

*Artigo*

# Agentes Anestésicos Gerais e Função Renal após Nefrectomia

**Ho Jin Lee<sup>1</sup>, Jinyoung Bae<sup>1</sup>, Yongsuk Kwon<sup>1</sup>, Hwan Suk Jang<sup>1</sup>, Seokha Yoo<sup>1</sup> , Chang Wook Jeong<sup>2</sup>, Jin Tae Kim<sup>1</sup> e Won Ho Kim<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Anestesiologia e Medicina da Dor, Hospital Universitário Nacional de Seul, Faculdade de Medicina da Universidade Nacional de Seul, Seul 03080, Coreia; zenerdiode03@gmail.com (H.J.L.); baejy88@gmail.com (JB); ulsan-no8@hanmail.net (YK); luminsishs@snu.ac.kr (HSJ); muroki22@gmail.com (SY); jintae73@gmail.com (JT.K.)

<sup>2</sup> Departamento de Urologia, Hospital Universitário Nacional de Seul, Faculdade de Medicina da Universidade Nacional de Seul, Seul 03080, Coreia; drboss@korea.com

\* Correspondência: wonhokim@snu.ac.kr ; Tel.: +82-2-2072-2462; Fax: +82-2-747-5639

Recebido: 18 de agosto de 2019; Aceito: 23 de setembro de 2019; Publicado: 24 de setembro de 2019

---

**Abstrato:** A associação entre a escolha dos agentes anestésicos gerais e o risco de lesão renal aguda (LRA) e disfunção renal a longo prazo após nefrectomia ainda não foi avaliada. Revisamos 1.087 casos de nefrectomia parcial ou radical. A incidência de LRA pós-operatória, doença renal crônica (DRC) de início recente e upstaging da DRC foram comparadas entre os grupos de agentes anestésicos gerais (propofol, sevoflurano e desflurano). Quatro diferentes análises de escore de propensão foram realizadas para minimizar confusão para cada par de comparação (propofol vs. sevoflurano; propofol vs. desflurano; sevoflurano vs. desflurano; propofol vs. agentes voláteis). Os resultados do estudo foram comparados antes e depois da correspondência. A análise da curva de sobrevida de Kaplan-Meier foi realizada para comparar a sobrevida renal determinada pelo desenvolvimento de DRC de início recente entre grupos até 36 meses após a nefrectomia. O propofol foi associado a uma menor incidência de LRA (propofol 23,2% vs. sevoflurano 39,5%,  $p = 0,004$ ; versus propofol 21,0% versus desflurano 34,3%,  $p=0,031$ ), uma menor incidência de upstaging da DRC (propofol 27,2% vs. sevoflurano 58,4%,  $p<0,001$ ; propofol 32,4% vs. desflurano 48,6%,  $p=0,017$ ) e melhor sobrevida renal em três anos após nefrectomia em comparação ao grupo sevoflurano ou desflurano (teste Log-rank propofol vs. sevoflurano  $p<0,001$ ; vs. desflurano  $p=0,015$ ) após a correspondência. O propofol também foi associado a uma menor incidência de DRC de início recente após nefrectomia em comparação ao sevoflurano após correspondência ( $p<0,001$ ). Não houve diferenças significativas entre sevoflurano e desflurano. No entanto, a análise de subgrupo de nefrectomia parcial mostrou diferença significativa apenas no upstaging da DRC. Concluindo, o propofol, comparado aos agentes voláteis, poderia ser um melhor agente anestésico geral para nefrectomia para atenuar a disfunção renal pós-operatória. No entanto, as limitações do desenho do estudo retrospectivo e os resultados inconsistentes da análise de subgrupos impedem conclusões firmes.

**Palavras-chave:** nefrectomia; lesão renal aguda; doença renal crônica; sevoflurano; desflurano; propofol

## 1. Introdução

O câncer renal, mais de 90% do qual é carcinoma de células renais (CCR), é comum em homens e mulheres.<sup>[1]</sup> Embora a nefrectomia parcial ou radical seja o tratamento padrão para o CCR localizado [2], a lesão renal aguda (LRA) pós-operatória continua sendo uma complicação comum com risco de evolução para doença renal crônica (DRC) [3,4] e a disfunção de órgãos distantes [5]. LRA pós-operatória e DRC após nefrectomia resultam em prolongamento do tempo de internação hospitalar e aumento do custo médico

e mortalidade [4,6,7]. Como a disfunção renal pós-operatória aguda está associada a outras morbidades tardias, seria importante identificar e corrigir fatores de risco potencialmente reversíveis de LRA [8].

Estudos anteriores investigaram preditores perioperatórios de LRA e DRC após nefrectomia [9–12]. No entanto, até onde sabemos, os fatores de risco relatados anteriormente geralmente não eram modificáveis, exceto o tempo de isquemia durante o pinçamento arterial renal, a isquemia fria durante a nefrectomia parcial e a hipotensão intraoperatória [9,13–15]. Ainda são necessárias intervenções eficazes para diminuir o risco de declínio funcional renal após nefrectomia [16]. Como outro fator de risco modificável, a escolha dos anestésicos gerais seria importante. Os agentes anestésicos gerais podem afetar a função renal pós-operatória pelos seguintes mecanismos. O propofol, um agente anestésico intravenoso amplamente utilizado, pode prevenir a lesão de isquemia/reperfusão renal pelo efeito antioxidante e pela progressão da fibrose renal ao regular negativamente a expressão indutível da óxido nítrico sintase [17,18]. Embora houvesse preocupações quanto à nefrotoxicidade associada ao composto A, muitos estudos anteriores demonstraram a segurança do sevoflurano [19]. Por outro lado, o sevoflurano teve um efeito protetor na lesão renal aguda devido ao seu efeito anti-inflamatório num estudo anterior em animais [20]. Portanto, propofol ou sevoflurano podem estar associados a melhor função renal pós-operatória em comparação com outros anestésicos gerais após nefrectomia. No entanto, não houve relatos anteriores sobre o efeito dos agentes anestésicos gerais na função renal pós-operatória e não se sabe se a escolha dos agentes anestésicos gerais influencia o risco de LRA ou a função renal a longo prazo após nefrectomia parcial ou radical.

Portanto, tentamos investigar a associação entre a escolha de agentes anestésicos gerais e o risco de LRA e função renal em longo prazo após nefrectomia [21]. Nossa hipótese é que as incidências de LRA e DRC de início recente após anestesia geral com propofol podem ser menores do que as incidências com sevoflurano ou desflurano. Para tanto, conduzimos um estudo de coorte retrospectivo para investigar a potencial associação entre diferentes agentes anestésicos e as incidências de LRA e DRC de início recente após nefrectomia parcial ou radical.

## 2. Materiais e métodos

### 2.1. Design de estudo

Este estudo observacional retrospectivo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional (IRB) do Hospital Universitário Nacional de Seul (1905-089-1034). A exigência de consentimento informado por escrito foi dispensada pelo IRB devido ao desenho retrospectivo deste estudo. Os estudos foram conduzidos de acordo com as diretrizes e regulamentos aprovados.

### 2.2. Coleção de dados

Após aprovação do IRB, revisamos os prontuários eletrônicos de 1.087 pacientes adultos submetidos a nefrectomia radical ou parcial devido a uma massa renal em nosso hospital entre 2010 e 2014. Foram coletadas variáveis demográficas ou perioperatórias conhecidas por estarem associadas a LRA ou DRC após nefrectomia. (Mesa 1) [9,10,12]. A coorte foi dividida em três grupos de acordo com os agentes anestésicos comumente utilizados para manutenção da anestesia geral; propofol, sevoflurano e desflurano. Os pacientes que receberam outros agentes além destes ( $n=0$ ) ou cujo agente principal foi trocado durante a cirurgia ( $n=0$ ) ou cuja função renal após a cirurgia não foi acompanhada pelo menos duas vezes após a cirurgia com três meses de intervalo foram excluídos de nossa análise ( $n=0$ ).

**Tabela 1.** Características do paciente e parâmetros perioperatórios

Características	Propofol (n=130)	Sevoflurano (n=644)	Desflurano (n=313)	p-Valor
<b>Dados demográficos</b>				
Anos de idade	55 (47–62)	57 (48–67)	58 (49–66)	0,12
Fêmea, n	34 (26,2)	199 (30,9)	87 (27,8)	0,42
Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>	24,5 (22,4–26,6)	24,5 (22,6–26,6)	24,5 (22,5–26,6)	0,98
Fumante atual, n	22 (16,9)	85 (13,2)	59 (18,8)	0,06
<b>Situação médica de base</b>				
ASA 1/2/3/4	69 (53,1)/55 (42,3)/6 (4,6)/0	317 (49,2)/280 (43,5)/47 (7,3)/0	119 (38,0)/181 (57,8)/12 (3,8)/1 (0,3)	<0,001
Hipertensão, n	46 (35,4)	292 (45,3)	131 (41,9)	0,10
diabetes mellitus, n	16 (12,3)	99 (15,4)	53 (16,9)	0,47
Acidente vascular cerebral, n	4 (3,1)	17 (2,6)	4 (1,3)	0,34
Doença hepática, n	11 (8,5)	22 (3,4)	13 (4,2)	0,03
Doença cardíaca isquêmica, n	2 (1,5)	11 (1,7)	2 (0,6)	0,41
Hiperlipidemia, n	8 (6,2)	59 (9,2)	34 (10,9)	0,29
TFGe pré-operatória (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	82 (73–89)	81 (69–92)	77 (68–90)	0,068
Estágio pré-operatório da DRC				0,09
1 (TFGe≥90 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	29 (22,3)	193 (30,0)	79 (25,2)	0,179
2 (60–89 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) 3a	91 (71,0)	365 (56,7)	185 (59,1)	
(45–59 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) 3b (30–44 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) 4 (15–30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) 5 (< 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) Proteinúria pré-operatória, n	4 (3,1)	47 (7,3)	29 (9,3)	
Hemoglobina pré-operatória, g/dL	14,3 (12,8–15,1)	13,7 (12,5–14,8)	13,8 (12,5–14,9)	0,04
Albumina pré-operatória, g/dL ECOG performance status	4,4 (4,2–4,7)	4,4 (4,1–4,6)	4,4 (4,2–4,6)	0,20
0/1/2/3	121/6/3/0	536/82/23/2	285/25/1/2	0,001
Estágio clínico				
T 1a/1b	103 (79,2)/14 (10,8)	416 (64,6)/126 (19,6)	231 (73,8)/25 (8,0)	0,23
T 2a/2b	7 (5,4)/-	65 (10,1)/15 (2,3)	35 (11,2)/6 (1,9)	
T 3a/3b/3c	3 (2,3)/2 (1,5)/1 (0,8)	12 (1,9)/4 (0,6)/6 (0,9)	4 (1,3)/6 (1,9)/6 (1,9)	
Nº 0/1	129 (99,2)/1 (0,8)	616 (95,7)/28 (4,3)	298 (95,2)/15 (4,8)	0,10
M 0/1	123 (94,6)/7 (5,4)	619 (96,1)/25 (3,9)	303 (96,8)/10 (3,2)	0h30
<b>Operação e anestesia relacionada</b>				
Tipo de cirurgia				0,07
Nefrectomia radical, n	44 (33,8)	286 (44,4)	139 (44,4)	
Nefrectomia parcial, n	86 (66,2)	358 (55,6)	174 (55,6)	
Abordagem cirúrgica				<0,001
Laparoscópica, n	10 (7,7)	130 (20,2)	51 (16,3)	
Laparoscópica assistida manualmente, n	2 (1,5)	22 (3,4)	11 (3,5)	
Assistido por robô, n	62 (47,7)	40 (6,2)	32 (10,2)	
Abrir, n	56 (43,1)	452 (70,2)	219 (70,0)	
Tempo de operação, hora	2,8 (2,3–3,3)	2,2 (1,7–2,8)	2,2 (1,7–2,9)	<0,001
Tempo de isquemia renal, min *	27 (21,5–35,5)	24,6 (20,0–31,0)	22,4 (17,4–27,5)	<0,001
Tipo de isquemia *				0,13
Isquemia fria	1 (1,2)	22 (6,1)	7 (4,0)	
Isquemia quente	85 (98,8)	336 (93,9)	167 (96,0)	
Uso intraoperatório de vasopressores, n	5 (3,8)	10 (1,6)	7 (2,2)	0,55
transfusão de hemácias, n	15 (11,5)	68 (10,6)	40 (12,8)	0,59
Administração de cristaloides, mL/kg	18,8 (12,3–24,9)	18,7 (14,2–25,0)	18,1 (12,5–25,2)	0,17
Administração de colóide, mL/kg	0 (0–5,8)	0 (0–5,0)	0 (0–5,5)	0,78

Os valores são apresentados como mediana (intervalo interquartil) ou número (%). \*Esses valores são apenas para nefrectomia parcial. A doença hepática inclui hepatite ou cirrose hepática. ASA = classificação física da American Society of Anesthesiologist, DRC = doença renal crônica, status de desempenho ECOG = status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group, TFGe = taxa de filtração glomerular estimada, pRBC = concentrado de glóbulos vermelhos.

### 2.3. Anestesia e Técnicas Cirúrgicas

Os protocolos anestésicos do nosso hospital durante o período do estudo foram os seguintes. No grupo propofol, a anestesia geral foi induzida e mantida com infusão alvo-controlada de propofol utilizando bomba de infusão (Orchestra®; Frasco Fresenius, Brezins, França). Nos grupos de agentes voláteis, a anestesia foi induzida com propofol 1–2 mg/kg e mantida com sevoflurano (2–4 vol%) ou desflurano (5–7 vol%). Em todos os grupos, o remifentanil foi infundido continuamente durante toda a cirurgia para anestesia balanceada, ajustada para manter a pressão arterial dentro de 20% da pressão basal da enfermaria. Se a pressão arterial fosse inferior a 20% da linha de base, apesar da administração adequada de líquidos e débito urinário, era infundido vasopressor, incluindo fenilefrina ou norepinefrina. A escolha dos agentes anestésicos para manutenção anestésica foi feita a critério do anestesiologista. A decisão foi tomada de acordo com a preferência do anestesiologista responsável, independentemente da comorbidade do paciente ou do estado clínico inicial. As nefrectomias foram realizadas por técnicas abertas, laparoscópicas ou assistidas por robô. As decisões quanto ao tipo de abordagem cirúrgica foram tomadas com base nas características do tumor. Para nefrectomia parcial, a ressecção cirúrgica foi realizada após pinçamento da artéria ou artérias renais principais. A veia renal foi pinçada seletivamente. Lama de gelo salina foi usada para isquemia fria. O manitol foi administrado no intraoperatório 30 minutos antes do pinçamento vascular renal.

### 2.4. Variáveis de Resultado

O desfecho primário do nosso estudo foi a incidência de LRA após nefrectomia. A LRA pós-operatória foi diagnosticada pelos critérios Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), que foi determinado pela alteração máxima do nível de creatinina sérica durante os primeiros sete dias de pós-operatório (Estágio 1: 1,5–1,9; estágio 2: 2–2,9; estágio 3: aumento de mais de 3 vezes em relação à linha de base) [22,23]. O nível de creatinina sérica pré-operatória mais recente foi definido como valor basal.

Os desfechos secundários incluíram a incidência de DRC de início recente em estágio 3a ou alto (TFGe <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), o agravamento da DRC após nefrectomia, a incidência de complicações pós-operatórias e o tempo de internação hospitalar. A DRC pós-operatória de início recente foi diagnosticada pelos critérios de creatinina dos critérios KDIGO, que foi determinada quando a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) diminuiu abaixo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por três meses ou mais [24]. Calculamos a TFGe a partir do nível de creatinina sérica usando a equação do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [25]. A TFGe pré-operatória mais recente foi definida como o valor basal. O upstaging da DRC foi determinado quando o acompanhamento do estágio da DRC foi superior ao valor basal até 3 anos após a nefrectomia.

### 2.5. Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS versão 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA) e o MedCalc Statistical Software versão 18.6 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica). Ap-valor inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para determinar a normalidade das variáveis contínuas. Os dados contínuos são descritos como média (DP) ou mediana (percentis 25 e 75) e foram comparados pelo método independente *t*-teste ou Mann-Whitney *v*-teste ou análise de variância unidirecional (ANOVA). Nas comparações pareadas entre dois grupos anestésicos, foi utilizada a correção de Bonferroni dividindo o valor crítico *p*-valor pelo número de comparações para minimizar a chance de um erro do tipo 1. *p*-valor < 0,017 foi considerado estatisticamente significativo. Os dados categóricos são descritos em número (%) e comparados pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Os dados faltantes foram inferiores a 5% do total de registros. Usamos imputação simples com mediana e moda. Os valores faltantes das variáveis contínuas foram substituídos pelos valores medianos específicos de idade e sexo, e os dados de incidência foram atribuídos aos modos específicos de idade e sexo mais frequentes. A seguir estão as principais análises do nosso estudo para avaliar a associação entre os agentes anestésicos gerais e os resultados clínicos.

Primeiramente, para reduzir a influência das variáveis de confusão, foram realizadas quatro diferentes análises de pareamento por escore de propensão para ajustar as diferenças intergrupos; Propofol vs. Sevoflurano, Propofol vs. Desflurano, Sevoflurano vs. Desflurano e Propofol vs. agentes voláteis. As seguintes variáveis foram utilizadas como contribuintes para o escore de propensão: sexo, idade, índice de massa corporal, tabagismo atual, história de hipertensão, diabetes mellitus, doença cerebrovascular, hepatite crônica ou cirrose, doença cardíaca isquêmica, dislipidemia, hemoglobina pré-operatória, albumina sérica, TFG, estágio TNM do carcinoma de células renais, ano da cirurgia, cirurgia aberta (vs. cirurgia laparoscópica), nefrectomia radical (vs. nefrectomia parcial), tempo de operação, número de unidades de transfusão de concentrado de hemácias, administração de cristaloïdes e coloides e necessidade de infusão vasopressora. Todos os pacientes foram pareados em uma proporção de 1:1 usando o método do vizinho mais próximo com uma largura de calibre de 0,2 do desvio padrão agrupado do logit do escore de propensão. Para avaliar o equilíbrio dos pacientes pareados, a diferença média padronizada para cada colaborador foi comparada antes e depois do pareamento. Em cada coorte de propensão correspondente, comparamos diretamente as incidências de LRA pós-operatória e outros desfechos secundários.

Em segundo lugar, para avaliar o efeito dos agentes anestésicos gerais na função renal a longo prazo, foram realizadas análises da curva de sobrevida de Kaplan-Meier. A sobrevida renal foi determinada pelo desenvolvimento de DRC de início recente em estágio 3a ou superior e a sobrevida foi comparada entre diferentes grupos de agentes anestésicos antes e depois da correspondência. Os pacientes foram acompanhados por até 36 meses e o teste log-rank foi utilizado para comparação intergrupos.

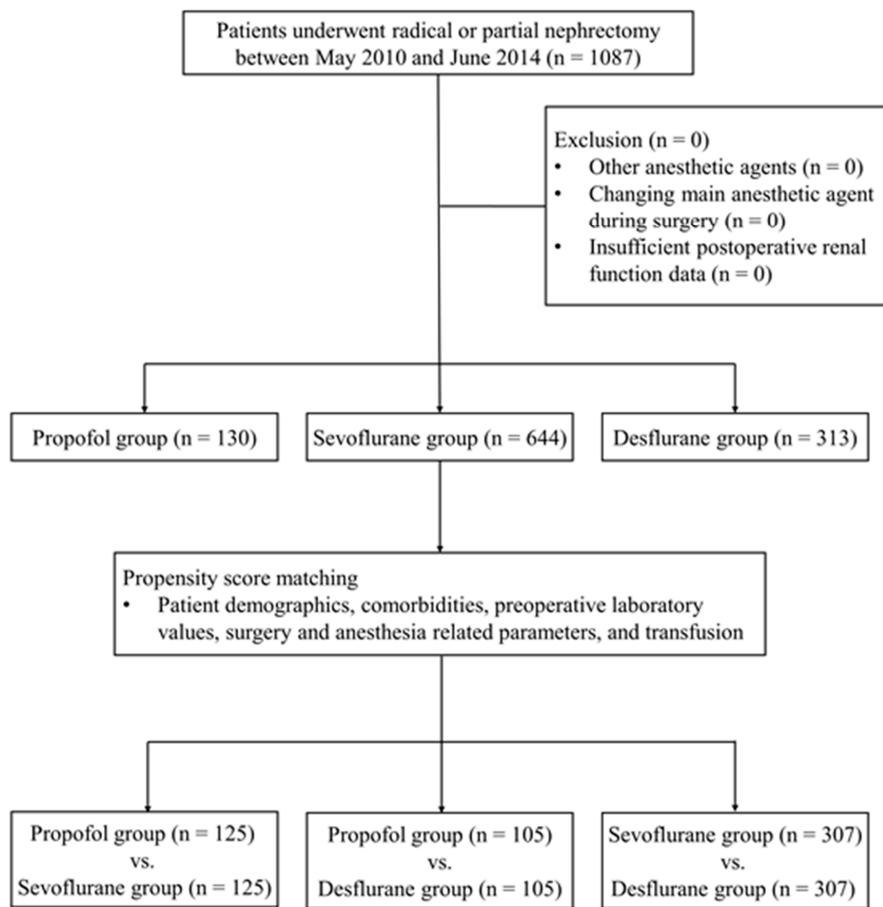
Terceiro, realizamos uma análise de subgrupo para os pacientes submetidos à nefrectomia parcial. Comparamos nossos resultados primários e secundários entre os grupos de propofol e agentes voláteis.

Embora o cálculo da potência não tenha sido realizado antes da análise, a potência disponível foi calculada com o número de pacientes utilizados em nossa análise. Com 130 e 644 pacientes usados para comparar a incidência de LRA entre o grupo propofol e sevoflurano e as incidências de LRA dos dois grupos observadas em nosso estudo, houve cerca de 84,7% de poder para detectar a diferença observada na LRA. No entanto, o poder diminuiu para 76,0% na coorte correspondente entre propofol e sevoflurano.

### 3. Resultados

Entre 1.087 pacientes incluídos em nossa análise, 130 pacientes (12,0%) receberam propofol e 957 pacientes (88,0%: Sevoflurano 59,2%, Desflurano 28,8%) receberam agente volátil para manter a anestesia geral. Após o pareamento pelo escore de propensão, 125 pares de pacientes foram pareados entre o grupo propofol e sevoflurano, 105 pares entre o grupo propofol e desflurano e 307 pares entre o grupo sevoflurano e desflurano (Figura 1). As características do paciente e os parâmetros perioperatórios estão resumidos na Tabela 1. Histogramas e gráficos de equilíbrio de covariáveis da distribuição de diferenças padronizadas de covariáveis entre grupos antes e depois do emparelhamento são mostrados nas Figuras Suplementares S1 a S4 de acordo com os diferentes pares de emparelhamento.

Houve diferenças significativas nas incidências de LRA pós-operatória, DRC de início recente em estágio 3a ou alto e upstaging de DRC entre os grupos de propofol e voláteis. (Tabelas 2 e 3) No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos sevoflurano e desflurano (Tabela 4). Após a correspondência do escore de propensão, o grupo do propofol ainda apresentou LRA pós-operatória significativamente menos frequente, DRC de início recente em estágio 3a ou alto e upstaging da DRC do que o grupo do sevoflurano (Tabela 2). O grupo propofol também apresentou repercussão pós-operatória de LRA e DRC significativamente menos frequente do que o grupo desflurano (Tabela 3). Entre os grupos sevoflurano e desflurano, não houve diferença significativa (Tabela 4). Quando os grupos sevoflurano e desflurano foram combinados no grupo volátil, o grupo propofol apresentou upstaging pós-operatório de LRA e DRC significativamente menos frequente do que o grupo volátil antes e depois da correspondência (Tabela Suplementar S1).

**Figura 1.** Fluxograma do presente estudo.

**Mesa 2.** Comparação da incidência de desfechos primários e secundários entre pacientes de acordo com os principais agentes anestésicos durante a cirurgia antes e após pareamento por escore de propensão.

Resultados	Propofol	Sevoflurano	Risco Diaffreferênci, %	p-Valor
Número de pacientes antes da correspondência	130	644		
LRA pós-operatória, n	29 (22,3)	229 (35,6)	- 13 (-5 a -21)	0,032
Estágio 1	24 (18,5)	203 (31,5)	- 13 (-5 a -21)	
Estágio 2	1 (0,8)	2 (0,3)	0,5 (-1,1 a 2,0)	
Etapa 3	4 (3,1)	24 (3,7)	- 0,6 (-3,9 a 2,7)	
DRC de início recente pós-operatório estágio 3a ou alto, n	33 (25,4)	296 (46,0)	- 21 (-12 a -29)	<0,001
Subestimação da DRC, n	38 (29,2)	307 (47,7)	- 18 (-10 a -27)	<0,001
Número de pacientes após correspondência	125	125		
LRA pós-operatória, n	29 (23,2)	50 (39,5)	- 17 (-5 a -28)	0,004
Estágio 1	24 (19,2)	45 (36,0)	- 17 (-6 a -28)	
Estágio 2	1 (0,8)	-	-	
Etapa 3	4 (3,2)	5 (4,0)	- 0,8 (-5,4 a 3,8)	
DRC de início recente pós-operatório estágio 3a ou alto, n	33 (26,4)	61 (48,8)	- 22 (-11 a -34)	<0,001
Subestimação da DRC, n	34 (27,2)	73 (58,4)	- 31 (-20 a -43)	<0,001

Os valores são apresentados como mediana (intervalo interquartil) ou número (%). LRA = lesão renal aguda determinada pelos critérios de creatinina KDIGO, DRC = doença renal crônica.

**Tabela 3.** Comparação da incidência de desfechos primários e secundários entre pacientes de acordo com os principais agentes anestésicos durante a cirurgia antes e após pareamento por escore de propensão.

Resultados	Propofol	Desflurano	Risco Diaffreferência, %	p-Valor
Número de pacientes antes da correspondência	130	313		
LRA pós-operatória, n	29 (22,3)	113 (36,1)	- 14 (-5 a -22)	0,042
Estágio 1	24 (18,5)	100 (31,9)	- 13 (-5 a -22)	
Estágio 2	1 (0,8)	3 (1,0)	- 0,2 (-2,0 a 1,7)	
Etapa 3	4 (3,1)	10 (3,2)	- 0,1 (-3,7 a 3,4)	
DRC de início recente pós-operatório estágio 3a ou alto, n	33 (25,4)	131 (41,9)	- 16 (-7 a -26)	0,001
Subestimação da DRC, n	38 (29,2)	141 (45,0)	- 16 (-6 a -25)	0,002
Número de pacientes após correspondência	105	105		
LRA pós-operatória, n	22 (21,0)	36 (34,3)	- 13 (-1 a -25)	0,031
Estágio 1	19 (18,1)	31 (29,5)	- 11 (-0,1 a -23)	
Estágio 2	1 (1,0)	-	-	
Etapa 3	2 (1,9)	5 (4,8)	- 2,9 (-7,7 a 2,0)	
DRC de início recente pós-operatório estágio 3a ou alto, n	24 (22,9)	35 (33,3)	- 10 (-23 a 2)	0,09
Subestimação da DRC, n	34 (32,4)	51 (48,6)	- 16 (-29 a -3)	0,017

Os valores são apresentados como mediana (intervalo interquartil) ou número (%). LRA = lesão renal aguda determinada pelos critérios de creatinina KDIGO, DRC = doença renal crônica.

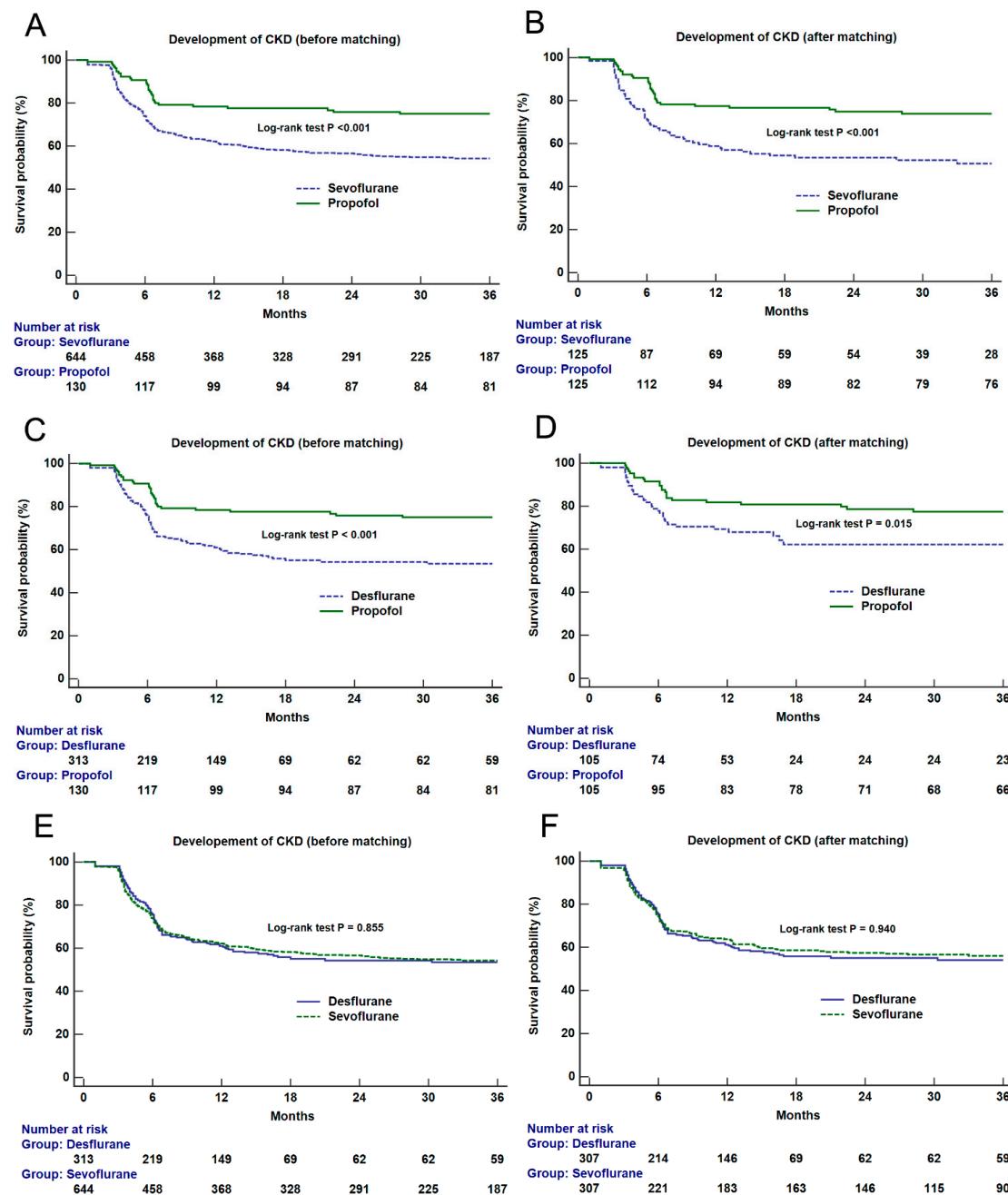
**Tabela 4.** Comparação da incidência de desfechos primários e secundários entre pacientes de acordo com os principais agentes anestésicos durante a cirurgia antes e após pareamento por escore de propensão.

Resultados	Sevoflurano	Desflurano	Risco Diaffreferência, %	p-Valor
Número de pacientes antes da correspondência	644	313		
LRA pós-operatória, n	229 (35,6)	113 (36,1)	- 0,5 (-7,0 a 5,9)	0,98
Estágio 1	203 (31,5)	100 (31,9)	- 0,4 (-6,7 a 5,9)	
Estágio 2	2 (0,3)	3 (1,0)	- 0,6 (-1,8 a 0,5)	
Etapa 3	24 (3,7)	10 (3,2)	0,5 (-1,9 a 3,0)	
DRC de início recente pós-operatório estágio 3a ou alto, n	296 (46,0)	131 (41,9)	4,1 (-2,6 a 10,8)	0,23
Subestimação da DRC, n	307 (47,7)	141 (45,0)	2,7 (-4,1 a 9,4)	0,45
Número de pacientes após correspondência	307	307		
LRA pós-operatória, n	103 (33,6)	110 (35,8)	- 2,3 (-9,8 a 5,2)	0,55
Estágio 1	93 (30,3)	99 (32,2)	- 2,0 (-9,3 a 5,4)	
Estágio 2	-	3 (1,0)	-	
Etapa 3	10 (3,3)	8 (2,6)	0,7 (-2,0 a 3,3)	
DRC de início recente pós-operatório estágio 3a ou alto, n	136 (44,3)	127 (41,4)	2,9 (-4,9 a 10,8)	0,46
Subestimação da DRC, n	147 (47,9)	139 (45,3)	2,6 (-5,3 a 10,5)	0,52

Os valores são apresentados como mediana (intervalo interquartil) ou número (%). LRA = lesão renal aguda determinada pelos critérios de creatinina KDIGO, DRC = doença renal crônica.

As análises de sobrevivência de Kaplan-Meier de toda a coorte mostraram diferenças significativas na sobrevivência renal entre o propofol e outros grupos voláteis (teste Log-rank: vs. sevoflurano,  $p < 0,001$ ; vs. desflurano,  $p < 0,001$ ) (Figura 2). Após a correspondência, houve diferenças significativas na sobrevivência entre os grupos de propofol e de agentes voláteis (vs. sevoflurano,  $p < 0,001$ ; vs. desflurano,  $p = 0,015$ ) (Figura 2). No entanto, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos sevoflurano e desflurano antes e depois.

correspondência (Figura 2). Em relação ao grupo volátil combinado, houve uma diferença significativa na sobrevida renal entre o grupo propofol e volátil ( $p < 0,001$ ) (Figura Suplementar S5). A diferença significativa também foi observada após o emparelhamento ( $p = 0,032$ ).



**Figura 2.** Análises da curva de sobrevida de Kaplan-Meier de doença renal crônica de início estágio 3a ou alto de acordo com os principais grupos de agentes anestésicos (propofol vs. sevoflurano, superior, antes (A) e depois (B) Coincidindo; propofol vs. desflurano, meio, antes (C) e depois (D) Coincidindo; sevoflurano vs. desflurano, inferior, antes (E) e depois (F) Coincidindo). Os resultados do teste log-rank entre grupos são mostrados na figura.

Os resultados da análise de subgrupo de nefrectomia parcial foram apresentados na Tabela Suplementar S2 e nas Figuras Suplementares S6 e S7. Também realizamos pareamento por escore de propensão no subgrupo e obtivemos 67 pares de casos pareados. Nenhuma diferença significativa na incidência de LRA pós-operatória

ou DRC de início recente foi encontrada entre os grupos propofol e volátil. No entanto, o grupo propofol apresentou upstaging pós-operatório de DRC significativamente menos frequente do que o grupo volátil.

#### 4. Discussão

Nós investigamos a associação entre agentes anestésicos gerais e resultados funcionais renais pós-operatórios em pacientes submetidos a nefrectomia. As incidências de upstaging pós-operatório de LRA e DRC foram significativa e consistentemente menores no grupo propofol em comparação com o grupo sevoflurano ou desflurano antes e depois da correspondência do escore de propensão. A incidência pós-operatória de três anos de início recente de DRC estágio 3a ou alto também foi significativamente menor no grupo propofol do que no grupo sevoflurano após a correspondência. Não houve diferença significativa entre os grupos sevoflurano e desflurano. O propofol foi associado a uma melhor função renal a curto e longo prazo após nefrectomia em comparação com os agentes voláteis. Contudo, a análise de subgrupos de nefrectomia parcial não mostrou resultados consistentes.

Houve associação significativa entre a escolha do anestésico geral e a incidência de LRA após nefrectomia em nosso estudo, favorecendo o grupo propofol. Vários mecanismos possíveis podem ser elucidados com base em experiências anteriores com animais. O propofol reduziu a LRA pós-operatória ao atenuar o estresse oxidativo em um modelo de rato [26]. O propofol conferiu um efeito protetor contra a lesão de isquemia-reperfusão renal pela modulação de citocinas inflamatórias [27,28]. Considerar os mecanismos de disfunção renal após nefrectomia parcial envolve a lesão de isquemia-reperfusão por pinçamento vascular [29], o propofol pode ser benéfico para atenuar a LRA após nefrectomia. Ao reduzir a incidência de LRA, o propofol poderia atenuar o risco de DRC posteriormente, uma vez que a LRA é um potente fator de risco de DRC pós-operatória.[3,30].

A questão da segurança do sevoflurano foi levantada desde a sua introdução devido à potencial nefrotoxicidade do seu metabolito, composto A. No entanto, apesar da nefrotoxicidade comprovada num estudo animal, estudos clínicos demonstraram a segurança do sevoflurano relativamente à função renal [19,31]. Em um estudo randomizado recente realizado em pacientes submetidos a transplante renal, não houve diferença significativa no resultado do enxerto entre os grupos de sevoflurano e propofol.[32]. Por outro lado, estudos anteriores em animais relataram o efeito protetor renal do sevoflurano.[33,34]. No entanto, até onde sabemos, não houve estudo prévio em animais ou clínico comparando propofol e sevoflurano durante a nefrectomia. A influência do agente anestésico na função renal pode ser maior durante a nefrectomia, com declínio funcional renal pós-operatório frequente e significativo.[13,35].

Estudos recentes relataram resultados que defendem o propofol, que são consistentes com nossos achados. Um estudo randomizado anterior relatou que a anestesia à base de propofol reduziu a incidência de LRA pós-operatória em comparação ao grupo sevoflurano após cirurgia cardíaca valvular [36]. Eles mediram marcadores inflamatórios plasmáticos e sugeriram que o efeito renoprotetor era mediado pela ação antiinflamatória do propofol. A anestesia à base de propofol reduziu as proteínas específicas do rim urinário no pós-operatório e as citocinas pró-inflamatórias séricas em comparação com a anestesia à base de sevoflurano em pacientes submetidos à correção aberta do aneurisma da aorta abdominal [37]. Além disso, em um estudo retrospectivo realizado em 4.320 pacientes submetidos à cirurgia colorretal, o propofol diminuiu a incidência de LRA pós-operatória quando comparado ao sevoflurano.[38].

Houve também estudos que relataram nenhum efeito dos agentes anestésicos gerais na função renal pós-operatória em outras populações cirúrgicas. No entanto, o número de estudos que relataram efeito neutro foi pequeno. Embora o desenho do estudo tenha sido diferente, um ensaio randomizado anterior não mostrou diferenças significativas na função renal entre sevoflurano, desflurano e propofol após cirurgia eletiva.[39]. No entanto, este estudo envolveu apenas um pequeno número de pacientes e não limitou o tipo de cirurgia. Também não houve diferença significativa na incidência de LRA pós-operatória após cirurgia pulmonar entre o propofol e o sevoflurano em um estudo retrospectivo recente [40]. No entanto, a incidência de LRA após cirurgia pulmonar foi tão baixa quanto 3,5% e é necessário um número maior de pacientes para poder suficiente do estudo.

Realizamos análise do escore de propensão e usamos infusão intraoperatória de vasopressores como contribuinte para o escore de propensão porque o uso de vasopressores pode refletir hipotensão intraoperatória e foi relatado como um fator de risco independente de LRA pós-operatória [41]. No entanto, um estudo retrospectivo recente relatou que a infusão intraoperatória de vasopressores não estava associada à LRA [42]. A infusão de vasopressores durante a cirurgia pode ser um mediador para o desenvolvimento de LRA, em vez de um fator de confusão, porque infundimos vasopressores para tratar a hipotensão, mas o vasopressor também pode causar LRA.<sup>[43]</sup>.

A força do nosso estudo é que investigamos a incidência de DRC de início recente após nefrectomia durante 36 meses após a nefrectomia. Fatores demográficos e genéticos, comorbidade, doença renal pré-existente e técnica cirúrgica estão associados ao desenvolvimento de DRC após nefrectomia [14]. Entretanto, não houve relatos da associação de agentes anestésicos na população cirúrgica com função renal em longo prazo. Embora este tenha sido um estudo retrospectivo unicêntrico, demonstramos o possível benefício do propofol para mitigar o risco de DRC, bem como de LRA, em comparação com agentes voláteis, por meio de ajuste rigoroso de possíveis fatores de confusão. A correspondência foi realizada aos pares, como uma análise de rede, incluindo a correspondência para três pares diferentes de anestésicos gerais. Os resultados consistentes entre diferentes pares de comparação de redes apoiaram nossa conclusão. No entanto, não obtivemos diferença significativa na incidência de LRA e DRC de início recente no subgrupo de nefrectomia parcial. A incidência de LRA após nefrectomia parcial é menor do que a incidência após nefrectomia radical [11]. As incidências de LRA após nefrectomia parcial e radical em nosso estudo foram de 16,0% e 58,0%, respectivamente. As incidências de DRC de início recente após nefrectomia parcial e radical foram de 22,0% e 69,1%, respectivamente. Como as incidências de LRA e DRC após nefrectomia parcial são muito menores do que a nefrectomia radical, seria necessário um número maior de pacientes do que o nosso estudo para detectar qualquer diferença na incidência de LRA ou DRC após nefrectomia parcial. Portanto, nossa análise de subgrupo de nefrectomia parcial pode não ter poder suficiente.

Os resultados do nosso estudo devem ser interpretados com cautela sob diversas limitações. Primeiro, foi uma análise retrospectiva unicêntrica. Confundidores não medidos ou desconhecidos podem ter afetado os resultados do nosso estudo. No entanto, o emparelhamento do escore de propensão aos pares foi usado para minimizar a confusão. As análises de sensibilidade dos desfechos secundários produziram resultados consistentes. Em segundo lugar, não excluímos os pacientes com DRC pré-existente estágio 3a ou alto para não diminuir o poder do estudo. Isso pode afetar a incidência de LRA porque a DRC pré-operatória é conhecida por ser um importante fator de risco de LRA pós-operatória [44]. Além disso, a lesão renal aguda-crônica é uma entidade de doença diferente da LRA [45]. No entanto, para minimizar a confusão pela função renal basal, utilizamos a TFG<sub>e</sub> pré-operatória e a albumina sérica como contribuintes para a análise do escore de propensão. Além disso, nosso desfecho secundário de upstaging da DRC poderia detectar o declínio funcional renal mesmo nos pacientes com DRC basal. Em terceiro lugar, utilizamos apenas a concentração sérica de creatinina, exceto o débito urinário, para diagnosticar a LRA. No entanto, os critérios de débito urinário podem ser imprecisos devido à infusão de manitol durante a nefrectomia parcial.<sup>[11]</sup> Em quarto lugar, incluímos todos os tipos de abordagem cirúrgica, que foram relatados como associados à LRA pós-operatória [10]. Porém, não foi possível realizar a análise de subgrupos de acordo com o tipo de abordagem cirúrgica devido ao pequeno número de pacientes em cada categoria cirúrgica. Realizamos apenas uma análise de escore de propensão usando o tipo de abordagem cirúrgica e o tempo de operação como contribuintes. Em quinto lugar, o manitol foi administrado rotineiramente em nossos pacientes submetidos à nefrectomia parcial, mas um estudo randomizado recente não mostrou nenhum efeito da infusão de manitol na função renal pós-operatória [46]. No entanto, como a infusão de manitol não afetou a TFG<sub>e</sub> pós-operatória [46] e não utilizamos os critérios de débito urinário da LRA, o efeito do manitol nos resultados do nosso estudo seria insignificante. Em sexto lugar, nos grupos voláteis, a dose em bolus de propofol foi utilizada para induzir a anestesia e isso pode ter algum efeito residual nos grupos voláteis. No entanto, o propofol é distribuído e eliminado rapidamente após uma única injeção em bolus.<sup>[47]</sup> Portanto, a dose de propofol (1–2 mg/kg) utilizada durante a indução anestésica não seria um fator de confusão significativo para nossa análise. Por último, realizamos análise de potência post hoc em vez de análise de potência prévia devido ao número limitado de pacientes. Um número suficiente de pacientes não foi incluído para o desfecho primário de acordo com nosso cálculo de poder post hoc.

## 5. Conclusões

Em nossa comparação por escore de propensão dos agentes anestésicos gerais em pacientes submetidos a nefrectomia radical e parcial, o propofol foi associado a uma menor incidência de LRA pós-operatória e reestabelecimento de DRC em comparação ao sevoflurano ou desflurano. A sobrevida renal em três anos após a nefrectomia também foi significativamente melhor para o propofol em comparação com os agentes voláteis. Portanto, em pacientes submetidos a nefrectomia, o propofol pode ser o agente anestésico geral razoável para mitigar a deterioração funcional renal pós-operatória em comparação com agentes voláteis. No entanto, a análise inconsistente de subgrupos de nefrectomia parcial e as limitações significativas do desenho do nosso estudo impedem uma conclusão firme.

**Materiais Suplementares:** Os itens a seguir estão disponíveis on-line em <http://www.mdpi.com/2077-0383/8/10/1530/s1>, Tabela S1: Comparação da incidência de desfechos primários e secundários entre pacientes de acordo com os principais agentes anestésicos (propofol vs. agentes voláteis) durante a cirurgia antes e após pareamento por escore de propensão, Tabela S2: Comparação da incidência de desfechos primários e secundários entre pacientes de acordo com os principais agentes anestésicos (propofol vs. agentes voláteis) antes e depois do pareamento por escore de propensão no subgrupo de nefrectomia parcial, Figura S1: Histogramas (esquerda) e gráfico de equilíbrio de covariáveis (direita) da distribuição de diferenças padronizadas de covariáveis entre os pacientes que receberam propofol e sevoflurano durante a cirurgia em toda a coorte, Figura S2: Histogramas (esquerda) e gráfico de equilíbrio covariável (direita) da distribuição de diferenças padronizadas de covariáveis entre os pacientes que receberam propofol e desflurano durante a cirurgia em toda a coorte, Figura S3: Histogramas (esquerda) e gráfico de equilíbrio covariável (direita) da distribuição de padronizado diferenças de covariáveis entre os pacientes que receberam sevoflurano e desflurano durante a cirurgia em toda a coorte, Figura S4: Histogramas (esquerda) e gráfico de equilíbrio de covariáveis (direita) da distribuição de diferenças padronizadas de covariáveis entre os pacientes que receberam propofol e agentes voláteis durante a cirurgia em toda a coorte, Figura S5: Análise da curva de sobrevida de Kaplan-Meier de doença renal crônica de início recente de acordo com os principais agentes anestésicos (TIVA vs. agentes voláteis) antes (A) e depois (B) da correspondência do escore de propensão em toda a coorte, Figura S6: Histogramas (esquerda) e gráfico de equilíbrio de covariáveis (direita) da distribuição de diferenças padronizadas de covariáveis entre os pacientes que receberam propofol e agentes voláteis durante a cirurgia no subgrupo de nefrectomia parcial, Figura S7: Análise da curva de sobrevida de Kaplan-Meier de doenças crônicas de início recente doença renal de acordo com os principais agentes anestésicos (TIVA vs. agentes voláteis) antes (A) e depois (B) pareamento do escore de propensão no subgrupo de nefrectomia parcial. agentes voláteis) antes (A) e depois (B) correspondência do escore de propensão no subgrupo de nefrectomia parcial. agentes voláteis) antes (A) e depois (B) correspondência do escore de propensão no subgrupo de nefrectomia parcial.

**Contribuições do autor:** Curadoria de dados, análise formal, investigação, visualização, redação do rascunho original, H.J.L.; redação, revisão e edição, JB, YK, HSJ, SY; supervisão, revisão escrita e edição, JT.K.; curadoria de dados, redação – revisão e edição, CWJ; conceituação, curadoria de dados, análise formal, investigação, metodologia, visualização, redação do rascunho original, WHK

**Conflitos de interesse:** Os autores declararam não ter conflitos de interesse.

## Referências

- Znaor, A.; Lortet-Tieulent, J.; Laversane, M.; Jemal, A.; Bray, F. Variações e tendências internacionais na incidência e mortalidade do carcinoma de células renais. *EUR. Urol.* **2015**, *67*, 519–530. [Referência Cruzada] [PubMed]
- Ljungberg, B.; Albiges, L.; Abu-Ghanem, Y.; Bensalah, K.; Dabestani, S.; Samambiaaandez-Pello, S.; Giles, RH; Hofmann, F.; Hora, M.; Kuczyk, MA; e outros. Diretrizes da Associação Europeia de Urologia sobre Carcinoma de Células Renais, atualização de 2019. *EUR. Urol.* **2019**, *75*, 799–810. [Referência Cruzada] [PubMed]
- Garófalo, C.; Liberti, ME; Russo, D.; Russo, L.; Fuiano, G.; Cianfrone, P.; Conte, G.; De Nicola, L.; Minutolo, R.; Borrelli, S. Efeito da lesão renal aguda pós-nefrectomia no resultado renal, um estudo retrospectivo de longo prazo. *Mundo J. Urol.* **2018**, *36*, 59–63. [Referência Cruzada] [PubMed]
- Schmid, M.; Krsna, N.; Ravi, P.; Meyer, CP; Becker, A.; Dalela, D.; Sood, A.; Chun, FKH; Kibel, AS; Menon, M.; e outros. Tendências de lesão renal aguda após nefrectomia radical ou parcial para carcinoma de células renais. *Urol. Oncol.* **2016**, *34*, 293-e1–293-e10. [Referência Cruzada] [PubMed]
- Grama, ME; Rabb, H. Os efeitos em órgãos distantes da lesão renal aguda. *Rim Int.* **2012**, *81*, 942–948. [Referência Cruzada] [PubMed]
- Peso, CJ; Larson, BT; Fergany, AF; Gao, T.; Pista, BR; Campbell, SC; Kaouk, JH; Klein, EA; Novick, AC A insuficiência renal crônica induzida por nefrectomia está associada ao aumento do risco de morte cardiovascular e morte por qualquer causa em pacientes com massas renais cT1b localizadas. *J. Urol.* **2010**, *183*, 1317–1323. [Referência Cruzada] [PubMed]

7. Hobson, C.; Ozrazgat-Baslanti, T.; Kuxhausen, A.; Thottakkara, P.; Efron, PA; Moore, FA; Moldawer, LL; Segal, MS; Bihorac, A. Custo e mortalidade associados à lesão renal aguda pós-operatória. *Ana. Surg.* **2015**, *261*, 1207–1214. [Referência Cruzada]
8. Bellomo, R.; Kellum, JA; Ronco, C. Lesão renal aguda. *Lancet* **2012**, *380*, 756–766. [Referência Cruzada]
9. Rajan, S.; Babazade, R.; Govindarajan, SR; Amigo, R.; Você, J.; Mascha, EJ; Khanna, A.; Yang, M.; Marcano, FD; Singh, AK; e outros. Fatores perioperatórios associados à lesão renal aguda após nefrectomia parcial. *Jr. J. Anaesth.* **2016**, *116*, 70–76. [Referência Cruzada]
10. Schmid, M.; Gandaglia, G.; Sood, A.; Olugbade, K., Jr.; Ruhotina, N.; Sammon, JD; Varda, B.; Chang, SL; Kibel, AS; Chun, FC; e outros. Preditores de lesão renal aguda em 30 dias após nefrectomia radical e parcial para carcinoma de células renais. *Urol. Oncol.* **2014**, *32*, 1259–1266. [Referência Cruzada]
11. Hur, M.; Parque, SK; El, S.; Choi, SN; Jeong, CW; Kim, WH; Kim, JT; Kwak, C.; Bahk, JH. A associação entre débito urinário intraoperatório e lesão renal aguda pós-operatória difere entre nefrectomia parcial e radical. *Ciência. Representante* **2019**, *9*, 760. [Referência Cruzada] [PubMed]
12. Kim, NY; Hong, JH; Koh, DH; Lee, J.; Nome, HJ; Kim, SY. Efeito do Diabetes Mellitus na Lesão Renal Aguda após Nefrectomia Parcial Minimamente Invasiva, Uma Análise Retrospectiva Caso-Matched. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 468. [Referência Cruzada] [PubMed]
13. Mir, MC; Ercole, C.; Takagi, T.; Zhang, Z.; Velet, L.; Remer, EM; Demirjian, S.; Campbell, SC. Declínio da função renal após nefrectomia parcial, etiologia e prevenção. *J. Urol.* **2015**, *193*, 1889–1898. [Referência Cruzada] [PubMed]
14. Li, L.; Lau, WL; Rhee, CM; Harley, K.; Kovesdy, CP; Sim, JJ; Jacobsen, S.; Chang, A.; Landman, J.; Kalantar-Zadeh, K. Risco de doença renal crônica após nefrectomia por câncer. *Nat. Rev. Nefrol.* **2014**, *10*, 135–145. [Referência Cruzada] [PubMed]
15. Salmasi, V.; Maheshwari, K.; Yang, D.; Mascha, EJ; Singh, A.; Sessler, DI; Kurz, A. Relação entre hipotensão intraoperatória, definida por redução da linha de base ou limiares absolutos, e lesão aguda renal e miocárdica após cirurgia não cardíaca. Uma análise de coorte retrospectiva. *Anestesiologia* **2017**, *126*, 47–65. [Referência Cruzada] [PubMed]
16. Kil, H.; Kim, J.; Choi, Y.; Lee, H.; Kim, T. Efeito do tratamento combinado de cеторолако e pré-condicionamento isquêmico remoto na lesão de isquemia-reperfusão renal em pacientes submetidos à nefrectomia parcial, estudo piloto. *J. Clin. Med.* **2018**, *7*, E470. [Referência Cruzada] [PubMed]
17. Canção, L.; Shi, S.; Jiang, W.; Liu, X.; He, Y. Papel protetor do propofol no rim durante a obstrução ureteral unilateral precoce através da inibição da transição epitelial-mesenquimal. *Sou. J. Trad. Res.* **2016**, *8*, 460. [PubMed]
18. Li, Y.; Zhong, D.; Lei, L.; Jia, Y.; Zhou, H.; Yang, B. Propofol previne lesão de isquemia-reperfusão renal através da inibição das vias de estresse oxidativo. *Célula. Fisiol. Bioquímica* **2015**, *37*, 14–26. [Referência Cruzada] [PubMed]
19. Gentz, BA; Malan, TP. Toxicidade renal com sevoflurano. *Drogas* **2001**, *61*, 2155–2162. [Referência Cruzada]
20. Kong, HY; Zhu, SM; Wang, LQ; El, Xie, HY; Zheng, SS. Sevoflurano protege contra lesão renal aguda em modelo de transplante de fígado de pequeno porte. *Sou. J. Nefrol.* **2010**, *32*, 347–355. [Referência Cruzada]
21. Chawla, LS; Eggers, PW; Estrela, RA; Kimmel, PL. Lesão renal aguda e doença renal crônica como síndromes interligadas. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 58–66. [Referência Cruzada] [PubMed]
22. Thomas, ME; Blaine, C.; Dawnay, A.; Devonald, MA; Ftouh, S.; Laing, C.; Latchem, S.; Lewington, A.; Milford, DV; Ostermann, M. A definição de lesão renal aguda e seu uso na prática. *Rim Int.* **2015**, *87*, 62–73. [Referência Cruzada] [PubMed]
23. Shin, SR; Kim, WH; Kim, DJ; Shin, IW; Sohn, JT. Previsão e Prevenção de Lesão Renal Aguda após Cirurgia Cardíaca. *BioMed Res. Internacional* **2016**, *2016*, 2985148. [Referência Cruzada] [PubMed]
24. Eknayan, G.; Lameire, N.; Eckardt, K.; Kasiske, B.; Wheeler, D.; Levin, A.; Stevens, PE; Bilous, RW; Cordeiro, EJ; Coresh, J.; e outros. Grupo de Trabalho sobre Doença Renal, Melhorando Resultados Globais (KDIGO). Diretriz de prática clínica KDIGO 2012 para avaliação e manejo da doença renal crônica. *Rim Int. Suplemento* **2013**, *3*, 1–150.
25. Levey, AS; Coresh, J.; Greene, T.; Stevens, LA; Zhang, YL; Hendriksen, S.; Kusek, JW; Van Lente, F. Usando valores padronizados de creatinina sérica na modificação da dieta na equação do estudo de doença renal para estimar a taxa de filtração glomerular. *Ana. Estagiário. Med.* **2006**, *145*, 247–254. [Referência Cruzada] [PubMed]

26. Luo, C.; Yuan, D.; Li, X.; Yao, W.; Luo, G.; Chi, X.; Li, H.; Irwin, MG; Xia, Z.; Hei, Z. Propofol atenuou a lesão renal aguda após transplante ortotópico de fígado por meio da inibição da junção comunicante composta de conexina 32. *Anestesiologia* **2015**, *122*, 72–86. [Referência Cruzada] [PubMed]
27. Hsing, C.-H.; Chou, W.; Wang, J.-J.; Chen, H.-W.; Sim, C.-H. Propofol aumenta a proteína morfogenética óssea-7 e diminui o estresse oxidativo na lesão renal aguda induzida por sepse. *Nefrol. Disque. Transplante* **2010**, *26*, 1162–1172. [Referência Cruzada] [PubMed]
28. SaNchez-Conde, P.; Rodriguez-Lopez, JM; Nicolas, JL; Lozano, FS; Garceua-Criado, FJ; Cascajo, C.; Gonzalez-Sarmiento, R.; Muriel, C. As habilidades comparativas de propofol e sevoflurano para modular a inflamação e o estresse oxidativo no rim após pinçamento aórtico. *Anestesia. Analg.* **2008**, *106*, 371–378. [Referência Cruzada] [PubMed]
29. Zabell, Jr; Wu, J.; Suk-Ouichai, C.; Campbell, SC Isquemia renal e resultados funcionais após nefrectomia parcial. *Urol. Clin.* **2017**, *44*, 243–255. [Referência Cruzada]
30. Cho, A.; Lee, J.E.; Kwon, GY; Ah, W.; Lee, HM; Kim, YG; Kim, DJ; Ah, oi; Choi, HY A lesão renal aguda pós-operatória em pacientes com carcinoma de células renais é um potente fator de risco para doença renal crônica de início recente após nefrectomia radical. *Nefrol. Disque. Transplante* **2011**, *26*, 3496–3501. [Referência Cruzada]
31. Kharasch, ED; Frink, EJ; Artru, A., Jr.; Michalowski, P.; Rooke, GA; Nogami, W. Efeitos de sevoflurano e isoflurano de baixo fluxo e longa duração na função renal e hepática pós-operatória. *Anestesia. Analg.* **2001**, *93*, 1511–1520. [Referência Cruzada] [PubMed]
32. Nieuwenhuijs-Moeke, GJ; Nieuwenhuijs, VB; Seelen, MAJ; Berger, SP; Van Den Heuvel, MC; Burgerhof, JGM; Ottens, PJ; Ploeg, RJ; Leuvenink, HGD; Struys, MMRF Anestesia à base de propofol versus anestesia à base de sevoflurano para transplante renal de doador vivo, resultados do ensaio clínico randomizado VAPOR-1. *Ir. J. Anaesth.* **2017**, *118*, 720–732. [Referência Cruzada] [PubMed]
33. Lee, HT; Chen, SW; Doetschman, TC; Deng, C.; D'Agati, VD; Kim, M. Sevoflurano protege contra isquemia renal e lesão de reperfusão em camundongos através da via do fator de crescimento transformador  $\beta$ 1. *Sou. J. Fisiol. Fisiol Renal* **2008**, *295*, F128–F136. [Referência Cruzada] [PubMed]
34. Lee, HT; Kim, M.; Canção, JH; Chen, SW; Gubitoso, G.; Emala, CW Sinalização de TGF- $\beta$ 1 mediada por sevoflurano em células do túbulo proximal renal. *Sou. J. Fisiol. Fisiol Renal* **2008**, *294*, F371–F378. [Referência Cruzada] [PubMed]
35. Scosyrev, E.; Messing, EM; Silvestre, R.; Campbell, S.; Van Poppel, H. Função renal após cirurgia preservadora de néfrons versus nefrectomia radical, resultados do ensaio randomizado EORTC 30904. *EUR. Urol.* **2014**, *65*, 372–377. [Referência Cruzada]
36. Ei, YC; Shim, JK; Canção, Y.; Yang, SY; Kwak, YL Os anestésicos influenciam a incidência de lesão renal aguda após cirurgia cardíaca valvular. *Rim Int.* **2014**, *86*, 414–422. [Referência Cruzada]
37. Ammar, A.; Mahmoud, K. Efeito comparativo de propofol versus sevoflurano na lesão de isquemia/reperfusão renal após reparo eletivo de aneurisma de aorta abdominal aberto. *Saudita J. Anaesth.* **2016**, *10*, 301.
38. Bang, JY; Lee, J.; Ah, J.; Canção, JG; Hwang, GS A influência do propofol e do sevoflurano na lesão renal aguda após cirurgia colorretal, um estudo de coorte retrospectivo. *Anestesia. Analg.* **2016**, *123*, 363–370. [Referência Cruzada]
39. Ebert, TJ; Arain, SR Respostas renais ao desflurano de baixo fluxo, sevoflurano e propofol em pacientes. *Anestesiologia* **2000**, *93*, 1401–1406. [Referência Cruzada]
40. Ah, TK; Kim, J.; Han, S.; Kim, K.; Jheon, S.; Ji, E. Efeito da anestesia à base de sevoflurano ou à base de propofol na incidência de lesão renal aguda pós-operatória, uma análise retrospectiva correspondente ao escore de propensão. *EUR. J. Anestesiol.* **2019**, *36*, 649–655.
41. Kheterpal, S.; Tremper, KK; Englesbe, MJ; O'Reilly, M.; Shanks, AM; Fetterman, DM; Rosenberg, AL; Swartz, RD Preditores de insuficiência renal aguda pós-operatória após cirurgia não cardíaca em pacientes com função renal previamente normal. *Anestesiologia* **2007**, *107*, 892–902. [Referência Cruzada] [PubMed]
42. Farag, E.; Makarova, N.; Argalioso, M.; Cywinski, JB; Benzel, E.; Kalfas, I.; Sessler, DI Infusão de vasopressores durante cirurgia de coluna prona e lesão renal aguda, uma análise de coorte retrospectiva. *Anestesia. Analg.* **2019**, *219*, 896–904. [Referência Cruzada] [PubMed]
43. Mascha, EJ; Dalton, JE; Kurz, A.; Saager, L. Grandes rodadas estatísticas, compreensão do mecanismo, análise de mediação em estudos randomizados e não randomizados. *Anestesia. Analg.* **2013**, *117*, 980–994. [Referência Cruzada]
44. Kheterpal, S.; Tremper, KK; Heung, M.; Rosenberg, AL; Englesbe, M.; Shanks, AM; Campbell, DA Desenvolvimento e validação de um índice de risco de lesão renal aguda para pacientes submetidos a cirurgia geral, resultados de um conjunto de dados nacionais. *Anestesiologia* **2009**, *110*, 505–515. [Referência Cruzada]

45. Stucker, F.; Ponte, B.; De la Fonte, V.; Alves, C.; Rutschmann, O.; Carballo, S.; Vuilleumier, N.; Martin, PY; Perneger, T.; Saudan, P. Fatores de risco para lesão renal aguda adquirida na comunidade em pacientes com e sem lesão renal crônica e impacto de seu manejo inicial no prognóstico, um estudo observacional prospectivo. *BMC Nefrol.* **2017**, *18*, 380. [Referência Cruzada] [PubMed]
46. Spaliviero, M.; Potência, NE; Murray, Kansas; Sjoberg, DD; Benfante, NE; Bernstein, ML; Carriça, J.; Russo, P.; Coleman, JA. Manitol intravenoso versus placebo durante nefrectomia parcial em pacientes com função renal normal, um ensaio duplo-cego, clinicamente integrado e randomizado. *EUR. Urol.* **2018**, *73*, 53–59. [Referência Cruzada] [PubMed]
47. Cockshott, identificação; Briggs, LP; Douglas, EJ; White, M. Farmacocinética de propofol em pacientes do sexo feminino, estudos usando injeções em bolus único. *Br. J. Anaesth.* **1987**, *59*, 1103–1110. [Referência Cruzada] [PubMed]



©2019 pelos autores. Licenciado MDPI, Basileia, Suíça. Este artigo é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos e condições da licença Creative Commons Attribution (CC BY) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).