitol. No trabalho de Carcoana et al. (2003) encontrou-se maior expressão de diurese nos momentos imediatamente posteriores à intervenção cirúrgica em todos os grupos testados. Porém, neste estudo, a manutenção do potencial diurético nas 24 horas que sucederam a intervenção não foi observada no grupo que utilizou unicamente manitol como terapia. Sendo assim, não se pode atribuir valor efetivo sobre a diurese neste caso, apenas levando em consideração a medição relativa às primeiras horas pós-intervenção. Já Fisher et al. (1998) buscou

relacionar o incremento na diurese com doses crescentes de fármaco, concluindo existir um efeito dose dependente do mesmo. Porém, de forma semelhante a Carcoana et al. (2003), a medição do débito urinário ficou restrita às primeiras 12 horas após a intervenção cirúrgica. Smith et al. (2008) e Yallop et al. (2008), procedendo avaliação seriada do fluxo urinários por 4 dias, não encontraram alterações significativas no grupo de intervenção.

Outro ponto de importância relevante para análise nos estudos selecionados trata-se da utilização da dosagem de creatinina sérica e o cálculo do clearance de creatinina. Sem dúvida, o clearance de creatinina continua sendo um dos métodos de análise de função renal mais amplamente utilizado em nosso meio nos dias atuais, dado o baixo custo e disposição no sistema público de saúde. Os achados relativos a esta variável de monitoramento nos estudos analisados, não mostram diferenças significantes entre os grupos de intervenção e os grupos controle. Mesmo no estudo de Smith et al. (2008), que avaliou a resposta ao manitol em pacientes com disfunção renal pré-operatória, tanto os valores de creatinina sérica quanto o clearance de creatinina não mostram alteração significativa quando comparados ao grupo controle. Sabidamente, a avaliação da função renal mediante análise dos valores de creatinina possui limitações que devem ser levadas em conta na hora de concluir acerca do efeito da intervenção. A creatinina é reconhecida como um teste específico, porém tardio, pouco sensível e impreciso, sofrendo alterações apenas quando já existe redução de cerca de 50% da função renal (35).

Dentre os trabalhos avaliados, apenas Yallop et al. (2008), Carcoana et al. (2003) e Ip-Yam et al. (1994), utilizaram a avaliação de marcadores bioquímicos de lesão renal em seus estudos. A análise da microalbuminúria e da perda urinária da proteína de ligação ao retinol (RBP) foi avaliada por Yallop et al. (2008) até o terceiro dia do pós-operatório. Neste estudo, foi observado um grande aumento na excreção urinária destes em todos os pacientes, independentemente do grupo alocado. Porém, um fato que promove certa interferência sobre a validade das conclusões acerca da expressão de marcadores de lesão renal neste trabalho, consiste no emprego sistemático de diclofenaco 100mg, pré-intubação, em praticamente todos os pacientes, segundo o autor. Mesmo se tratando de um protocolo da instituição na qual a pesquisa se deu, e de uma droga com potencial nefrotóxico conhecido, a inclusão desta variável sobre a análise dos resultados não foi realizada neste estudo, o que nos leva a questionar a validade de suas conclusões.

Com exceção do estudo conduzido por Yallop et al. (2008), os trabalhos que analisaram como desfecho a presença de marcadores urinários de lesão renal não mostraram benefícios com significância estatística atribuídos ao uso profilático do manitol como componente da solução de perfusão da CEC. Mesmo no trabalho de Ip-Yam et al. (1994), após seguimento dos indivíduos por 6 dias, com dosagens seriadas de biomarcadores de lesão renal, não foi encontrado um perfil de resposta que associasse o uso de manitol à melhores resultados laboratoriais.

VII. CONCLUSÃO

A utilização do manitol como parte da solução de perfusão utilizada para o preenchimento do sistema de circulação extracorpórea não se mostrou indicada, diante da análise dos artigos utilizados nesta revisão. Mediante os achados obtidos nos ensaios clínicos randomizados estudados nesta revisão, a introdução deste fármaco no protocolo cirúrgico não trouxe benefícios adicionais para os indivíduos submetidos à cirurgia cardíaca eletiva. Desta forma, mais estudos clínicos são necessários para uma melhor compreensão acerca da ação do manitol no paciente cirúrgico e do seu real papel sobre os mecanismos de lesão renal já descritos.

VIII. SUMMARY

USE OF MANITOL AS A COMPONENT OF CARDIOPULMONARY BYPASS IN CARDIOVASCULAR SURGERY- SYSTEMATIC REVIEW. Introduction:

The way that perfusion solution through extracorporeal circulation influences cardiovascular surgery outcomes remain a challenge to surgeons and physicians.

Understanding renal function monitoring mechanisms during post-surgery period in intensive care unit is essential to solve some usual complications. **Objectives:** We aimed

to carry out a systematic review to better understand the use of mannitol as perfusate component of extracorporeal cardiopulmonary circulaion in renal function and

understand the impact on biological functioning after surgery. **Method:** This is a systematic review that studies literature available in electronic form (PubMed, Lilacs,

and Scielo) using the PRISMA scale for publications that address the selected descriptors – no restrictions were made on study designs or year of publication. **Results:**

Respect to mannitol beneffits, the studies analized did not find statistical difference for almost all variables to support the use of extracorporeal circulatory containing mannitol,

in any of the evaluated surgical times. **Discussion:** Mannitol does not add any benefit for standard crystalloid solution used in the perfusate solution. Perhaps this is due to

multiplicity of kidney injury mechanisms associated with surgery. There are no specific variables to clinical monitoring of the renal function/lesion. Because of that, we cannot

better understand the mechanisms related with kidney damage. **Conclusion:** More studies to understand the mechanisms related to circulatory dynamics during surgery, as

well as the expansion of the renal monitoring possibilities could help to clarify doubts that still exist on this area.

Key Words: 1. Manitol 2. Osmotic Diuretics 3. Cardiopulmonary Bypass 4. Thoracic Surgery 5. Renal Failure

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza MHL. Introdução à circulação extracorpórea. In: Mattos M, editor. Fundamentos da Circulação Extracorpórea. 1. 2nd. ed. Rio de Janeiro: Central Editorial Alfa Rio; 2006. p. 33-50.
2. Gibbon JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954;37(3):171-85; passim.
3. DeBakey ME. John Gibbon and the heart-lung machine: a personal encounter and his import for cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(6):S2188-94.
4. Christensen MC, Krapf S, Kempel A, von Heymann C. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(3):687-93.
5. Anderson RE, Brismar K, Barr G, Ivert T. Effects of cardiopulmonary bypass on glucose homeostasis after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(3):425-30.
6. Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion*. 2002;17(6):401-6.
7. Gadboys HL, Slonim R, Litwak RS. Homologous blood syndrome: I. Preliminary observations on its relationship to clinical cardiopulmonary bypass. *Ann Surg*. 1962;156:793-804.
8. Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, Bellinger DC, Visconti KJ, du Plessis AJ, et al. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;126(6):1765-74.
9. Roe BB, Swenson EE, Hepps SA, Bruns DL. Total Body Perfusion in Cardiac Operations; Use of Perfusate of Balanced Electrolytes and Low Molecular Weight Dextran. *Archives of surgery*. 1964;88:128-34.
10. Taylor KM. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Management*. 9th. ed: William & Wilkins; 1986. 665 p.
11. Poullis M. Mannitol and cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;47(1):58-62.

12. Porter GA, Starr A, Kimsey J, Lenertz H. Mannitol hemodilution-perfusion: the kinetics of mannitol distribution and excretion during cardiopulmonary bypass. *J Surg Res.* 1967;7(10):447-56.
13. Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Karlsson T, Karlson B, Haglid M, Sjoland H. Predictors of death and other cardiac events within 2 years after coronary artery bypass grafting. *Cardiology.* 1998;90(2):110-4.
14. Goldberg M. Studies of the acute renal effects of hemolyzed red blood cells in dogs including estimations of renal blood flow with krypton. *J Clin Invest.* 1962;41:2112-22.
15. Lema G, Meneses G, Urzua J, Jalil R, Canessa R, Moran S, et al. Effects of extracorporeal circulation on renal function in coronary surgical patients. *Anesth Analg.* 1995;81(3):446-51.
16. Mangos GJ, Brown MA, Chan WY, Horton D, Trew P, Whitworth JA. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust N Z J Med.* 1995;25(4):284-9.
17. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation.* 1997;95(4):878-84.
18. 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.
19. Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck CH, Jr., Fischer JE. Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;71(3):323-33.
20. 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.
21. Taniguchi FP, Souza ARd, Martins AS. Tempo de circulação extracorpórea como fator risco para insuficiência renal aguda. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.* 2007;22:201-5.

22. Kochi AC, Martins AS, Balbi AL, Moraes ESMA, Lima MC, Martins LC, et al. Preoperative risk factors for the development of acute renal failure in cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2007;22(1):33-40.
23. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem.* 1986;23 (Pt 1):1-25.
24. Antonucci E, Lippi G, Ticinesi A, Pigna F, Guida L, Morelli I, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury (AKI). *Acta Biomed.* 2014;85(3):289-94.
25. Ronco C. Biomarkers for acute kidney injury: is NGAL ready for clinical use? *Crit Care.* 2014;18(6):680.
26. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2154-65.
27. 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.
28. 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.
29. Yallop KG, Sheppard SV, Smith DC. The effect of mannitol on renal function following cardio-pulmonary bypass in patients with normal pre-operative creatinine. *Anaesthesia.* 2008;63(6):576-82.
30. Simonardottir L, Torfason B, Stefansson E, Magnusson J. Changes in muscle compartment pressure after cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2006;21(3):157-63.
31. Carcoana OV, Mathew JP, Davis E, Byrne DW, Hayslett JP, Hines RL, et al. Mannitol and dopamine in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized clinical trial. *Anesthesia and analgesia.* 2003;97(5):1222-9.
32. 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.
33. Ip-Yam PC, Murphy S, Baines M, Fox MA, Desmond MJ, Innes PA. Renal function and proteinuria after cardiopulmonary bypass: the effects of temperature and mannitol. *Anesthesia and analgesia.* 1994;78(5):842-7.

34. Bahar T, Kaplan M, Muruvvet Y, Nehir SU, Tolga C, Adlan O, et al. Cardiovascular Surgery with Cardiopulmonary Bypass in Patients with Preoperative Non-dialysis Dependent Renal Insufficiency. *Heart Surg Forum*. 2015;18(2):E067-73.
35. Magro MCdS, Vattimo MdFF. Avaliação da função renal: creatinina e outros biomarcadores. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2007;19:182-5.