

manutenção do hematócrito entre limites estreitos a determinar, são eventualmente úteis mas requerem confirmação. Em resumo, a IM constitui uma causa cada vez mais frequente de abdômen agudo em doentes em hemodiálise, quase sempre na forma de IM não oclusiva e envolvendo grandes extensões de cólon e delgado.

Uma vez instalado o quadro, mesmo a intervenção precoce não consegue modificar significativamente a mortalidade elevadíssima. O diagnóstico precoce é importante, mas há que determinar que doentes devem ser submetidos a *ras-treio* com colonoscopia/clister opaco, e uma vez feito o diagnóstico, que tipo de intervenção terapêutica pode evitar a progressão para a necrose mesentérica transmural.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Relatório do Gabinete de Registo de Tratamento da Insuficiência Renal Crónica — 1990 (Comunicação Pessoal).
2. BOLEY S., KALEYA R.: Acute Mesenteric Ischemia. In Current Topics in Gastroenterology and Hepatology, edited by Tytgat G and Blankenstein M 1990; 55.
3. DUMAZER P., DUEYMES J., VERNIER I., THIERRY F., CONTÉ J.: Ischémie Mésentérique non Occlusive chez l'Hémodialysé Périodique. Press Med 1989; 18: 471.
4. RUBIN L., GUTMAN R.: Hypotension during Hemodialysis. The Kidney 1978; 11: 21.
5. DAUGIRDAS J.: Dialysis Hypotension. A Hemodynamic Analysis. Kid Intern 1991; 39: 233.
6. MARSTON A.: Ischemic Colitis. In Current Topics in Gastroenterology and Hepatology, edited by Tytgat G and Blankenstein M 1990; 67.
7. DIAMOND S., EMMEETT M., HENRICH W.: Bowel Infarction as a Cause of Death in Dialysis patients. Jama 1986; 256: 2545.

## IDENTIFICAÇÃO DE UM PERÍODO DE VULNERABILIDADE ISQUÊMICA RENAL PELO ESTUDO DA EVOLUÇÃO DOS INDICADORES DE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA APÓS CIRURGIA CARDÍACA SOB CIRCULAÇÃO EXTRA CORPORAL

J.D. BARATA, M. BRUGES, C. OLIVEIRA, J. SIMÕES, L. BRUGES, J. QUEIROZ MELO, R. MELO-GOMES, F. CRESPO

Serviço de Nefrologia. Serviço de Cirurgia Cardio-Torácica. Serviço de Patologia Clínica. Hospital de Santa Cruz. Carnaxide.

#### RESUMO

Neste estudo propusémo-nos analisar prospectivamente as variações do comportamento da função renal no período pós-operatório imediato (pós-op. i.) e tardio (pós-op. t.), em 21 doentes (10 ♀ e 11 ♂), com idades entre 43 e 67 anos ( $X = 56$ ), submetidos a Cirurgia Cardíaca com Circulação Extra Corporal (CEC) e administração profilática de 10 gr de manitol. Da análise dos resultados verificámos casos de I.R.A. ligeira e transitória (28.5% de I.R.A. precoce e 9.5% de I.R.A. tardia) com valor máximo de Creatinemia de 2.3 mg/dl; aumento significativo ( $p < 0.05$ ) entre o valor de N-Acetil-B-D-Glucosaminidase (NAG) do pré-operatório (pré-op.) e o determinado à 24.<sup>a</sup> h. do pós-op. i.; diminuição significativa ( $p < 0.05$ ) da Depuração da creatinina endógena (DCr) à 1.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> horas do pós-op. i.; redução significativa ( $p < 0.05$ ) do débito urinário a partir da 4.<sup>a</sup> h. do pós-op. i.; associação significativa ( $p < 0.05$ ) entre o débito urinário  $< 0.5$  ml/min. e a subida da Creatinina plasmática à 12.<sup>a</sup> h. do pós-op. i.; os valores médios das relações Urina/Plasma da Creatinina (U/P Cr) e da Osmolalidade (U/P Osm) foram a partir da 4.<sup>a</sup> h. do pós-op. i. respectivamente  $> 40$  e  $> 1.3$ ; aumento significativo ( $p < 0.05$ ) da Reabsorção de água livre (TC H<sub>2</sub>O) a partir da 4.<sup>a</sup> h. do pós-op. i.; redução significativa ( $p < 0.05$ ) da Excreção Fraccionada de Sódio (EF Na) a partir da 4.<sup>a</sup> h. do pós-op. i. e uma associação significativa ( $p < 0.05$ ) entre a EF Na  $< 1$  e a ocorrência de subida da Creatinina plasmática. Concluímos que a Cirurgia Cardíaca com CEC, é uma técnica bem tolerada, tendo apenas ocorrido I.R.A. ligeira e transitória, quer no pós-op. i. quer no pós-op. t.; demonstrámos a existência de um período de grande

vulnerabilidade à lesão isquêmica, entre a 4.<sup>a</sup> e a 12.<sup>a</sup> h. do pós-op., resultado da contração do volume intravascular; sugerimos a modificação do protocolo de profilaxia de I.R.A. utilizado, com a introdução de uma segunda ministração de Manitol entre a 1.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> h. do pós-operatório.

## SUMMARY

### Identification of a high risk period for ischemic renal lesions following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

We studied the pre operative status and the 1st, 4th, 12th and 24th hours of the post operative period after open heart surgery with cardiopulmonary bypass with a cristalloid solution containing 10 gr of mannitol. We considered acute renal failure (ARF) as being any increase in plasma creatinine values of 0.25 mg/dl for the first 24 hours and 0.5 mg/dl for periods longer than 24 hours. Six patients had transitory ARF (28.5%). The maximum value of plasma creatinine was 2.3 mg/dl and no patients required renal function substitution. There were no deaths. We used as ischemia ARF indicators the urinary flow rate, urine/plasma creatinine ratio, urine/plasma osmolality ratio, sodium fractional excretion and free water reabsorption. We also measured the urinary N-A-Glucosaminidase (NAG). We found that creatinine clearance reached its lowest in the first and fourth hours. Beyond the fourth hour we observed, the urinary flow rate reduce significantly, the urine/plasma creatinine and osmolality ratios reach values traditionally associated prerenal ARF, an increase main free water reabsorption and a decrease in sodium fractional excretion with a close relationship between the < 1 value and the increase in plasma creatinine. There was a significant NAG increase in the 24th hour. The evidence of a vulnerability period for renal ischemic lesions between the 4th and 12th hour suggests a second mannitol administration during the first four hours of the post operative period.

## INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal Aguda (IRA) é uma complicação bem conhecida do período pós-operatório (pós-op.), quer na Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorporeal (CEC), quer da Cirurgia da Aorta Abdominal<sup>1-11</sup>, sendo a Insuficiência Renal (IR) uma causa importante de morbidade<sup>12-14</sup>. Com base em modelos experimentais de IRA, tem sido possível, não só reconhecer os factores de risco, como também identificar uma série de medidas profiláticas da disfunção renal naquelas situações. A melhoria da técnica de CEC e a introdução de medidas profiláticas nos protocolos operatórios, modificou drasticamente, nos últimos dez anos, tanto a incidência de disfunção renal, quanto a sua gravidade<sup>3,6,8,11,15,16</sup>.

A incidência de IRA depende, muitas vezes, tanto dos critérios utilizados na sua definição, como da natureza da população estudada, e tem variado ao longo do tempo entre os 39%<sup>1,3</sup> e os actualmente mais frequentes 1.5 a 9%<sup>6,9</sup>.

Recentemente foram revistos e identificados os padrões de IRA associados às alterações hemodinâmicas da Cirurgia, quer Cardíaca com CEC, quer da Aorta Abdominal<sup>17-19</sup>.

Propusemo-nos analisar prospectivamente as variações do comportamento da função renal no período pós-op. imediato (pós-op. i.) e tardio (pós-op. t.) em 21 doentes adultos, submetidos a Cirurgia Cardíaca com CEC, no Hospital de Sta. Cruz.

## DOENTES E MÉTODOS

**População** — O estudo incidiu sobre uma população de 21 doentes adultos (10 ♀ e 11 ♂) com idades entre os 43 e 67 anos ( $X=56$ ), submetidos a Cirurgia Cardíaca com CEC no período de Maio a Julho de 1989, no Hospital de Sta. Cruz. Destes 21 doentes, 6 tinham doença coronária, 11 doença valvular, 3 cardiopatia congénita e 1 doença coronária e valvular. Em todos, foi avaliada a Classe funcional de Insuficiência Cardíaca, segundo os critérios de New York Heart Association (NYHA) e a Classe funcional de Angor, segundo a Canadian Cardiology Society (CCS) (Quadro 1). A natureza das intervenções cirúrgicas encontra-se descrita no Quadro 1.

**Protocolo Operatório** — Todos os doentes foram operados sob CEC, utilizando Bomba de Perfusão com fluxo não pul-

sátil e Oxigenador MACCHI OBDA13, em 16 doentes, COBE 050101 em 4 e BENTLEY BOS10, em um doente. Como permutador de calor foi usado o STOCKERT. O priming constou de uma Solução Salina de Lactato de Ringer com 10 gr de Manitol. O Hematócrito do doente determinou a utilização de concentrado eritrocitário ou plasma, de forma a mantê-lo a 30%. A Assístolia Cardíaca foi obtida em solução cardioplégica (PLEGISOL®) a  $\pm 4^{\circ}\text{C}$  e arrefecimento tópico com Solução Salina gelada. Em todos os doentes foi feito o registo de TA durante a CEC e do Débito urinário em cada 30 minutos. Também todos, tiveram ministração fixa de Gentamicina e Dicloxacilina profiláctica, iniciados nas 24 horas do pré-op. e prolongando-se por 5 dias. A Pré-Anestesia constou de Morfina e Escopolamina; a Indução Anestésica foi feita em Diazepam, Fentanyl e Pancurônio; a Manutenção com Fentanyl e Oxigénio a 100%. A todos os doentes foram ministrados 10 gr de Manitol no priming da CEC, e perfusão contínua de Dopamina durante o período intra-op. com redução rápida no pós-op. i. (Quadro 2). A Dopamina foi ministrada em doses  $< 5 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  a 17 doentes, em doses  $> 5 < 10 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  a 3 doentes a  $> 10 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  num doente. Apenas aos doentes 1, 3 e 17 foi ministrado Furosemido.

### Protocolo do Estudo

**1 — Pré-operatório (pré-op.)** — Nas 24 horas pré-op. foi determinada a Creatinemia (Creat.) e Depuração da Creatinina Endógena (DCr) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, com colheita minutada de urina de 12 horas. Os outros parâmetros foram: Excreção Fraccionada de Sódio, % (EF Na); Excreção Fraccionada de Potássio, % (EF K); Osmolalidade plasmática e urinária, mOsm/Kg (Osm P, Osm U); Clearance osmolar, ml/min (Cl Osm); Excreção Fraccionada de osmoles, % (EF Osm); Excreção e Reabsorção de água livre, ml/min (CH<sub>2</sub>O, TCH<sub>2</sub>O); relação urinária/plasmática da Creatinina (U/P Cr); relação urinária/plasmática de Osmolalidade (U/P Osm); Bilirrubina total, mg/dl (bil. t.); Hemoglobina, g/dl (Hb); Hematócrito, % (Hcto.). A enzima lizossómica das Células Tubulares proximais, N-Acetil-B-D-Glucosaminidase, U/L (NAG) foi doseada em colheita espontânea de urina em 8 doentes. Os cálculos foram efectuados segundo fórmulas descritas<sup>20</sup>.

**2 — Intra-operatório (intra-op.)** — Foram avaliados: Tempo de Circulação Extracorporeal, min (t CEC); Tempo de Clampagem da Aorta, min (t Clamp Ao); Pressão arterial

QUADRO 1—Dados gerais população: Sexo, Idade, Superfície corporal, tipo de Cirurgia Cardíaca efectuada, Classe funcional de Insuficiência Cardíaca de NYHA, ou Classe funcional de Angor segundo CCS. Prótese Aórtica (PAo), Prótese Mitral (PMi), Comissurotomia Mitral (Com. Mi), Osteum secundum e Primum (Ost. Sec., Ost. Prim.)

| N.º | Sexo | Idade (Anos) | S. Corp. (m <sup>2</sup> ) | Cir. Card.     | Classe (NYHA/CCS) |
|-----|------|--------------|----------------------------|----------------|-------------------|
| 1   | F    | 65           | 1.70                       | PAo            | III               |
| 2   | F    | 61           | 1.47                       | PMi            | III               |
| 3   | M    | 55           | 1.49                       | PMi + VEGA Tri | III               |
| 4   | M    | 67           | 1.69                       | PMi + PAo      | IV                |
| 5   | M    | 50           | 1.79                       | Bypass         | III               |
| 6   | M    | 56           | 1.84                       | Bypass         | IV                |
| 7   | M    | 54           | 1.69                       | PAo            | IV                |
| 8   | M    | 66           | 1.89                       | Bypass         | IV                |
| 9   | F    | 59           | 1.67                       | Com. Mi        | III               |
| 10  | F    | 51           | 1.65                       | Ost. Sec.      | IV                |
| 11  | M    | 55           | 1.70                       | Bypass         | III               |
| 12  | M    | 45           | 1.53                       | PMi + PAo      | III               |
| 13  | F    | 54           | 1.60                       | PMi            | III               |
| 14  | F    | 47           | 1.66                       | Bypass         | III               |
| 15  | F    | 55           | 1.41                       | Com. Mi        | III               |
| 16  | F    | 59           | 1.65                       | Ost. Prim.     | III               |
| 17  | F    | 66           | 1.51                       | Com. Mi        | IV                |
| 18  | F    | 67           | 1.79                       | Ost. Sec.      | IV                |
| 19  | M    | 43           | 1.73                       | Bypass         | III               |
| 20  | M    | 43           | 1.68                       | PMi            | III               |
| 21  | M    | 63           | 1.79                       | PMi + Bypass   | III               |

QUADRO 2—Dados Intra-operatórios: tempo de Circulação Extra-corporal (t CEC), tempo clampagem da Aorta (t Clamp Ao), temperatura mínima do doente (temp. min.), Pressão Arterial doente durante CEC (TA CEC), Índice Preenchimento (Índ. Preench.), volume urinário (Vol. Urin.), dose de Dopamina

| N.º | t CEC (min) | t Clamp. Ao (min) | Temp. min. °C | TA CEC (mmHg) | Índ. Preench. (ml/m <sup>2</sup> /min) | Vol. Urin (ml/min) | Dopamina (µg/Kg/min) |
|-----|-------------|-------------------|---------------|---------------|--|--------------------|----------------------|
| 1   | 113         | 88                | 28            | 66            | 41.5                                   | 4.8                | > 5 < 10             |
| 2   | 105         | 72                | 25            | 59            | 39.1                                   | 11.2               | < 5                  |
| 3   | 122         | 65                | 25            | 57            | 24.8                                   | 3.0                | < 5                  |
| 4   | 118         | 98                | 26            | 63            | 30.9                                   | 11.1               | > 5 < 10             |
| 5   | 68          | 37                | 26            | 53            | 55.6                                   | 9.9                | > 5 < 10             |
| 6   | 98          | 57                | 28            | 63            | 26.2                                   | 4.1                | < 5                  |
| 7   | 165         | 90                | 26            | 61            | 26.5                                   | 4.3                | < 5                  |
| 8   | 87          | 65                | 26            | 58            | 28.1                                   | 6.6                | < 5                  |
| 9   | 42          | 25                | 26            | 59            | 91.5                                   | 5.7                | < 5                  |
| 10  | 60          | 34                | 28            | 61            | 60.4                                   | 3.3                | < 5                  |
| 11  | 110         | 74                | 26            | 59            | 45.5                                   | 5.5                | < 5                  |
| 12  | 220         | 166               | 25            | 64            | 24.8                                   | 3.8                | > 10                 |
| 13  | 100         | 70                | 25            | 63            | 26.4                                   | 8.0                | < 5                  |
| 14  | 88          | 52                | 26            | 59            | 31.5                                   | 4.5                | < 5                  |
| 15  | 42          | 25                | 26            | 50            | 105.8                                  | 5.7                | < 5                  |
| 16  | 125         | 99                | 26            | 62            | 40.8                                   | 12.6               | < 5                  |
| 17  | 240         | 156               | 22            | 52            | 30.2                                   | 0.8                | < 5                  |
| 18  | 57          | 41                | 28            | 64            | 60.1                                   | 6.0                | < 5                  |
| 19  | 120         | 78                | 25            | 63            | 31.9                                   | 7.0                | < 5                  |
| 20  | 75          | 56                | 25            | 62            | 46.3                                   | 4.0                | < 5                  |
| 21  | 160         | 107               | 25            | 65            | 36.6                                   | 3.1                | < 5                  |
| X   | 110.2       | 74.1              | 25.9          | 60.6          | 43.1                                   | 6.0                |                      |
| SD  | 50.7        | 36.6              | 1.4           | 3.5           | 21.2                                   | 3.1                |                      |

do doente durante a CEC (TA CEC); Temperatura mínima do doente; Volume total de cristalóides e colóides, ml; Débito urinário ml/min. Com o objectivo de ponderar as infusões intra-op. idealizámos um índice, *Índice de Preenchimento*, calculado através do somatório de cristalóides e colóides infundidos (ml) sobre a superfície corporal (m<sup>2</sup>) e o t. CEC (min) (Quadro 3).

### 3 — Pós-operatório (pós-op.)

A — O pós-operatório imediato (pós-op. i.) — constou do período de 24 horas contadas a partir da saída do Bloco Operatório, durante o qual os doentes permaneceram na Unidade de Cuidados Intensivos. Todos os doentes estiveram algaliados e pelo menos nas primeiras 12 horas submeti-

QUADRO 3 — Valores médios e respectivos desvios padrão, no período pré-operatório e à 1.<sup>a</sup>, 4.<sup>a</sup>, 12.<sup>a</sup> e 24.<sup>a</sup> horas do pós-operatório imediato. Volume urinário (Vol. Urin.), Creatinina plasmática, Depuração da Creatinina (DCr), relação da Creatinina urina/plasma (U/P Cr), Osmolalidade urinária (Osm U), Clearance osmolar (Cl Osm), relação da Osmolalidade urina/plasma (U/P Osm), Excreção Fraccionada de Osmoles (EF Osm) e Excreção Fraccionada de Sódio (EFNa), Reabsorção de Água Livre (TCH<sub>2</sub>O), NAG

|   | Pré-op.         | 1. <sup>a</sup> h | 4. <sup>a</sup> h | 12. <sup>a</sup> h | 24. <sup>a</sup> h |
|---|-----------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Vol. Urin.<br>(ml/min)                              | 1.0<br>± 0.4    | 6.0*<br>± 3.3     | 3.2*<br>± 2.7     | 1.4<br>± 1.4       | 1.6<br>± 1.4       |
| Creatinina<br>(mg/dl)                               | 1.05<br>± 0.20  | 0.83*<br>± 0.18   | 0.86*<br>± 0.16   | 1.03<br>± 0.18     | 1.08<br>± 0.27     |
| DCr<br>(ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )                | 91.6<br>± 30.6  | 63.6*<br>± 43.4   | 65.6*<br>± 30.5   | 73.4<br>± 25.8     | 82.0<br>± 37.3     |
| U/P Cr  | 102.0<br>± 50.1 | 13.5*<br>± 11.8   | 33.7*<br>± 24.0   | 90.5<br>± 71.3     | 87.4<br>± 68.2     |
| Osm U<br>(mosm/Kg)                                  | 577<br>± 169    | 293*<br>± 44      | 360*<br>± 71      | 449<br>± 96        | 434<br>± 112       |
| Cl Osm<br>(ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )             | 1.8<br>± 0.5    | 6.3*<br>± 3.5     | 4.0<br>± 2.8      | 2.2<br>± 1.9       | 2.6<br>± 1.9       |
| U/P Osm   | 2.1<br>± 0.6    | 1.1*<br>± 0.1     | 1.2*<br>± 0.3     | 1.6<br>± 0.4       | 1.7<br>± 0.4       |
| EF Osm<br>(%)                                       | 2.2<br>± 0.6    | 12.6*<br>± 8.9    | 6.1<br>± 5.1      | 2.9<br>± 2.2       | 2.8<br>± 2.4       |
| EF Na<br>(%)  | 0.6<br>± 0.4    | 8.9*<br>± 7.3     | 3.8<br>± 4.1      | 1.5<br>± 1.6       | 1.6<br>± 2.1       |
| TCH <sub>2</sub> O<br>(ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 0.79<br>± 0.38  | 0.23*<br>± 0.95   | 0.63<br>± 0.64    | 0.81<br>± 0.63     | 0.83<br>± 0.79     |
| NAG<br>(U/l)  | 3.93<br>± 3.33  |                   |                   |                    | 24.11*<br>± 18.5   |

\* p < 0.05 vs pré-op. (ANOVA)

dos a ventilação mecânica. Fez parte do protocolo de manutenção do pós-op. i., uma perfusão de cristalóides ao débito de 1 ml/Kg/hora, modificado e/ou ocasionalmente suplementado com colóides, de acordo com os parâmetros hemodinâmicos. Neste período foram avaliados dois tipos de variáveis: Clínicas e Laboratoriais. As variáveis Clínicas foram registadas de hora a hora e as Laboratoriais à 1.<sup>a</sup>, 4.<sup>a</sup>, 12.<sup>a</sup> e 24.<sup>a</sup> horas do pós-op. i. A urina para as determinações Laboratoriais constou sempre de colheitas totais, de períodos de 1 hora, após o esvaziamento prévio da bexiga por compressão supra-púbica externa e para saco colector independente. A ministração de fármacos foi avaliada e registada. Os dados Clínicos foram: diurese, ml/min; T.A. sistólica, mmHg e Pressão Venosa Central, cm H<sub>2</sub>O (PVC). Os parâmetros Laboratoriais foram: Dcr, EF Na, EF k, Osm U, Osm P, Cl Osm, EF Osm, Cl H<sub>2</sub>O, TCH<sub>2</sub>O, U/P Cr, U/P Osm, bil t., Hb, Hcto. e NAG à 24.<sup>a</sup> hora. Os cálculos foram efectuados segundo as fórmulas descritas<sup>20</sup>.

**B — Pós-operatório tardio (pós-op. t.)** — às 48, 72, 96 e 144 horas do pós-op. foi avaliada a Creatinina plasmática.

**Definições** — Os critérios de insuficiência renal foram baseados na Creatinina plasmática e na DCr<sup>20</sup>: A — Creatinina plasmática — valores no pré-op. > 1.4 mg/dl; B — Depuração da Creatinina Endógena (DCr) — DCr basal < 80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. A insuficiência renal pré-op. foi classificada em ligeira, moderada e grave conforme os valores de DCr se situaram respectivamente: < 80 > 50, < 50 > 20, < 20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Os critérios de IRA foram apenas baseados nos valores da Creatinina plasmática<sup>21</sup>: Δ > 0.25 mg/dl nas primeiras 24 horas; Δ > 0.5 mg/dl para períodos superiores a 24 horas; qualquer subida da Creatininemia para valores superiores a 1.4 mg/dl. Considerou-se IRA precoce (IRA p) até às 48 horas do pós-op. e IRA tardia (IRA t) após este período. A Oligúria definiu-se para valores < 400 ml de urina nas 24 horas.

**Análise estatística** — Na análise estatística de variáveis contínuas foi utilizada a Análise de Variância Múltipla (ANOVA) com correcção de Bonferroni. Foi ainda utilizada a correlação linear, e na análise de contingência o teste de Fisher. Na análise de variação entre subpopulações do mesmo grupo foi usado o teste t student para amostras não emparelhadas.

Foram considerados significativos valores de p < 0.05.

**Métodos laboratoriais** — As determinações da actividade da NAG foram efectuadas em urina, de colheita espontânea, conservada congelada a -20°C. Foi utilizado o método colorimétrico da 3-cresol-sulfonaftaleína automatizado. No aparelho Hitachi 704, no comprimento de onda de 570 nm, e à temperatura de 30°C. (Valores de referência 0.97-4.17 U/l). As determinações da Hb e Hcto. foram efectuadas em sangue total, por método automático no aparelho Coulter Counter Model S Plus IV. Os doseamentos de bil. t. e Creat. foram efectuados em plasma no multianalisador Hitachi 704. Para a bil. t. utilizámos o método de Jendrassik-Grof, para a Creat. o método de Jaffe cinético, sem desproteínização, e na urina utilizámos o mesmo método com diluição de amostra 1/10. As determinações de sódio e potássio no sangue e urina foram efectuadas por fotometria de chama, no aparelho IL 243 (Labocontrol). Os cloretos foram determinados por coulometria, utilizando o aparelho CMT 10 Chloride Titrator (Radiometer Copenhagen).

As determinações da osmolalidade no plasma e urina foram feitas por crioscopia utilizando o osmómetro Precision modelo Osmette S (Sotel).

## RESULTADOS

Durante o período de estudo, nos 21 doentes protocolados, não houve nenhuma morte, nenhuma reintervenção cirúrgica, nem nenhum doente necessitou de substituição da

função renal. Não encontramos associação entre as doses de Dopamina  $> 5 \mu\text{g/l Kg/min}$  e qualquer dos parâmetros avaliados.

Nos 8 doentes em que doseámos o NAG na urina, o valor médio no pré-op. foi de  $3.93 \pm 3.33$  tendo-se observado um aumento significativo ( $p < 0.05$ ) para  $24.11 \pm 18.5$  às 24 horas (VN:  $0.97$  a  $4.17 \text{ U/L}$ ) (Quadro 3).

### Função Renal

**1 — Pré-operatório (pré-op.):** O valor médio da Creat. foi de  $1.05 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$  e o da DCr  $91.6 \pm 30.6 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ; em 7 doentes (33.3%) havia IR ligeira e em 2 (9.5%) IR moderada; não encontramos relação entre o valor da DCr e a idade, a patologia cardíaca e a Classe funcional.

**2 — Pós-operatório imediato (pós-op. i.):** Em 6 doentes 28.5% (casos 3, 6, 8, 13, 17 e 21) ocorreu IRA p com subidas transitórias da Creat. até às 48 horas do pós-op. (valor máximo  $2.3 \text{ mg/dl}$ ). À 1.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> hora do pós-op. i. verificámos diminuição significativa do valor médio da Creat. Verificámos uma diminuição significativa da DCr até à 4.<sup>a</sup> hora do pós-op. i. ( $p < 0.05$ ), tendo à 12.<sup>a</sup> hora retomado os valores do pré-op. (Quadro 3). Individualmente o comportamento da DCr não foi homogêneo e não encontramos correlação entre o valor pré-op. e as diversas observações no período pós-op. i.. Analisámos a associação entre a DCr  $< 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  no pós-op. i. e a ocorrência de IRA p traduzida pela subida da creatininemia às 24.<sup>a</sup> e 48.<sup>a</sup> horas. Não foi significativa esta associação quando a DCr  $< 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  ocorreu apenas uma vez no pós-op. i.. Quando se analisou a associação entre IRA p e a ocorrência de DCr  $< 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , em duas observações do pós-op. i., esta associação quase atingiu valor significativo ( $p = 0.051$ ). Não encontramos correlação significativa entre o DCr e os tempos de Clamp Ao e de CEC. Não encontramos associação entre o t Clamp Ao e a IRA p, quer considerando a população na globalidade, quer subdividida em t Clamp  $> 60$  ou  $> 90$  minutos. Encontrámos uma correlação significativa entre o índice de Preenchimento e a DCr à 4.<sup>a</sup> hora do pós-op. i. ( $r = 0.5425$ ) ( $p < 0.05$ ). Não encontramos correlação entre a DCr e a TA CEC, PVC, bil. t. e o Hcto.

**3 — Pós-operatório tardio (pós-op. t.):** Em qualquer das observações do pós-op. t. não encontramos variações significativas dos valores médios da Creat. em relação aos valores do pré-op. (Quadro 3). Individualmente, verificaram-se 2 casos (9.5%) de IR transitória tardia (casos 4,5). Nenhum doente necessitou de substituição da função renal.

### Índices de Diagnóstico na IRA

**1 — Volume Urinário;** Nenhum dos doentes teve oligúria. Da comparação do volume urinário/min pré-op. com o do intra-op. e o pós-op. i., verificámos um aumento significativo da diurese no período intra-op. e à 1.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> hora do pós-op. i. ( $p < 0.05$ ) (Quadro 2, 3). Avaliámos a associação entre a presença de volume urinário  $< 0.5 \text{ ml/min}$  e o aparecimento de IRA p, sendo esta associação significativa ( $p < 0.05$ ) à 12.<sup>a</sup> hora do pós-op. i.. Em todas as observações verificámos uma forte correlação entre o volume urinário/min e a Cl Osm (Quadro 3).

**2 — Relação da Creatinina urina/plasma (U/P cr);** Na avaliação pré-op. o valor médio foi de  $102.0 \pm 50.1$ ; à 1.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> hora do pós-op. i. houve uma diminuição significativa desta relação para valores de  $13.48 \pm 11.8$  e  $33.68 \pm 24.0$  respectivamente ( $p < 0.05$ ) (Quadro 3). No entanto, os doentes com IRA p tiveram um comportamento diferente face aos valores deste índice. No grupo com IRA p este índice foi  $> 40$  a

partir da 4.<sup>a</sup> hora enquanto no grupo sem IRA p tal apenas se verificou à 12.<sup>a</sup> hora.

**3 — Relação da Osmolalidade urina/plasma (U/P Osm), Osmolalidade urinária (Osm U), Clearance Osmolar (Cl Osm), Excreção Fraccionada de Osmoles (EF Osm);** Quanto à Osm U apenas no pré-op. o valor médio foi  $> 500 \text{ mOsm/Kg}$  ( $577 \pm 169.3$ ); em todo o período pós-op. i. a média dos valores apenas foi  $< 350 \text{ mOsm/Kg}$  à 1.<sup>a</sup> hora do pós-op. i. sendo significativa a diferença entre o valor pré-op. e qualquer dos valores do pós-op. i. (Quadro 3). A U/P Osm foi  $> 1.3$  nas avaliações pré-op. e pós-op. i. das 12.<sup>a</sup> e 24.<sup>a</sup> horas; às 1.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> horas foi respectivamente igual a 1.1 e 1.24, com uma diminuição significativa ( $p < 0.05$ ); a Cl Osm e a EF osm tiveram um aumento significativo à 1.<sup>a</sup> hora do pós-op. i. ( $p < 0.05$ ) (Quadro 3).

**4 — Sódio urinário (Na U), Excreção Fraccionada de Sódio (EF Na);** Os valores médios do Na U no pós-op. i. não foram significativamente diferentes do valor médio do pré-op. O valor da EF Na no pré-op. foi  $< 1$  ( $0.6 \pm 0.4$ ), tendo apenas 2 doentes (casos 19 e 21) tido valores  $> 1$ . No pós-op. i. os valores médios da EF Na foram  $> 1$  em todas as observações sendo, no entanto, apenas significativa a diferença ( $p < 0.05$ ) entre o pré-op. e a 1.<sup>a</sup> hora do pós-op. i. (Quadro 3); verificou-se que a partir da 4.<sup>a</sup> hora houve grande dispersão dos valores determinados. A associação entre a EF Na  $< 1$  e o aparecimento de IRA p foi significativa à 4.<sup>a</sup> hora. Comparámos, quanto à EF Na o grupo de doentes que fez Furosemido com o que não fez e não verificámos diferença significativa. Encontrámos em todas as observações uma correlação fortemente positiva entre a EF Na e EF Osm (1.<sup>a</sup> h  $r = 0.924$ , 4.<sup>a</sup> h  $r = 0.922$ , 12.<sup>a</sup> h  $r = 0.870$ , 24.<sup>a</sup> h  $r = 0.745$ ). Apenas à 1.<sup>a</sup> hora do pós-op. i. não se verificou correlação entre a EF Na e o Volume urinário (4.<sup>a</sup> h  $r = 0.706$ , 12.<sup>a</sup> h  $r = 0.838$ , 24.<sup>a</sup> h  $r = 0.77$ ) (Quadro 3).

**5 — Reabsorção de Água Livre (TCH  $\rho$ );** O valor médio no pré-op. foi  $0.79 \pm 0.38 \text{ ml/min}$  (Quadro 3), verificando-se apenas à 1.<sup>a</sup> hora do pós-op. i. uma diminuição significativa ( $p < 0.05$ ). Este foi o único período da observação em que 8 dos 21 doentes tiveram Excreção de Água Livre.

### DISCUSSÃO

A IRA é uma complicação grave da Cirurgia Cardíaca, com implicações importantes na sua morbidade e mortalidade<sup>6,7</sup>. Poucos estudos documentam situações de IRA ligeira ou transitória em que os doentes não necessitam de terapêuticas de substituição da função renal e são mantidos com medidas conservadoras baseadas na cuidadosa monitorização e correcção do balanço hidroelectrolítico<sup>5,6,8</sup>. Embora este grau de Insuficiência Renal, raramente tenha repercussões na mortalidade relacionada com o acto cirúrgico<sup>6,9</sup> se se admitir que a IRA ligeira e transitória representa o ponto inicial de um espectro contínuo que termina na IRA isquémica oligúrica, da sua análise podem emergir elementos importantes não só de natureza fisiopatológica, mas também de orientação na monitorização e protecção da função renal durante o pós-op. i..

Classicamente, a IRA precoce tem sido relacionada com a existência de doença renal prévia, com a duração da CEC e com a gravidade da disfunção cardíaca no pós-op. i.<sup>5,18</sup>. A IRA tardia tem sido relacionada com outros factores nomeadamente, com a utilização de fármacos nefrotóxicos<sup>9,18</sup>. No nosso estudo não evidenciamos qualquer relação entre o tipo de intervenção ou a natureza da patologia cardíaca com os valores da DCr. São muito heterogêneos os critérios de definição de IRA nos trabalhos que apresentam incidências desta complicação quando associada à Cirurgia Cardíaca (por ex.: necessidade de substituição da função renal, Creat.

> 5 mg/dl)<sup>1,9</sup>. A aparente alta incidência que encontramos (28.5% para a IRA precoce e 9.5% para a tardia) prende-se com os estreitos critérios por nós utilizados na definição de IRA e que foram impostos pelos objectivos a que nos propusémos.

Durante o período de CEC ocorrem alterações metabólicas e hemodinâmicas complexas. Estas vão desde a activação imunológica resultante do contacto do sangue com o circuito extracorporeal, até às alterações vasomotoras e do metabolismo intracelular induzidas pela hipotermia, passando pelas alterações neurohormonais mediadas pelo Péptido Natriurético Auricular e Hormona Antidiurética<sup>22,23</sup>. De todas as alterações, no entanto, a que tem merecido maior relevância, prende-se com as características de perfusão sistémica provocadas pela CEC. Durante aquele período, a perfusão renal não é suprimida totalmente mas é mantida a cerca de 25% do normal e com características peculiares, nomeadamente, pelo facto de o fluxo não ser pulsátil mas contínuo<sup>18,23</sup>. Como outros autores<sup>9</sup> não encontramos correlação entre a DCr no pós-op i. e os tempos de Clampagem e de CEC. Apesar de a DCr ser um método pouco preciso de avaliação da função renal na IRA (ex.: por reabsorção retrógrada do Filtrado Glomerular) os nossos resultados fazem supor que, embora as condições hemodinâmicas impostas pela técnica possam ter um peso potencialmente importante na agressão renal, a cada vez mais rigorosa adequação do débito de perfusão com a hipotermia, condiciona uma redução das necessidades de consumo energético celular, tornando a CEC *bem* tolerada. Este facto foi comprovado, no nosso estudo, pela ausência de qualquer caso de IRA grave ou prolongada, tendo o pico máximo de Creat. sido apenas de 2.3 mg/dl. No entanto, o doseamento urinário do NAG, marcador sensível de integridade da célula dos túbulos renais, mostrou um aumento significativo às 24 horas do pós-op i., evidenciando que existiu lesão a nível celular<sup>24,25</sup>. No pós-op i. a diminuição significativa da DCr observada à 1.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> horas esteve certamente relacionada com as condições intra-operatórias descritas. A evidência de que o adequado preenchimento vascular é determinante, emergiu da correlação que obtivemos à 4.<sup>a</sup> hora entre o índice de Preenchimento e a DCr.

As alterações da DCr a partir da 4.<sup>a</sup> hora do pós-op i. deixaram de ter um comportamento homogéneo e passaram a ter oscilações, provavelmente relacionáveis, entre outros, com factores hemodinâmicos individuais condicionantes da perfusão renal. Não encontramos correlação significativa entre qualquer dos valores da DCr do pré-op. com os do pós-op. i., o que apoia a hipótese de que a função renal do pré-op. foi condicionada, mais por factores hemodinâmicos de natureza funcional impostos pelo status cardíaco<sup>26</sup>, que por lesões estruturais irreversíveis intrinsecamente renais.

A manutenção de um elevado débito urinário<sup>10,11</sup> e a minitração de Manitol<sup>15,27</sup> durante o período de agressão isquémica e para além deste, têm-se evidenciado dos factores mais importantes na profilaxia da IRA. De facto, durante o período em que a acção farmacológica do Manitol e da Dopamina se exerceu, (intra-op. e 1.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> horas do pós-op. i.) o débito urinário teve um aumento significativo, tendo-se verificado à 12.<sup>a</sup> hora uma associação significativa entre um débito urinário < 0.5 ml/min e a subida da Creat. (IRA p).

A EF Na, que no pré-op. traduziu uma situação de avidez tubular de Na, no pós-op. foi sempre > 1 com padrão de Necrose Tubular Aguda (NTA). No entanto, os valores elevados de EF Na, neste contexto, reflectem mais a excreção da sobrecarga salina intra-op. e a libertação do Péptido Natriurético Auricular por distensão auricular no final da CEC<sup>22,28</sup>, do que lesão tubular. É disso sugestivo o facto de a EF Na ter diminuído ao longo das observações com uma forte correlação com a EF osm e o volume urinário. Apesar de às 12.<sup>a</sup> e 24.<sup>a</sup> horas alguns doentes terem efectuado Furo-

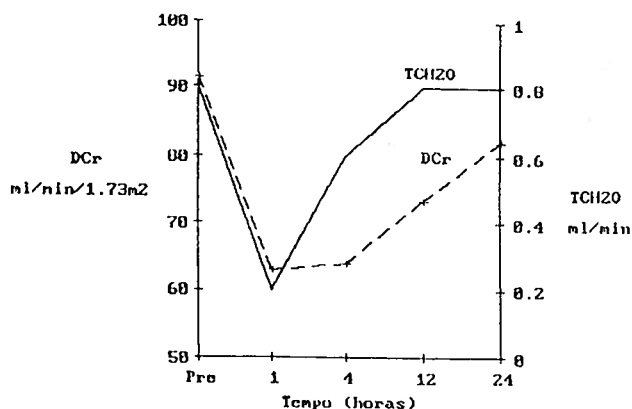


Fig. 1 — Variação dos valores médios de Depuração da Creatinina (DCr) e Reabsorção de água livre (TCH<sub>2</sub>O) no pré-op, 1.<sup>a</sup>, 4.<sup>a</sup>, 12.<sup>a</sup> e 24.<sup>a</sup> h do pós-op. i.

semido, o comportamento da EF Na foi idêntico nestes dois grupos de doentes.

A integridade da função tubular e a evidência de contracção do volume Extracelular, foi demonstrada à 12.<sup>a</sup> e 24.<sup>a</sup> pelos valores > 1.3 e > 40 das relações U/P osm e U/P Cr respectivamente (Quadro 3), altura em que a compensação homeostática da sobrecarga osmótica e salina intra-op. já se teria operado. No mesmo sentido evoluiu a TCH<sub>2</sub>O, revelando tendência para aumento significativo a partir da 4.<sup>a</sup> hora. Aliás, a evolução paralela da DCr e da TCH<sub>2</sub>O, avaliada sequencialmente, é o indicador mais precoce da detecção da IRA pré-renal e um dos mais sensíveis na sua diferenciação com a NTA<sup>29</sup> (Fig. 1). Apenas à 1.<sup>a</sup> hora do pós-op. se verificou uma diminuição significativa de TCH<sub>2</sub>O, resultado, muito provavelmente, do *wash out* medular provocado pelo Manitol e Dopamina<sup>27,30</sup>.

A monitorização hemodinâmica destes doentes, em particular no que concerne ao seu estado de preenchimento vascular, põe questões particulares. Não encontramos qualquer relação entre a PVC, a TA sistólica e a Tensão de perfusão da CEC com qualquer dos índices renais de expansão ou contracção do Espaço Extracelular ou a DCr. Tal facto, já previamente assinalado<sup>10</sup>, realça a necessidade de otimizar esta avaliação com a determinação de Pressão de Encravamento da Artéria Pulmonar (PEAP), uma vez que é através da rigorosa monitorização do estado de expansão ou contracção do volume vascular, que melhor se pode estabelecer o balanço entre uma adequada perfusão e o risco de sobrecarga cardíaca.

Durante a CEC, após um período inicial de diminuição brusca das resistências e aumento significativo da actividade do eixo simpático-adrenérgico, as resistências periféricas tendem a normalizar, mantendo-se, no entanto, as catecolaminas elevadas até cerca de 1 hora após o fim da CEC<sup>23</sup>. Se conjugarmos o final da supra-estimulação adrenérgica com a constante tendência para a contracção do volume intravascular induzida pela hipotermia e CEC, a naturalmente deprimida função cardíaca imediata e o facto de, no nosso protocolo operatório, o Manitol ser apenas ministrado na indução anestésica, o período pós-op. i. surge como particularmente vulnerável ao desenvolvimento de lesão renal por hipoperfusão. De facto na observação da 4.<sup>a</sup> até à 12.<sup>a</sup> hora do pós-op. i. evidenciámos um conjunto de elementos que, associados, localizam aquele período com o ponto mais sensível e crítico para a susceptibilidade de IRA e que coincidiu com o aparecimento dos indicadores de contracção vascular e hipoperfusão renal. Foi à 1.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> hora que a DCr atingiu os valores mais baixos; foi a partir da 4.<sup>a</sup> hora que o débito

urinário se reduziu significativamente; foi à 12.<sup>a</sup> hora que ocorreu a associação entre o débito urinário <0.5 ml/min e a subida da creatinina plasmática; foi a partir da 4.<sup>a</sup> hora que as relações U/P Cr e o U/P Osm atingiram os valores tradicionalmente associados a IRA pré-renal; foi à 4.<sup>a</sup> hora que a TCH<sub>2</sub>O começou a aumentar e foi ainda à 4.<sup>a</sup> hora que a EF Na se reduziu drasticamente tendo havido uma associação entre o valor <1 e a ocorrência de elevação significativa da creatininemia.

**Concluímos** que no Hospital de Sta. Cruz a Cirurgia Cardíaca com CEC foi uma técnica bem tolerada no grupo de doentes estudados e que, embora, durante o período de observação, não se tenham registado casos de IRA grave, ocorreram situações de IRA ligeira e transitória no período pós-op. imediato e tardio. **Demonstrámos** a existência de um período de grande vulnerabilidade à lesão isquémica renal, entre a 4.<sup>a</sup> e a 12.<sup>a</sup> hora do pós-op. resultado da contracção do volume intra-vascular, que pode, eventualmente ser minimizada através da monitorização precisa dos indicadores de avaliação hemodinâmica em doentes de alto risco (PEAP, TCH<sub>2</sub>O, DCr). **Sugerimos** a modificação do protocolo de profilaxia da IRA utilizado, com a introdução de uma segunda minitração de Manitol entre a 1.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> hora do pós-operatório.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todas as Equipas de Enfermagem da Unidade de Cuidados Intensivos e do Serviço de Cirurgia Cardiorrástica pela excelente colaboração dada à execução operacional deste trabalho, e sem a qual não teria sido possível realizá-lo.

Agradecemos a colaboração da Dra. Judite Almeida do Serviço de Patologia Clínica pela execução dos doseamentos do NAG.

## BIBLIOGRAFIA

1. YEBOAH E.D., PETRIE A., PEAD J.L.: Acute renal failure and Open Heart Surgery. *Br Med J* 1972; 415-8.
2. CASALI R., SIMMONS R.L., NAJARIAN J.S., VON HARTZSCH B., BUSELMEIER T.J., KJELLSTRAND C.M.: Acute renal insufficiency complicating major cardiovascular surgery. *Ann Surg* 1975; 3: 370-5.
3. BAHT J.G., GLUCK M.C., F.A.C.P., LOWENSTEIN J., BALDWIN D.S.: Renal failure after open heart surgery. *Ann Intern Med* 1976; 84: 677-82.
4. HILBERMAN M., MYERS B.D., CARRIE B.J., DERBY G., JAMISON R.L., STINSON E.B.: Acute renal failure following cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1979; 6: 880-8.
5. HILBERMAN M., DERBY G.C., SPENCER R.J., STINSON E.B.: Sequential pathophysiological changes characterizing the progression from renal dysfunction to acute renal failure following cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 838-44.
6. GAILIUNAS P., CHAWIA R., LAZARUS J.M., CHON L., SANDERS J., MERRILL J.P.: Acute renal failure following cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 241-3.
7. RIDGEN S.P.A., BARRATT T.M., DILLON M.J., LEVAL M., STARK J.: Acute renal failure complicating cardiopulmonary bypass surgery. *Arch Dis Child* 1982; 57: 425-30.
8. RIDGEN S.P., DILLON M.J., KIND P.R.N., LEVAL M., STARK J., BARRATT T.M.: The beneficial effect of mannitol on postoperative renal function in children undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Nephrol* 1984; 3: 148-51.
9. CAMPDÈRA F.J.G., ALVARO E.M., GALINANES M., GARCIA E., DUARTE J., ARANDA M.R.: Acute renal failure associated with Cardiac Surgery. *Child Nephrol Urol* 1988-89; 9: 138-43.
10. BUSH Jr H.L., HUSE J.B., JOHNSON W.C., O'HARA E.T., NABETH D.C.: Prevention of renal insufficiency after Abdominal Aortic Aneurysm resection by optimal volume loading. *Arch Surg* 1981; 116: 1517-24.
11. PAUL M.D., MAZER C.D., BYRICK R.J., ROSE D.K., GOLDSTEIN M.B.: Influence of mannitol and dopamine on renal function during elective infrarenal aortic clamping in man. *Am J Nephrol* 1986; 6: 427-34.
12. WILLIAM G.C., TAKA A., RICHARD L.G.: Probability of surviving postoperative acute renal failure. Development of a prognostic index. *Ann Surg* 1984; 2: 205-11.
13. RASMUSSEN H.H., PITT E.A., IBELS E.S., MCNEIL E.R.: Prediction of outcome in acute renal failure by discriminating analysis of clinical variables. *Arch Intern Med* 1985; 145: 2015-18.
14. LOHR J.W., MCFARLANE M.J., GRANTHAM J.A.: A Clinical Index to Predict Survival in acute Renal Failure Requiring Dialysis. *Am J Kidney Diseases* 1988; 3: 254-9.
15. LAWRENCE J.P., ROBERT C.E., JUDITH C.B., GREGORY N.R., AARON S.E.: The effect of mannitol and dopamine on the renal response to thoracic aortic cross-clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 608-12.
16. MADIAS N.E., DONOHOE J.F., HARRINGTON J.T.: Postischemic acute renal failure. In Brenner B.M., Lazarus J.M. *Acute renal failure*. Churchill Livingstone NY 1988; 2nd ed: 260-78.
17. MYERS B.D., MILLER D.C., MEHIGAN J.T., OLCOTT C., GOLBETZ H., ROBERTSON C.R., DERBY G., SPENCER R., FRIEDMAN S.: Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest* 1986; 73: 324-41.
18. MYERS B.D., MORAN S.M.: Hemodynamically mediated acute renal failure. *N Engl J Med* 1986; 2: 97-105.
19. BADR K.F., ICHIKAWA I.: Prerenal failure: A deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 1988; 10: 623-9.
20. BRENNER B.M., RECTOR F.C., The Kidney, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1986; third edition; 735-99.
21. MORAN S.M., MYERS B.D.: Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int* 1985; 27: 928-37.
22. SCHAFF H.V., MASHBURN J.P., MCCARTHY P.M., TORRES E.J., BURNETT J.C.: Natriuresis during and early after cardiopulmonary bypass; relationship to atrial natriuretic factor, aldosterone, and antidiuretic hormone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 979-90.
23. KIRKLIN J.W., BARRATT-BOYES B.G.: Hypothermia, Circulatory arrest, and Cardiopulmonary bypass. In *Cardiac Surgery*, John Wiley and sons 1986; Chapter 2.
24. ELLIS B.G., TUCKER S.M., THOMPSON A.E., PRICE R.G.: Presence of serum and tissue forms of N-Acetyl-β-Glucosaminidase in urine from patients with renal disease. *Clinica Chimica Acta* 1975; 64: 195-202.
25. YAKATA M., et al.: Basic studies on assay of NAG activity in urine and its variability in course of renal diseases. *Jap J Clin Path* 1983; Suppl.: 56-90.
26. DZAU V.J.: Renal and circulatory mechanism in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987; 31: 1402-15.
27. LEVINSKY N.G., BERNARD D.B.: Mannitol and loop diuretics in acute renal failure. In Brenner B.M., Lazarus J.M. *Acute renal failure*. Churchill Livingstone NY 1988; 2nd ed: 841-56.
28. WEIDEMANN P., SAXENHOFER H., FERRIER C., SHAW S.G.: Atrial Natriuretic Peptide in man. *Am J Nephrol* 1988; 8: 1-14.
29. PRU C., KJELLSTRAND C.: Urinary indices and chemistries in the differential diagnosis of prerenal failure and acute tubular necrosis. *Seminars in Nephrology* 1985; 3: 224-33.
30. KEE P.M., SMIT A.J., ROSMAN J.B., SLUITER W.J., DONKER J.M.: Effect of intravenous infusion of low-dose dopamine on renal function in normal individuals and in patients with renal disease. *Am J Nephrol* 1986; 6: 42-46.