



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA


Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Valor preditivo das citocinas plasmáticas para lesão renal aguda após cirurgia de ressecção pulmonar: estudo observacional prospectivo



Cristina Monteserín Matesanz^a, Francisco de la Gala^a, Lisa Rancan^b,
Patricia Piñeiro^a, Carlos Simón^c, Alberto Tejedor^d, Elena Vara^b,
Jorge L. Gonzalez-Cantero ^{e,*} e Ignacio Garutti^a

^a Gregorio Marañón University General Hospital, Department of Anesthesiology, Madrid, Espanha

^b Complutense University of Madrid, Medical Faculty, Department of Biochemistry and Molecular Biology III, Madrid, Espanha

^c Gregorio Marañón University General Hospital, Department of Thoracic Surgery, Madrid, Espanha

^d Gregorio Marañón University General Hospital, Department of Nephrology, Madrid, Espanha

^e Gregorio Marañón University General Hospital, Department of Radiology, Madrid, Espanha

Recebido em 29 de maio de 2018; aceito em 5 de dezembro de 2018

Disponível na Internet em 24 de maio de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Lesão renal aguda;
Cirurgia de ressecção pulmonar;
Ventilação monopulmonar;
Inflamação;
Citocinas;
Interleucina-6

Resumo

Justificativa e objetivos: Os pacientes submetidos à cirurgia de ressecção pulmonar apresentam risco de desenvolver lesão renal aguda pós-operatória. A determinação dos níveis de citocinas permite detectar uma resposta inflamatória precoce. Investigamos a relação temporal entre o estado inflamatório perioperatório e o desenvolvimento de lesão renal aguda após cirurgia de ressecção pulmonar. Além disso, avaliamos o impacto da lesão renal aguda no desfecho e analisamos a viabilidade das citocinas para prever este tipo de lesão.

Métodos: No total, foram analisados prospectivamente 174 pacientes agendados para cirurgia eletiva de ressecção pulmonar com períodos intraoperatórios de ventilação monopulmonar. Lavado bronco-alveolar com fibra óptica foi realizado em cada pulmão antes e após os períodos de ventilação monopulmonar para análise das citocinas. Os níveis de citocina foram medidos a partir de amostras de sangue arterial em cinco momentos. A lesão renal aguda foi diagnosticada dentro de 48 horas após a cirurgia, com base nos critérios para sua verificação. Analisamos a associação entre lesão renal aguda e complicações cardiopulmonares, tempo de internação em unidade de terapia intensiva e de internação hospitalar, reinternação em unidade de terapia intensiva e mortalidade a curto e longo prazos.

* Autor para correspondência.

E-mail: jorgegonzalezcantero@gmail.com (J.L. Gonzalez-Cantero).

Resultados: A incidência de lesão renal aguda no estudo foi de 6,9% (12/174). Os pacientes com lesão renal aguda apresentaram níveis mais altos de citocinas plasmáticas após a cirurgia, mas não foram detectadas diferenças nas citocinas alveolares. Embora nenhum paciente tenha precisado de terapia renal substitutiva, os com lesão renal aguda apresentaram maior incidência de complicações cardiopulmonares e aumento da mortalidade geral. A interleucina-6 plasmática em seis horas foi a citocina mais preditiva de lesão renal aguda (ponto de corte em 4,89 pg.mL⁻¹).

Conclusões: O aumento dos níveis plasmáticos de citocinas no pós-operatório está associado à lesão renal aguda após cirurgia de ressecção pulmonar no estudo, o que piora o prognóstico. A interleucina-6 plasmática pode ser usada como um indicador precoce para pacientes com risco de desenvolver lesão renal aguda após cirurgia de ressecção pulmonar.

© 2019 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Acute kidney injury;
Lung resection surgery;
One-lung ventilation;
Inflammation;
Cytokines;
Interleukin-6

Predictive value of plasma cytokines for acute kidney injury following lung resection surgery: prospective observational study

Abstract

Background and objectives: Patients undergoing lung resection surgery are at risk of developing postoperative acute kidney injury. Determination of cytokine levels allows the detection of an early inflammatory response. We investigated any temporal relationship among perioperative inflammatory status and development of acute kidney injury after lung resection surgery. Furthermore, we evaluated the impact of acute kidney injury on outcome and analyzed the feasibility of cytokines to predict acute kidney injury.

Methods: We prospectively analyzed 174 patients scheduled for elective lung resection surgery with intra-operative periods of one-lung ventilation. Fiberoptic broncho-alveolar lavage was performed in each lung before and after one-lung ventilation periods for cytokine analysis. As well, cytokine levels were measured from arterial blood samples at five time points. Acute kidney injury was diagnosed within 48 h of surgery based established criteria for its diagnosis. We analyzed the association between acute kidney injury and cardiopulmonary complications, length of intensive care unit and hospital stays, intensive care unit re-admission, and short-term and long-term mortality.

Results: The incidence of acute kidney injury in our study was 6.9% (12/174). Acute kidney injury patients showed higher plasma cytokine levels after surgery, but differences in alveolar cytokines were not detected. Although no patient required renal replacement therapy, acute kidney injury patients had higher incidence of cardiopulmonary complications and increased overall mortality. Plasma interleukin-6 at 6 h was the most predictive cytokine of acute kidney injury (cut-off point at 4.89 pg.mL⁻¹).

Conclusions: Increased postoperative plasma cytokine levels are associated with acute kidney injury after lung resection surgery in our study, which worsens the prognosis. Plasma interleukin-6 may be used as an early indicator for patients at risk of developing acute kidney injury after lung resection surgery.

© 2019 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A lesão renal aguda (LRA) pós-operatória é uma complicação grave após grandes procedimentos cirúrgicos com alto impacto na morbimortalidade. Pode ocorrer após cirurgia torácica não cardíaca com taxas de incidência de 5% a 7%¹⁻³ na cirurgia para ressecção pulmonar (CRP).

No campo da cirurgia torácica, várias condições foram propostas como fatores predisponentes ao surgimento de LRA, tais como hipertensão, uso pré-operatório de inibidores

da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina, comprometimento da função renal pré-operatória e procedimentos abertos.^{2,3} De forma semelhante, a resposta inflamatória após uma cirurgia torácica poderia ser considerada como um outro gatilho para o desenvolvimento de LRA pós-operatória.⁴

Tradicionalmente, a LRA tem sido reconhecida como uma deterioração da função renal devido a um dano estrutural e, normalmente, é diagnosticada através de alterações na creatinina sérica e reduções no débito urinário. Porém,

considerando que a LRA também é um processo inflamatório, a determinação das proteínas envolvidas em sua patogênese pode fornecer ferramentas únicas para sua avaliação e prevenção antes que um dano renal considerável seja estabelecido. Interleucinas (ILs) são citocinas inflamatórias que exercem um papel fundamental na fisiopatologia da LRA. Concretamente, foi sugerido que a IL-6 promove uma resposta inflamatória prejudicial ao mesmo tempo em que protege os rins de uma lesão adicional,⁵ embora os elevados níveis plasmáticos de IL-6 após cirurgia de grande porte estejam relacionados à mortalidade pós-operatória.⁶

Fizemos um estudo observacional prospectivo de pacientes adultos submetidos à cirurgia torácica não cardíaca para determinar qualquer relação temporal entre a resposta inflamatória local e sistêmica no perioperatório e a LRA no pós-operatório. Nossa hipótese foi que os pacientes com estado inflamatório mais intenso teriam maior incidência de LRA pós-operatória. O principal objetivo de nosso trabalho foi avaliar a viabilidade das ILs alveolares e plasmáticas como biomarcadores preditivos de inflamação no diagnóstico precoce da LRA após CRP com a aplicação de ventilação monopulmonar (VMP).

Métodos

Este estudo foi concebido como um subestudo prospectivo, observacional e unicêntrico de um ensaio clínico fase IV – estudo da resposta inflamatória pulmonar e sistêmica secundária à cirurgia para ressecção pulmonar com anestesia intravenosa *versus* anestesia inalatória com agentes halogenados⁷ (EudraCT 2011-002294-29 em www.clinicaltrialsregister.eu e NCT 02168751 em www.clinicaltrials.gov) –, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica (Presidente Dr. Díaz Otero, 1º de agosto de 2011, código FIBHGM-ECNC003-2011, Madri, Espanha) e feito de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque. Os participantes elegíveis assinaram um termo de consentimento informado.

Casuística

Os pacientes que participaram deste estudo são de ambos os sexos e maiores de 18 anos, agendados para CRP eletiva. Excluímos desta análise qualquer paciente com pelo menos um dos seguintes critérios: volume expiratório forçado no primeiro segundo $\leq 50\%$ ou capacidade vital forçada $\leq 50\%$ dos valores previstos, tratamento com corticosteroides ou agentes imunossupressores durante os três meses anteriores, transfusão de sangue durante os 10 dias anteriores, insuficiência cardíaca (estado funcional III–IV de acordo com a classificação da *New York Heart Association*) durante a semana anterior, incapacidade de fazer uma estratégia de ventilação pulmonar protetora, gravidez e amamentação.

Os participantes foram recrutados consecutivamente e alocados aleatoriamente em dois grupos, dependendo do anestésico usado durante o período intraoperatório (propofol *versus* sevoflurano). Não houve diferença entre os grupos quanto ao manejo perioperatório.

Intervenção

A indução da anestesia foi feita com fentanil ($3\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), propofol ($2\text{--}3\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) e rocurônio ($0,6\text{--}1\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). A intubação orotraqueal foi feita com tubo de duplo lúmen (35–37 Fr para mulheres e 39–41 Fr para homens) e a colocação do tubo foi verificada por fibrobroncoscopia. Bloqueadores endobrônquicos não foram usados. A anestesia foi mantida com propofol ou sevoflurano para preservar um valor de índice bispectral em 40–60. A analgesia foi administrada por meio de cateter paravertebral colocado no hemitórax cirúrgico correspondente no nível dorsal (D) D5–D6, através do qual bupivacaína a 0,5% foi administrada em uma dose inicial em *bolus* de $0,15\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, seguida por uma taxa de infusão contínua de $6\text{--}10\ \text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$.

Os pacientes foram tratados com ventilação controlada por volume por meio de um ventilador Primus (Drägerwerk, AG&Co. KGaA, Lübeck, Alemanha). Os parâmetros respiratórios usados durante a ventilação dos dois pulmões (VDP) foram os seguintes: volume corrente (VC) $8\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ de peso corporal ideal (PCI), pressão positiva expiratória final (PEEP) $5\ \text{cm H}_2\text{O}$, fração inspirada de oxigênio (FiO_2) de $0,4\text{--}0,5$ e frequência respiratória (FR) para obter uma pressão de dióxido de carbono expirado (etCO_2) a $30\text{--}35\ \text{mmHg}$. Durante a VMP, os seguintes ajustes ocorreram: VC $6\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ de PCI, PEEP $5\ \text{cm H}_2\text{O}$, FiO_2 $0,6\text{--}1$ para obter saturação de oxigênio periférico (SpO_2) $>90\%$ e FR para permitir hipercapnia permissiva. Para tratar a hipoxemia durante a VMP apesar da FiO_2 1, manobras de recrutamento alveolar e pressão positiva contínua nas vias aéreas (*Continue Positive Airway Pressure* – CPAP) foram aplicadas ao pulmão não dependente.

Um cateter de artéria radial (sensor FloTrac, Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, Califórnia, EUA) foi inserido para monitorar os dados hemodinâmicos, inclusive débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), volume sistólico (VS), variação do volume sistólico (VVS), índice do volume sistólico (IVS) e pressão arterial invasiva (PAI). Uma fluidoterapia intravenosa restritiva foi estabelecida de acordo com a taxa de infusão de fluidos, fixada em $2\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, com o objetivo de manter o débito urinário $\geq 0,5\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Caso o débito urinário diminuísse, uma dose em *bolus* de cristaloides (250 mL) era administrada.

Os parâmetros intraoperatórios registrados incluíram VC, FR, volume minuto, FiO_2 , SpO_2 , etCO_2 , pressões das vias aéreas (pico, platô, média, expiratória final e pressão de condução), complacência dinâmica pulmonar e parâmetros hemodinâmicos (DC, CI, VS, VVS, IVS e PAI), todos os quais foram medidos com o paciente em decúbito lateral em três momentos: imediatamente antes do estabelecimento da VMP (linha de base), 30 min após o início da VMP e imediatamente após a restauração da VDP.

Amostras e métodos de mensuração

As amostras de sangue arterial foram colhidas em cinco momentos: imediatamente antes do estabelecimento da VMP (linha de base), 30 min após o início da VMP, imediatamente após a restauração da VDP, seis horas após a cirurgia e 18 horas após a cirurgia. Da mesma forma, os níveis dos biomarcadores inflamatórios foram determinados cinco minutos

antes do início da VMP e na restauração da VDP - a partir de amostras do lavado broncoalveolar (LBA) colhidas de cada pulmão com um fibrobronoscópio de 4,5 mm, introduzido no brônquio inferior esquerdo, inferior direito, ou brônquio médio até encontrar resistência. Uma primeira injeção com solução salina foi aplicada e o sobrenadante foi descartado, seguida por uma segunda injeção com solução salina (25 mL), de onde o líquido aspirado foi analisado.

O sangue e as amostras de LBA foram filtrados com gaze estéril e centrifugados a 400 RPM por 15 min a 4 °C. O sobrenadante foi armazenado a -20 °C até ser analisado em um laboratório especializado. Além do monóxido de carbono (CO), analisado com o método de Omura e Sato, os biomarcadores restantes (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), o óxido nítrico (NO), a metalo-proteinase da matriz 2 (MMP-2) e a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) foram analisados com o método *Western blot*.

Dados pós-operatórios

A LRA foi diagnosticada dentro de 48h da cirurgia, com base nos critérios do estudo AKIN,⁸ como um aumento de pelo menos 0,3 mg.dL⁻¹ de creatinina e/ou uma diminuição do débito urinário abaixo de 0,5 mL.kg⁻¹.h⁻¹ por mais de seis horas.

Também relatamos o desenvolvimento de complicações pulmonares pós-operatórias, tais como atelectasias (colapso do parênquima pulmonar em radiografias e/ou necessidade de CPAP ou fibrobronoscopia), pneumonia (nova consolidação em um ou mais lobos, hiperleucocitose, temperatura > 38 °C, cultura positiva) e insuficiência respiratória (PaO₂ < 60 mmHg em ar ambiente, PaO₂/FiO₂ < 300 ou SpO₂ < 90% e necessidade de oxigenoterapia), bem como o desenvolvimento de complicações cardíacas pós-operatórias, inclusive infarto do miocárdio (curva típica de CPK, CK-MB/CPK \geq 6% ou troponina-I \geq 1,5 ng.mL⁻¹ com pelo menos um dos seguintes critérios: dor torácica, elevação ou depressão do segmento ST, ondas Q patológicas, procedimento coronariano), arritmias instáveis (taquiarritmias ventriculares e supraventriculares com instabilidade hemodinâmica que requeira terapia antiarrítmica e/ou cardioversão elétrica) e insuficiência cardíaca congestiva (evidência clínica, hemodinâmica e radiológica de sobrecarga de água pulmonar que exigia diuréticos, vasodilatadores ou suporte simpatomimético).

Além disso, registramos os tempos de internação hospitalar e em UTI, a readmissão em UTI, a mortalidade em curto prazo (em 30 dias e em seis meses) e a mortalidade em longo prazo (em um ano e em três).

Os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar e durante os primeiros três anos após a cirurgia.

Análise estatística

Os resultados foram expressos em frequências absolutas para os parâmetros categóricos. Os dados contínuos distribuídos normalmente foram expressos em média e desvio-padrão (DP), enquanto os dados contínuos não distribuídos normalmente foram expressos em mediana e intervalo interquartil (IR). O teste de Kolmogorov-Smirnov

foi usado para investigar a normalidade da distribuição dos dados.

As variáveis qualitativas foram analisadas com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, se pelo menos uma célula tivesse uma contagem esperada < 5. A comparação contínua dos dados foi feita com o teste *t* de Student não pareado ou o teste *U* de Mann-Whitney, conforme apropriado. Usamos o coeficiente de correlação de Pearson para estudar o grau de associação linear entre os níveis de citocinas no sangue e nas amostras alveolares na restauração da VDP.

Os modelos de regressão logística binária (método de Wald), para obter as razões de chance (*odds ratio* - OR) ajustadas por estimativa e seus intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram usados para estabelecer os determinantes mais significativos de LRA pós-operatória após CRP. Em um primeiro modelo, todas as variáveis demográficas e cirúrgicas com diferenças significativas entre os grupos LRA e não LRA foram consideradas como variáveis candidatas para a seleção *backward*. Uma segunda análise de regressão logística foi feita para determinar as citocinas mais preditivas de LRA pós-operatória entre os biomarcadores medidos, com diferenças significativas entre os grupos LRA e não LRA. Apenas as variáveis que mostraram um valor de *p* < 0,05 foram retidas nos modelos finais de regressão.

Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foram criadas para estimar os pontos de corte das citocinas para o diagnóstico de LRA entre aqueles retidos no modelo de regressão. Sensibilidade e especificidade foram calculadas e um ponto de corte foi estabelecido com base na estatística do índice de Youden.

A análise estatística foi feita com o programa SPSS Statistics Base 22.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL USA). O valor de *p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Foram incluídos no estudo 180 pacientes consecutivos programados para CRP eletiva. Seis deles foram excluídos devido a desvio do protocolo. Os demais participantes finalizaram com sucesso o estudo (fig. 1).

Dados demográficos e cirúrgicos do pacientes

O grupo LRA tinha idades mais avançadas e índices maiores de massa corporal do que o grupo não LRA. A hipertensão pré-operatória também foi significativamente diferente entre os grupos e a duração cirúrgica foi maior no grupo LRA (tabela 1). As informações respiratórias e hemodinâmicas no intraoperatório foram semelhantes nos dois grupos (tabela 2 e tabela 3). Doze pacientes (6,9%) desenvolveram LRA pós-operatória.

Resposta inflamatória pulmonar e sistêmica (tabela 4 e tabela 5)

No início do estudo, a única diferença significativa entre os grupos LRA e não LRA eram os valores plasmáticos de NO mais elevados no primeiro do que no

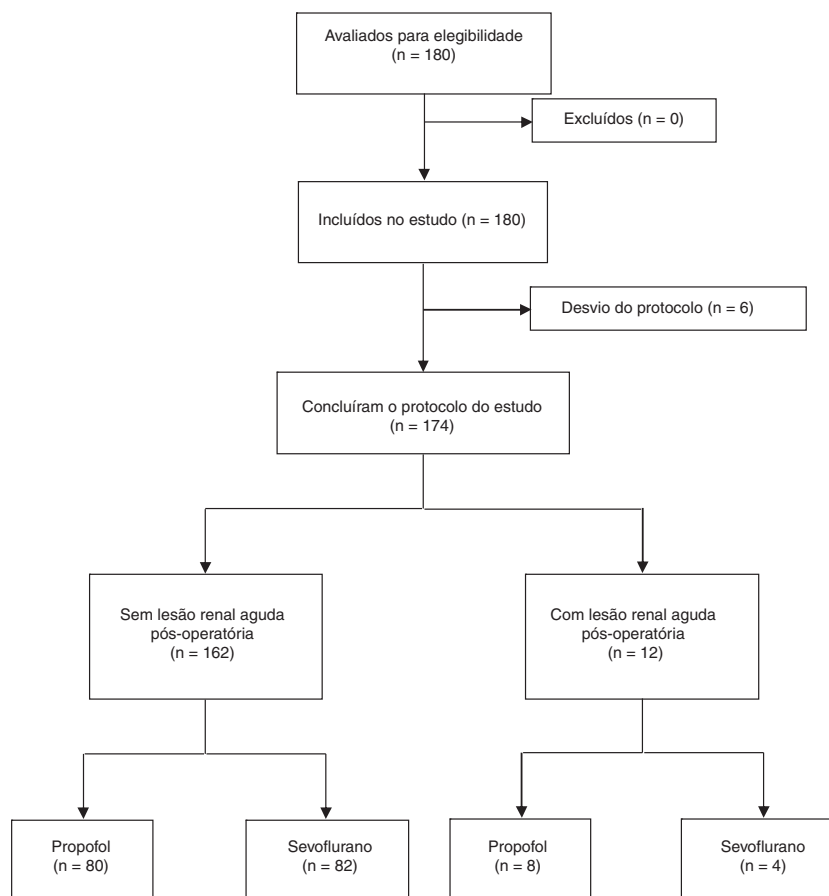


Figura 1 Fluxograma do progresso do paciente durante as fases do estudo.

Tabela 1 Dados demográficos e cirúrgicos dos pacientes

	Não LRA	LRA	p-valor
Sexo (masculino/feminino)	101/61	11/1	0,041
Idade (anos)	65 (56–70)	73 (64–77)	0,037
Peso (kg)	70 (62–80)	85 (65–107)	0,043
Altura (cm)	166 (160–171)	170 (162–177)	0,197
IMC (kg.m ⁻²)	26 (23–28)	29 (25–33)	0,036
FEV ₁ (% valor previsto)	94 (79–111)	88 (63–97)	0,058
CVF (% valor previsto)	102 (93–119)	100 (90–103)	0,115
Razão FEV ₁ /CVF (% valor previsto)	73 (66–81)	71 (64–80)	0,699
Hipertensão (presença/ausência)	67/95	12/0	<0,0001
ASA (I/II/III/IV)	8/94/59/1	0/2/10/0	0,016
Lado (direito/esquerdo)	91/71	7/5	0,021
Duração da cirurgia (min)	293 (227–350)	413 (300–486)	0,002
Tipo de cirurgia (Pneumectomia/Lobectomia/Atípica)	9/72/81	2/7/3	0,129
Manutenção da anestesia (Propofol/Sevoflurano)	80/82	8/4	0,248

ASA, estado físico de acordo com a classificação da *American Society of Anesthesiologists*; CVF, capacidade vital forçada; IMC, índice de massa corporal; LRA, lesão renal aguda; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Dados expressos em frequências absolutas ou medianas (P25-P75).

p-valor, teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis não contínuas e teste *t* de Student não pareado ou o teste *U* de Mann-Whitney para variáveis contínuas, conforme apropriado.

segundo grupo: 33,87 (30,09–36,98) mmol.L⁻¹ vs. 30,85 (28,44–32,60) mmol.L⁻¹, respectivamente. Durante o período intraoperatório, diferenças significativas não foram detectadas entre os grupos, tanto no nível plasmático

quanto nos níveis de citocinas alveolares ou nos pulmões dependente e não dependente.

Os pacientes com LRA apresentaram níveis significativamente mais altos de diversas citocinas plasmáticas após a

Tabela 2 Parâmetros respiratórios intraoperatórios

		Não LRA	LRA	p-valor
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	Basal	347 (286–391)	319 (217–427)	0,560
	VMP	101 (86–124)	111 (81–176)	0,431
PaCO ₂ (mmHg)		313 (234–392)	318 (246–356)	0,593
	Basal	44 (41–49)	49 (44–51)	0,208
	VMP	48 (43–53)	50 (45–53)	0,582
Pressão de pico (cm.H ₂ O ⁻¹)		48 (43–53)	49 (44–52)	0,904
	Basal	21 (19–23)	22 (19–22)	0,929
	VMP	25 (22–29)	26 (24–29)	0,296
Pressão de platô (cm.H ₂ O ⁻¹)		21 (18–24)	22 (21–26)	0,116
	Basal	18 (16–21)	18 (16–19)	0,356
	VMP	21 (18–23)	21 (19–23)	0,929
Complacência (mL.cm.H ₂ O ⁻¹)		18 (15–21)	21 (16–22)	0,114
	Basal	40 (34–46)	46 (36–57)	0,176
	VMP	29 (24–35)	30 (27–39)	0,438
Pressão de condução (cm.H ₂ O ⁻¹)		39 (31–49)	41 (28–52)	0,760
	Basal	13 (11–16)	12 (11–15)	0,557
	VMP	15 (12–18)	16 (13–17)	0,771
		13 (10–15)	12 (11–17)	0,934

Basal, imediatamente antes de iniciar a VMP; FiO₂, fração inspirada de oxigênio; LRA, lesão renal aguda; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono arterial; PaO₂, pressão parcial de oxigênio arterial; VDP, imediatamente após a restauração; VDP, ventilação dos dois pulmões; VMP, 30 min após o início da VMP; VMP, ventilação monopulmonar.

Dados expressos em mediana (P25-P75).

p-valor, teste *t* de Student não pareado ou teste *U* de Mann-Whitney, conforme apropriado.

Tabela 3 Dados hemodinâmicos intraoperatórios

		Não LRA	LRA	p-valor
Pressão arterial média (mmHg)	Basal	76 (67–90)	73 (62–80)	0,109
	VMP	75 (65–86)	64 (62–72)	0,024
Frequência cardíaca (bpm)		81 (70–92)	78 (70–87)	0,702
	Basal	71 (61–79)	70 (64–89)	0,605
	VMP	71 (62–80)	68 (60–84)	0,630
Índice cardíaco (mL.min ⁻¹ .m ⁻²)		74 (64–85)	76 (71–81)	0,647
	Basal	2,5 (2,1–3,1)	2,4 (2,1–3)	0,819
	VMP	2,45 (2–3)	2,15 (2–2,5)	0,058
Variação do volume sistólico (%)		2,7 (2,3–3,2)	2,65 (2,4–3,2)	0,974
	Basal	12 (9–17)	13,5 (8,5–16)	0,950
	VMP	9 (7–12)	8,5 (7–11)	0,816
Índice do volume sistólico (mL.min ⁻¹)		9,5 (7–13)	9,5 (7–12)	0,898
	Basal	35 (29–42)	35 (32–39)	0,995
	VMP	35 (30–44)	33 (29–36)	0,117
Hemoglobina (g.dL ⁻¹)		37 (31–43)	36 (30–45)	0,659
	Basal	13 (12–14)	13 (12–14)	0,919
	VMP	13 (12–14)	12 (12–15)	0,929
		13 (12–14)	12 (11–15)	0,661

Basal, imediatamente antes de iniciar a VMP; LRA, lesão renal aguda; VDP, imediatamente após a restauração; VDP, ventilação dos dois pulmões; VMP, 30 min após o início da VMP; VMP, ventilação monopulmonar.

Dados expressos em mediana (P25-P75).

p-valor, teste *t* de Student não pareado ou teste *U* de Mann-Whitney, conforme apropriado.

intervenção, comparado aos pacientes não LRA; 6 h TNF- α : 11,22 (9,18–12,93) pg.mL⁻¹ vs. 9,02 (7,58–11,48) pg.mL⁻¹; 6 h IL-1: 43,64 (41,76–47,93) pg.mL⁻¹ vs. 31,55 (24,52–45,17) pg.mL⁻¹; 6 h IL-2: 1,44 (1,29–1,47) pg.mL⁻¹

vs. 1,01 (0,92–1,41) pg.mL⁻¹; 6 h IL-6: 5,33 (4,44–6,19) pg.mL⁻¹ vs. 3,66 (2,99–4,91) pg.mL⁻¹; 18 h IL-4: 0,44 (0,41–0,48) pg.mL⁻¹ vs. 0,39 (0,36–0,44) pg.mL⁻¹, respectivamente) (fig. 2).

Tabela 4 Lesão renal aguda pós-operatória e biomarcadores plasmáticos

	LRA	Basal	VMP	VDP	6h PO	18h PO
TNF- α (pg.mL ⁻¹)	Sim	6,84 (6,09–7,23)	8,61 (7,56–9,81)	8,35 (7,14–11,31)	11,22 (9,18–12,93) ^a	9,12 (7,59–9,90)
	Não	6,99 (6,48–7,43)	8,58 (7,85–9,13)	9,12 (7,98–11,08)	9,02 (7,58–11,48)	8,44 (7,46–9,46)
IL-1 (pg.mL ⁻¹)	Sim	25,72 (20,00–29,36)	34,12 (29,07–38,26)	31,93 (29,84–37,16)	43,64 (41,76–47,93) ^a	35,05 (26,03–44,61)
	Não	27,88 (24,91–31,74)	30,92 (28,52–34,42)	31,51 (27,98–35,94)	31,55 (24,52–45,17)	32,53 (26,01–42,69)
IL-2 (pg.mL ⁻¹)	Sim	0,87 (0,86–0,95)	1,54 (1,18–1,79)	1,30 (0,88–1,51)	1,44 (1,29–1,47) ^a	1,27 (0,95–1,49)
	Não	0,85 (0,81–0,90)	1,24 (1,16–1,53)	1,02 (0,87–1,52)	1,01 (0,92–1,41)	1,00 (0,93–1,39)
IL-4 (pg.mL ⁻¹)	Sim	0,33 (0,31–0,34)	0,34 (0,31–0,35)	0,35 (0,30–0,36)	0,38 (0,36–0,40)	0,44 (0,41–0,48) ^a
	Não	0,34 (0,31–0,37)	0,34 (0,31–0,37)	0,35 (0,31–0,38)	0,37 (0,34–0,40)	0,39 (0,36–0,44)
IL-6 (pg.mL ⁻¹)	Sim	2,93 (2,38–3,12)	3,47 (2,60–3,91)	4,57 (3,63–4,87)	5,33 (4,44–6,19) ^b	4,18 (3,07–4,32)
	Não	3,00 (2,84–3,12)	3,75 (3,26–4,00)	4,01 (3,55–5,08)	3,66 (2,99–4,91)	3,67 (3,01–4,40)
IL-10 (pg.mL ⁻¹)	Sim	0,09 (0,08–0,10)	0,09 (0,07–0,13)	0,10 (0,09–0,10)	0,10 (0,09–0,10)	0,09 (0,08–0,10)
	Não	0,09 (0,08–0,10)	0,10 (0,08–0,12)	0,10 (0,09–0,11)	0,09 (0,08–0,10)	0,09 (0,09–0,10)
CO (pmoL.mL ⁻¹)	Sim	2,68 (2,48–2,86)	2,82 (2,50–2,91)	2,82 (2,65–2,86)	3,01 (2,76–3,21)	3,03 (2,87–3,22)
	Não	2,61 (2,45–2,84)	2,83 (2,64–2,99)	2,80 (2,65–3,00)	2,79 (2,68–2,93)	2,91 (2,78–3,01)
NO (mmoL.mL ⁻¹)	Sim	33,87 (30,09–36,98) ^a	33,93 (30,28–38,17)	32,12 (27,83–41,38)	27,29 (25,81–29,32)	30,36 (28,69–34,44)
	Não	30,85 (28,44–32,60)	31,88 (25,16–39,06)	33,38 (29,74–40,99)	27,53 (25,37–30,92)	29,13 (26,07–31,08)
MMP-2 (pg.mL ⁻¹)	Sim	222,70 (217,64–246,50)	350,43 (321,11–365,55)	489,55 (409,21–533,00)	619,97 (576,02–637,01)	625,74 (471,53–640,17)
	Não	219,76 (192,62–249,88)	348,59 (311,76–368,20)	445,30 (382,89–527,47)	433,69 (378,99–618,81)	509,42 (439,72–620,49)
MCP-1 (pg.mL ⁻¹)	Sim	232,59 (188,49–247,25)	244,36 (211,87–300,84)	340,27 (323,75–370,28)	366,14 (349,90–394,43)	381,22 (352,23–389,99)
	Não	243,54 (211,45–278,30)	258,78 (228,85–290,40)	351,11 (319,41–379,73)	360,28 (334,67–386,01)	367,04 (343,74–391,07)

18h PO, 18h após a cirurgia; 6h PO, 6h após a cirurgia; Basal, imediatamente antes de iniciar a VMP; CO, monóxido de carbono; IL, interleucina; LRA, lesão renal aguda; MCP-1, proteína quimiotática de monócitos-1; MMP-2, metaloproteinase da matriz 2; NO, óxido nítrico; PO, pós-operatório; TNF- α , fator de necrose tumoral- α ; VDP, imediatamente após a restauração; VDP, ventilação dos dois pulmões; VMP, 30min após o início da VMP; VMP, ventilação monopulmonar.

Dados expressos em mediana (P25-P75).

p-valor, teste *t* de Student não pareado ou teste *U* de Mann-Whitney, quando apropriado.

^a *p* < 0,05.

^b *p* < 0,01.

Tabela 5 Lesão renal aguda pós-operatória e biomarcadores alveolares

	LRA	Pulmão não dependente		Pulmão dependente	
		Basal	Final	Basal	Final
TNF- α (pg.mL ⁻¹)	Sim	14,72 (13,70–16,95)	21,83 (20,84–23,86)	15,09 (14,12–16,02)	22,79 (20,45–25,81)
	Não	14,96 (13,71–15,89)	21,12 (20,11–24,35)	15,03 (14,02–15,95)	21,18 (19,94–24,79)
IL-1 (pg.mL ⁻¹)	Sim	134 (106–169)	199 (173–209)	126 (112–130)	192 (177–257)
	Não	128 (117–143)	189 (169–219)	127 (110,5–138)	190,5 (172–220)
IL-2 (pg.mL ⁻¹)	Sim	2,15 (2,00–2,41)	3,12 (3,00–4,06)	2,20 (1,95–2,48)	3,45 (3,07–4,04)
	Não	2,16 (1,97–2,36)	3,22 (2,93–3,82)	2,14 (1,98–2,26)	3,18 (2,92–3,61)
IL-4 (pg.mL ⁻¹)	Sim	0,41 (0,39–0,45)	0,84 (0,68–0,93)	0,42 (0,37–0,50)	0,83 (0,72–0,90)
	Não	0,41 (0,38–0,43)	0,84 (0,72–0,92)	0,41 (0,39–0,44)	0,83 (0,73–0,94)
IL-6 (pg.mL ⁻¹)	Sim	6,33 (5,94–6,73)	7,47 (7,06–8,25)	6,55 (5,70–7,18)	7,38 (6,94–7,93)
	Não	6,31 (5,86–6,85)	7,34 (6,90–8,00)	6,34 (5,89–6,84)	7,25 (6,89–7,85)
IL-10 (pg.mL ⁻¹)	Sim	42,40 (40,00–44,00)	42,55 (40,00–43,70)	41,70 (40,60–42,60)	40,85 (39,05–44,75)
	Não	41,20 (40,00–42,20)	42,30 (40,05–44,75)	41,40 (39,90–42,60)	42,35 (40,00–45,20)
CO (pmoL.mL ⁻¹)	Sim	6,58 (5,68–7,22)	8,51 (7,42–9,31)	5,87 (5,21–7,04)	8,01 (7,02–8,56)
	Não	6,46 (5,74–7,24)	8,13 (7,52–8,74)	6,48 (5,88–7,20)	8,01 (7,38–8,69)
NO (mmoL.mL ⁻¹)	Sim	0,30 (0,19–0,42)	0,31 (0,28–0,53)	0,27 (0,20–0,31)	0,39 (0,28–0,82)
	Não	0,28 (0,21–0,37)	0,35 (0,25–0,64)	0,28 (0,21–0,35)	0,39 (0,29–0,76)
MMP-2 (pg.mL ⁻¹)	Sim	4,39 (4,15–5,01)	8,34 (7,67–9,63)	4,32 (3,99–5,02)	8,93 (7,26–9,44)
	Não	4,52 (4,24–4,84)	9,17 (7,96–9,78)	4,48 (4,21–4,87)	8,63 (7,89–9,74)
MCP-1 (pg.mL ⁻¹)	Sim	382,99 (356,29–391,11)	531,52 (512,44–549,75)	369,45 (361,82–376,14)	549,49 (532,63–565,95)
	Não	380,99 (358,50–396,55)	545,12 (523,77–566,02)	375,71 (352,58–391,99)	543,13 (525,42–568,23)

Basal, imediatamente antes de iniciar a ventilação monopulmonar; CO, monóxido de carbono; Final, imediatamente após restaurar a ventilação dos dois pulmões; IL, interleucina; LRA, lesão renal aguda; MCP-1, proteína quimiotática de monócitos-1; MMP-2, metaloproteinase da matriz 2; NO, óxido nítrico; TNF- α , fator de necrose tumoral- α .

Dados expressos em mediana (P25-P75).

p-valor, teste *t* de Student não pareado ou teste *U* de Mann-Whitney, quando apropriado.

Curso pós-operatório (tabela 6)

Nenhum dos 12 pacientes com LRA precisou de terapia renal substitutiva. Não houve diferença significativa em relação aos tempos de internação em UTI e hospitalar, porém os pacientes com LRA apresentaram um aumento significativo de complicações pós-operatórias ($p < 0,05$) e da mortalidade geral em qualquer dos momentos ($p < 0,001$).

Análise de correlação

A maioria das citocinas plasmáticas foi altamente significativa e positivamente correlacionada com as citocinas alveolares na restauração da VDP, inclusive TNF- α ($r = 0,378$, $p < 0,0001$), IL-1 ($r = 0,199$, $p = 0,011$), IL-2 ($r = 0,532$, $p < 0,0001$), IL-6 ($r = 0,296$, $p < 0,0001$), IL-10 ($r = 0,365$, $p < 0,0001$), NO ($r = 0,329$, $p < 0,0001$) e MMP-2 ($r = 0,697$, $p < 0,0001$).

Análise de regressão logística binária backward de Wald

Após ajuste para informações demográficas e cirúrgicas, os principais preditivos de LRA após CRP foram hipertensão pré-operatória (OR = 0,088, IC 95% 0,002–0,174, $p = 0,04$), estado físico ASA (–II vs. III–IV; OR = 0,082, IC 95% 0,001–0,165, $p = 0,05$), tempo de cirurgia (OR = 0,001, IC 95% 0,000–0,001, $p < 0,01$) e nível plasmático de IL-6 em 6h após a cirurgia (OR = 1,171, IC 95% 1,211–8,596,

$p = 0,01$). Após ajuste para medicação anti-hipertensiva, a presença de hipertensão no pré-operatório foi de fato associada ao desenvolvimento de LRA após CRP (OR = 0,133, IC 95% 0,009–0,256, $p = 0,03$).

Curvas ROC

Curvas ROC foram criadas para avaliar a acurácia da IL-6 plasmática seis horas após a CRP para o diagnóstico de LRA pós-operatória. A área sob a curva (ASC) foi de 0,80 (IC 95% 0,65–0,96). A IL-6 ótima no ponto de corte de seis horas para predizer LRA com máxima sensibilidade e especificidade (75% e 73%, respectivamente) foi de 4,89 pg.mL⁻¹.

Discussão

Esta é uma das primeiras validações em larga escala de biomarcadores inflamatórios em estudos com humanos no cenário de LRA após CRP. O principal achado de nosso trabalho foi uma resposta inflamatória pós-operatória maior nos pacientes que desenvolveram LRA após CRP. Observamos diferenças importantes nos níveis plasmáticos de TNF- α , IL-1, IL-2 e IL-6 em seis horas e nos níveis plasmáticos de IL-4 em 18h após a cirurgia entre os indivíduos que apresentaram e aqueles que não apresentaram LRA. Além disso, o prognóstico piorou no grupo LRA.

A cirurgia torácica não cardíaca representa um gatilho bem caracterizado da cascata inflamatória, depende da natureza da doença (benigna vs. maligna), da

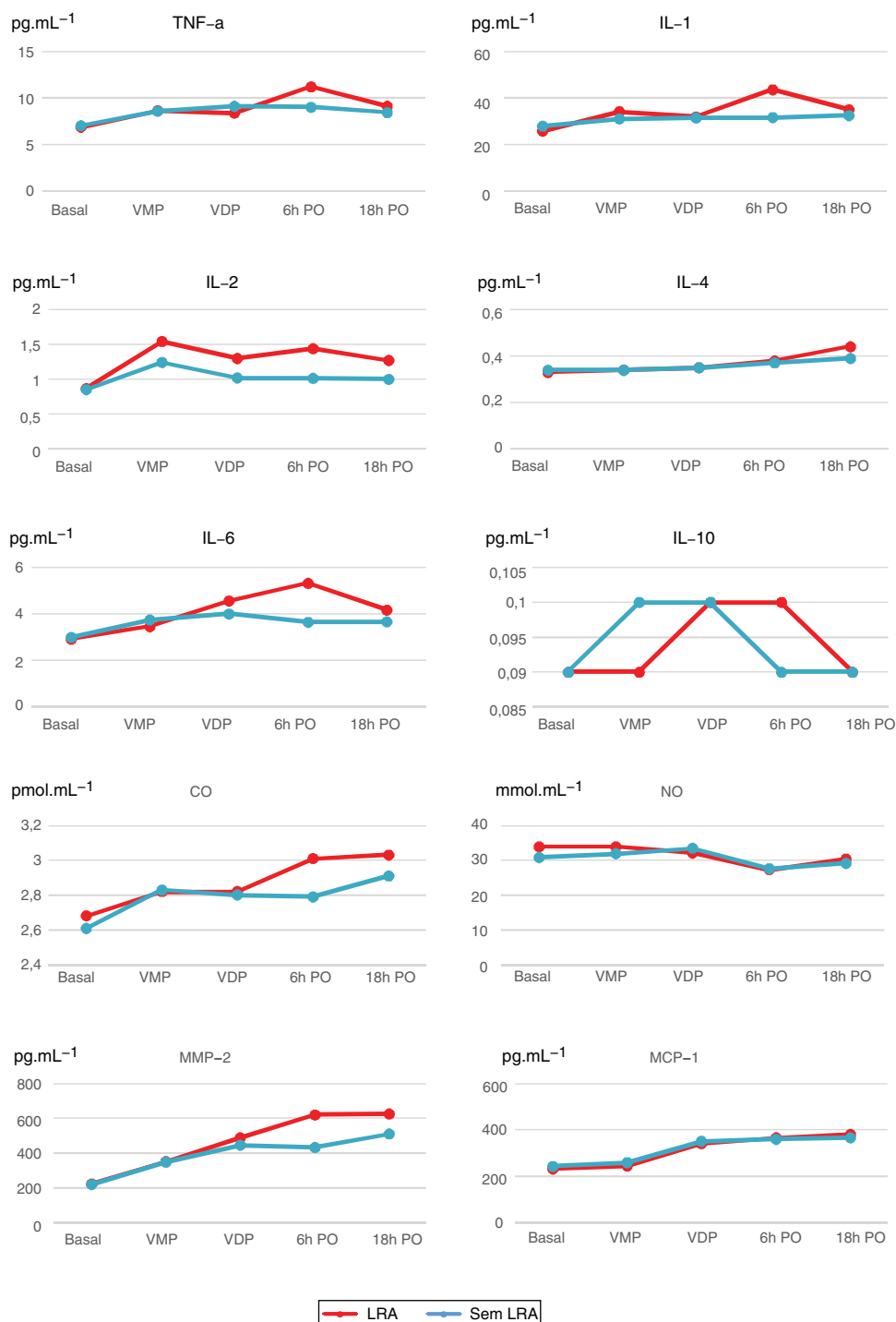


Figura 2 Níveis plasmáticos de citocinas nos grupos LRA e não LRA em diferentes momentos.

abordagem cirúrgica (aberta vs. toracoscópica) e da aplicação de VMP durante a cirurgia, especialmente em pacientes com lesões pulmonares anteriores devido a tabaco, reatividade brônquica ou malignidades. Relatos prévios avaliaram a resposta inflamatória relacionada à cirurgias torácicas não cardíacas⁹⁻¹¹, e demonstraram que o estado inflamatório que as segue é maior do que após outros tipos de procedimentos, como as cirurgias abdominais,¹² o que pode estar ligado a uma maior incidência de LRA nas

primeiras. Nossa investigação expande os achados anteriores e destaca o estado inflamatório sistêmico como um fator relacionado ao desenvolvimento de LRA após CRP.

A inflamação sistêmica está associada ao aumento dos níveis plasmáticos de citocinas, que causam danos aos órgãos, inclusive disfunção renal. A liberação de citocinas inflamatórias para a corrente sanguínea afeta as funções renais vasculares, tubulares e glomerulares.¹³ Primeiro, a vasodilatação em geral reduz a pressão arterial média

Tabela 6 Evolução pós-operatória dos pacientes com e sem lesão renal aguda

	Não LRA	LRA	p-valor
Complicações pulmonares PO (presença/ausência)	31/131	6/6	0,012
Complicações cardíacas PO (presença/ausência)	12/150	3/9	0,036
Infecção (presença/ausência)	33/129	6/6	0,118
Tempo de internação em UTI (h)	21 (15,5–66)	20 (17–21)	0,138
Tempo de internação hospitalar (dias)	6 (5–8,25)	8,5 (5,75–11,5)	0,383
Readmissão em UTI (presença/ausência)	13/149	3/9	0,050
Mortalidade em 1 mês (presença/ausência)	1/161	2/10	<0,001
Mortalidade em 6 meses (presença/ausência)	4/158	3/9	<0,001
Mortalidade em 1 ano (presença/ausência)	9/153	4/8	<0,001
Mortalidade em 3 anos (presença/ausência)	35/127	9/3	<0,001

LRA, lesão renal aguda; PO, pós-operatório; UTI, unidade de terapia intensiva.

Dados expressos em frequências absolutas ou medianas (P25-P75).

p-valor, teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis não contínuas e teste *t* de Student não pareado ou teste *U* de Mann-Whitney para variáveis contínuas, conforme apropriado.

abaixo de uma faixa específica, limita a capacidade renal de autorregular seu próprio fluxo sanguíneo. Segundo, uma reabsorção tubular deficiente de sódio e a ativação do sistema nervoso simpático renal aumentam o tônus arteriolar aferente. Terceiro, o tônus arteriolar eferente diminui com consequências negativas para a manutenção da pressão de filtração glomerular. Todos esses processos contribuem para diminuir a taxa de filtração glomerular (TFG), o que pode resultar em oligoanúria sob condições inflamatórias.¹³ Logo, o desenvolvimento de LRA depende, em parte, da magnitude da resposta inflamatória após a cirurgia. Além disso, a própria LRA também contribui para a inflamação sistêmica, aumenta a produção e reduz a depuração de citocinas inflamatórias.¹⁴

Outros grupos de trabalho^{15–17} indicaram anteriormente que a inflamação exerceu um papel fundamental na patogênese da LRA, o que é confirmado pelos nossos resultados. Por outro lado, Zakrzewski et al.¹⁸ não conseguiram demonstrar que a resposta inflamatória excessiva no pós-operatório contribuiu para o desenvolvimento de LRA, embora tenham observado uma associação entre LRA pós-operatória e estado inflamatório pré-operatório. Esse fato pode ser explicado pela população incluída em seu estudo (pacientes com diabetes tipo 2 ou redução da tolerância à glicose). A própria hiperglicemia ativa as citocinas inflamatórias que, como explicado anteriormente, resultam em hipoperfusão renal e diminuição da TFG. Por conseguinte, a inclusão de pacientes com níveis elevados de citocinas no pré-operatório poderia ter diminuído a importância relativa da resposta inflamatória pós-operatória ao desenvolvimento de LRA.

É importante ressaltar a falta de relação entre os medicamentos usados para a manutenção da anestesia e a ocorrência de LRA em nosso estudo. Por um lado, o propofol exerce propriedades anti-inflamatórias através da modificação da produção de óxido nítrico, enfraquece a síntese de prostaglandinas ou bloqueia a expressão de moléculas de adesão, entre outros. Por outro lado, sevoflurano é metabolizado em produtos nefrotóxicos para animais,¹⁹ embora a maioria dos estudos com humanos não tenha demonstrado uma associação real entre a administração de sevoflurano e consequências nefrotóxicas para humanos. Em

nosso estudo, não demonstramos ação renoprotetora para o propofol nem efeito renotóxico para o sevoflurano.

Nossos dados também não revelam diferenças nos níveis de biomarcadores alveolares entre os dois pulmões, o que já foi relatado por outros estudos.^{10,11} Portanto, nossos resultados não apoiam a hipótese de o parênquima pulmonar cirúrgico ser a origem para a liberação de citocinas inflamatórias em pacientes que desenvolveram LRA.

Descobrimos que a LRA estava associada a uma maior incidência de complicações cardiopulmonares no pós-operatório e ao aumento da mortalidade, como relatado anteriormente, em população selecionada de pacientes cirúrgicos torácicos.¹ Além disso, avaliamos os principais determinantes da LRA em pacientes submetidos à CRP e confirmamos alguns dos fatores de risco já relatados anteriormente, como hipertensão,^{2,20–23} estado físico ASA (I–II vs. III–IV)^{1,24} e duração da cirurgia.¹ Contudo, devido ao pequeno número de pacientes que apresentaram LRA, apenas as variáveis significativas foram incluídas no modelo multivariado. Portanto, não pudemos verificar outras possíveis condições subjacentes sugeridas anteriormente, como a abordagem cirúrgica.² Porém, diferentemente de outros grupos de estudo, medimos os biomarcadores inflamatórios, e nossa análise de regressão mostrou que a IL-6 (seus níveis plasmáticos seis horas após a CRP) foi a única citocina a prever LRA após ajuste para características do paciente e dados cirúrgicos.

Os níveis plasmáticos de IL-6 aumentam rapidamente após a cirurgia, e sua monitoração após a cirurgia torácica não cardíaca pode ser benéfica para identificar pacientes com risco maior de complicações inflamatórias no pós-operatório muito antes de seu início clínico, mas nenhum ponto de corte específico de IL-6 foi relatado para LRA após CRP. Apenas um relato avaliou a acurácia da IL-6 na previsão de inflamação após cirurgia torácica de grande porte e fixou o ponto de corte em 2,56 pg.mL⁻¹ no dia da cirurgia.²⁵ Em nossa investigação, o valor diagnóstico da IL-6 em seis horas após a CRP foi mais alto com um ponto de corte de 4,89 pg.mL⁻¹, sugeriu que o ponto de corte ideal para prever complicações inflamatórias pós-cirurgia torácica é algo entre 3,00 e 4,50 pg.mL⁻¹.

As limitações deste estudo incluem a natureza observacional de nossa pesquisa e a proporção relativamente baixa de participantes que apresentaram LRA de acordo com os critérios definidores que empregamos, embora nossa incidência tenha sido similar à relatada em estudos prévios.¹⁻³ Houve diferenças clínicas entre o grupo LRA e o grupo não LRA devido aos rigorosos critérios de inclusão e exclusão, que não garantiram uma amostra semelhante entre os grupos. Embora essas diferenças tenham sido controladas em nossos modelos de regressão, não podemos excluir a possibilidade de que fatores de risco demográficos e cardiometabólicos possam ter influenciado os resultados. Também reconhecemos que existem limitações inerentes às determinações bioquímicas, bem como à longa duração da VMP possivelmente leva a um aumento da incidência de complicações cardiopulmonares. Finalmente, nossos dados são aplicáveis apenas a pacientes com perfil cirúrgico semelhante ao nosso. Mais estudos, em amostras mais amplas e com uma coorte de validação independente, são necessários para verificar nossos achados.

Conclusão

A resposta inflamatória sistêmica pós-operatória foi maior nos pacientes que desenvolveram LRA após CRP, o que foi relacionado ao aumento das complicações cardiopulmonares e à mortalidade. A dosagem dos níveis plasmáticos de citocinas pode ser uma estratégia útil para identificar pessoas com risco de LRA pós-operatória em um estágio inicial. A IL-6 plasmático é um biomarcador sensível e preciso de LRA após CRP.

Financiamento

Este ensaio clínico (EudraCT 2011-002294-29) foi apoiado por uma subvenção do grant-sponsor id = gs1 sponsor-id = <https://doi.org/10.13039/501100004336>, Ministério da Saúde da Espanha </ ce: grant-sponsor> como um "incentivo à pesquisa clínica independente" na convocação de 2011 com 91.056,02 euros e por uma bolsa da grant-sponsor id = gs2> ABBVIE S.L.U.</ce: grant-sponsor> através do Proyecto InvestigAR na área de cirurgia cardíaca e torácica em 2013 com a soma de 20.000 euros.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Licker M, Cartier V, Robert J, et al. Risk factors of acute kidney injury according to RIFLE criteria after lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:844-50.
- Ishikawa S, Griesdale DEG, Lohser J. Acute kidney injury after lung resection surgery. *Anesth Analg.* 2012;114:1256-62.
- Ahn HJ, Kim JA, Lee AR, et al. The risk of acute kidney injury from fluid restriction and hydroxyethyl starch in thoracic surgery. *Anesth Analg.* 2016;122:186-93.
- Amar D, Zhang H, Park B, et al. Inflammation and outcome after general thoracic surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2007;32:431-4.
- Nechemia-Arbely Y, Barkan D, Pizov G, et al. IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1106-15.
- McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ. Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia.* 1996;51:465-73.
- de la Gala F, Piñeiro P, Reyes A, et al. Postoperative pulmonary complications, pulmonary and systemic inflammatory responses after lung resection surgery with prolonged one-lung ventilation. Randomized controlled trial comparing intravenous and inhalational anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2017;119:655-63.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
- Takenaka K, Ogawa E, Wada H, et al. Systemic inflammatory response syndrome and surgical stress in thoracic surgery. *J Crit Care.* 2006;21:48-53.
- Breunig A, Gambazzi F, Beck-Schimmer B, et al. Cytokine and chemokine response in the lungs, pleural fluid and serum in thoracic surgery using one-lung ventilation. *J Inflamm.* 2011;8:32.
- de la Gala F, Piñeiro P, Garutti I, et al. Systemic and alveolar inflammatory response in the dependent and nondependent lung in patients undergoing lung resection surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:872-80.
- Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, et al. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine.* 1994;6:181-6.
- Mårtensson J, Bellomo R. Sepsis-induced acute kidney injury. *Crit Care Clin.* 2015;31:649-60.
- Andres-Hernando A, Dursun B, Altmann C, et al. Cytokine production increases and cytokine clearance decreases in mice with bilateral nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4339-47.
- Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2007;35:2755-61.
- Greenberg JH, Whitlock R, Zhang WR, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 as acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:1519-27.
- Zhang WR, Garg AX, Coca SG, et al. Plasma IL-6 and IL-10 concentrations predict AKI and long-term mortality in adults after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:3123-32.
- Zakrzewski D, Janas J, Heretyk H, et al. Inflammatory response and postoperative kidney failure in patients with diabetes type 2 or impaired glucose tolerance undergoing heart valve surgery. *Kardiol Pol.* 2010;68:530-6.
- Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI, et al. Toxicity of compound A in rats. Effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology.* 1994;80:566-73.
- Bennet SJ, Berry OMB, Goddard J, et al. Acute renal dysfunction following hip fracture. *Injury.* 2010;41:335-8.
- Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology.* 2009;110:505-15.
- Kim MY, Jang HR, Huh W, et al. Incidence, risk factors, and prediction of acute kidney injury after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ren Fail.* 2011;33:316-22.
- Calvert S, Shaw A. Perioperative acute kidney injury. *Perioper Med (London, England).* 2012;1:6.
- Abelha F, Botelho M, Fernandes V, et al. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care.* 2009;13:R79.
- Fink-Neuboeck N, Lindenmann J, Bajric S, et al. Clinical impact of interleukin 6 as a predictive biomarker in the early diagnosis of postoperative systemic inflammatory response syndrome after major thoracic surgery: a prospective clinical trial. *Surgery.* 2016;160:443-53.