

ESTUDO CLÍNICO

Comparação dos níveis de lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos plasmáticos (NGAL) após prostatectomia radical retropúbica e laparoscópica assistida por robô: um estudo observacional

Arzu Karaveli^{a,*}, Ali Sait Kavakli^a, Ozlem Cakin^b, Guzin Aykal^c, Ali Yildiz^d, Mutlu Ates^d

a University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Antalya, Turkey

b University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of ICU, Antalya, Turkey

c University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Biochemistry, Antalya, Turkey

d University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Urology, Antalya, Turkey

Recebido em 11 de agosto de 2019; aceito em 7 de março de 2021

PALAVRAS-CHAVE:

Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL);
Prostatectomia;
Lesão renal aguda

RESUMO:

Justificativa e objetivos: Pacientes submetidos à prostatectomia radical apresentam risco aumentado de lesão renal aguda (LRA) devido ao sangramento intraoperatório, uropatia obstrutiva e idade avançada. A lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) pode se tornar importante para o diagnóstico de LRA pós-operatória após oncocirurgia urogenital. O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a eficácia da NGAL como preditor de diagnóstico de LRA em pacientes submetidos à prostatectomia radical retropúbica (PRR) e prostatectomia laparoscópica assistida por robô (PLAR) para câncer de próstata.

Métodos: Foram incluídos 66 pacientes submetidos a PRR (n = 32) ou PLAR (n = 34) neste estudo prospectivo, comparativo e não randomizado. Os dados demográficos dos pacientes, duração da cirurgia e anestesia, quantidade de hemoderivados, terapia vasopressora, perda de sangue intraoperatória, administração de fluidos, tempo de internação hospitalar, creatinina e níveis plasmáticos de NGAL foram registrados.

Resultados: A perda sanguínea intraoperatória, a administração de cristaloides e o tempo de internação foram significativamente menores na PLAR. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à transfusão sanguínea intraoperatória. Os níveis pós-operatórios de creatinina e NGAL plasmático aumentaram em ambos os grupos. Os níveis de NGAL de 6 h foram maiores no PRR (p = 0,026). A incidência de LRA foi de 28,12% no PRR e 26,05% no PLAR, respectivamente. O nível de NGAL em 6 horas foi mais sensível no diagnóstico precoce de LRA em PLAR.

Conclusão: Embora os níveis séricos de NGAL no pós-operatório tenham aumentado tanto em PRR quanto em PLAR, os níveis de NGAL de 6 h foram maiores em PR. PLAR foi associado a menos perda de sangue intraoperatória e administração de fluidos, e menor tempo de internação hospitalar.

Autor correspondente:

E-mail: arzukaraveli@hotmail.com (A. Karaveli).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.03.003>

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

Introdução

A prostatectomia radical retropúbica (PRR) é o tratamento cirúrgico mais comumente usado para o câncer de próstata clinicamente localizado devido à sua baixa morbidade, bom controle do tumor e bons resultados funcionais. No entanto, os pacientes submetidos a PRR têm maior risco de Lesão Renal Aguda (LRA) devido à maior quantidade de sangramento intraoperatório, uropatia obstrutiva e idade avançada.¹ A prostatectomia laparoscópica assistida por robô (PLAR) foi desenvolvida como uma alternativa à PRR nos últimos anos por causa da melhor visualização cirúrgica, menos eventos adversos cirúrgicos, perda de sangue intraoperatória, dor pós-operatória e menor tempo de internação hospitalar.² No entanto, PLAR requer um tempo cirúrgico mais longo e pode levar a piores alterações fisiológicas em comparação com PRR devido ao pneumoperitônio e posição de Trendelenburg prolongada.^{3,4} Cardíaco o débito, a taxa de filtração glomerular, o fluxo sanguíneo renal e o débito urinário podem diminuir devido à insuflação intraperitoneal de dióxido de carbono durante o PLAR.¹

A Lipocalina Associada à Gelatinase Neutrófila (NGAL) é uma molécula pequena de peso de 25 KD da família das lipocalinas, que é expressa a partir de células tubulares renais. Foi demonstrado que os níveis de NGAL na urina e no plasma aumentaram após o dano tubular⁵ e tornaram-se alterados antes que a creatinina ou a oligúria sinalizasse uma redução na função renal.⁶ Na literatura, afirma-se que NGAL pode ser usado como um biomarcador para o reconhecimento precoce de LRA após o transplante de fígado,^{7,8} após a cirurgia cardíaca,⁹ em pacientes adultos em estado crítico,¹⁰ e após a cirurgia robótica.¹¹ Também foi estudado em populações pediátricas.^{12,13}

A LRA é uma das complicações pós-operatórias mais importantes e está associada a resultados adversos, incluindo insuficiência renal crônica e morte, e aumento dos custos com saúde.^{14,15} Há um número limitado de estudos usando NGAL para detecção precoce de LRA após prostatectomia. NGAL pode se tornar importante para o diagnóstico de LRA pós-operatória após oncocirurgia urogenital. Portanto, nosso objetivo foi avaliar e comparar a eficácia da NGAL como um preditor de diagnóstico de LRA em pacientes submetidos a PRR e PLAR para câncer de próstata.

Métodos

Design de estudo

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Ciências da Saúde (10/1), Antalya Training and Research Hospital, e registrado no NCT03607279 Clinical Research Database (clinicaltrials.gov). O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes incluídos no estudo. Este estudo seguiu as diretrizes de relatórios de Fortalecimento da Notificação de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE).

Um estudo prospectivo, comparativo e não randomizado inscreveu 90 pacientes consecutivos do sexo masculino que tinham 80 anos de idade ou menos e eram totalmente continentes, potentes e candidatos à prostatectomia radical por uma abordagem retropúbica assistida por robôs entre janeiro de 2017 e agosto de 2017. Pacientes com idade entre 18 e 80 anos com estado físico I-III da American Society of Anesthesiologists (ASA) e sem doença renal crônica pré-existente definida pela classificação Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 17 foram incluídos no estudo. Os critérios de exclusão incluíram: recusa do paciente em participar, doença renal preexistente, insuficiência cardíaca e necessidade de cirurgia de emergência.

Dados demográficos dos pacientes (idade, altura, peso, IMC, índice de comorbidade de Charlson, ASA, comorbidades e tabagismo), duração da cirurgia e anestesia, quantidade de sangue e hemoderivados usados no intraoperatório, tempo de internação hospitalar, necessidade de terapia vasopressora, tratamento com fluidos intraoperatório, creatinina perioperatória (basal, primeiro, segundo e terceiro dia pós-operatório) e NGAL (basal, 6 horas e 12 horas após a indução da anestesia) níveis foram registrados.

Cuidados pré-operatórios

A avaliação pré-operatória de rotina incluiu eletrocardiografia, radiografia de tórax e análise de sangue. Um dia antes da cirurgia, uma dieta de líquidos claros foi iniciada e os pacientes pararam de tomar qualquer coisa por via oral após a meia-noite anterior à cirurgia. Embora um preparo intestinal completo não fosse necessário, laxantes pré-operatórios foram usados no dia anterior à cirurgia. Antiácido e profilaxia antibiótica pré-operatória foram aplicados de acordo com os cuidados hospitalares padrão.

Técnica de anestesia

Na chegada à sala de cirurgia, um cateter venoso periférico 16G foi colocado. Os pacientes estavam sob monitoramento padrão, incluindo pressão sanguínea invasiva (via cateter 20G na artéria radial), eletrocardiografia de cinco derivações e oximetria de pulso. Após a pré-medicação com 0,04 mg.kg⁻¹ de midazolam intravenoso (IV), a anestesia foi induzida com 2 g.kg⁻¹ fentanil, 1,5 mg.kg⁻¹ IV de propofol e 0,6 mg.kg⁻¹ de rocurônio. A anestesia foi mantida com 50% oxigênio no ar e concentração mínima de anestésico alveolar ajustada para idade de 0,8-1,5 de desflurano. Os pacientes foram ventilados no modo controlado por volume (Primus, Dräger, Luebeck, Germany). As configurações do ventilador foram definidas com o volume corrente de 6 a 8 mL.kg⁻¹ e a relação inspiratória / expiratória de 1: 2 e pressão expiratória final positiva de 4 a 7 cmH₂O.

Após a intubação traqueal, pressão sanguínea arterial invasiva, CO₂ expirado, diurese, temperatura corporal central e concentração de hemoglobina também foram monitorados. Os fluidos foram administrados usando cristalóide (solução de Hartmann) e colóide (hidroxietilamido, 6%). Quando a anastomose ureterovesical foi completada em pacientes submetidos a PLAR e o paciente

retornou à posição supina, fluido intravenoso foi fornecido com solução de Ringerlactato em bolus de 1 L seguida por infusão de 150 mL.h⁻¹ nas próximas 12-24 horas, dependendo do status do volume do paciente. Durante a cirurgia, a pressão arterial sistólica foi mantida igual ou superior a 90 mmHg. A analgesia intraoperatória foi fornecida com infusão intravenosa de remifentanil. Injeções repetidas de rocurônio foram administradas, se necessário. O CO₂ expirado foi mantido entre 30 e 35 mmHg por parâmetros ventilatórios ajustados após a criação de pneumoperitônio de CO₂. Por via intravenosa 1000 mg de paracetamol e 100 mg de tramadol foram administrados a todos os pacientes aproximadamente 30 minutos antes da reversão da anestesia para analgesia pós-operatória. Aplicada a todos os pacientes e neostigmina e atropina foram administradas para antagonizar o bloqueio muscular.

Todos os pacientes foram acordados na sala de cirurgia e encaminhados para a sala de recuperação pós-anestésica. Os critérios de alta da unidade de recuperação pós-anestésica foram: o paciente deve estar acordado, cooperativo, hemodinamicamente estável, com padrão respiratório aceitável e com recuperação das funções motoras.

Hipotensão foi definida como uma redução de mais de 20% dos valores basais e prontamente tratada com efedrina IV 5-10 mg e aplicação de fluido em bolus. Se o tratamento fosse insuficiente, a terapia vasopressora IV era planejada para ser iniciada. A concentração de hemoglobina foi mantida em > 7 g.dL⁻¹; se a concentração de hemoglobina do paciente fosse ≤ 7 g.dL⁻¹, uma transfusão de concentrado de hemácias foi planejada.¹ O tempo de anestesia foi definido como o tempo que o paciente entrou na sala de cirurgia até a entrega do paciente à sala de recuperação pós-anestésica.

Procedimentos cirúrgicos

Ambos PLAR e PRR foram realizados de acordo com os protocolos padrão de nossa clínica de urologia. Todos os pacientes tinham carcinoma de próstata clinicamente localizado e foram submetidos a PRR ou PLAR. A escolha da abordagem cirúrgica foi de acordo com a preferência do paciente após discussão dos riscos, benefícios e alternativas com o cirurgião responsável. Critérios demográficos, clínicos ou oncológicos foram usados para selecionar a abordagem cirúrgica. O tempo cirúrgico foi definido como o tempo entre a primeira incisão e o final da cirurgia.

Para PLAR, as intervenções robóticas foram realizadas usando o robô cirúrgico DaVinci (Intuitive Surgical, Mountain View, CA), que é projetado para transformar, filtrar e transmitir os movimentos das mãos do cirurgião em movimentos precisos dos instrumentos. O robô cirúrgico Da Vinci consiste em um sistema de visualização 3D de alta resolução e instrumentos especiais que permitem ao cirurgião operar com visão, precisão e controle avançados.²

Os procedimentos de PRR foram realizados por meio de uma incisão abdominal na linha média inferior pelo cirurgião em posição supina. Para PLAR, os pacientes foram colocados em uma posição de litotomia modificada. Após posicionamento adequado do paciente, o pneumoperitô-

nio foi confeccionado por insuflação intraperitoneal de CO₂ com pressão de insuflação de 15 mmHg. Após a colocação das cânulas de trocar, os pacientes foram colocados na posição inclinada de Trendelenburg (aproximadamente 45 da horizontal). A pressão intraperitoneal foi mantida em 12 mmHg durante o pneumoperitônio induzido. Ao final do procedimento, a mesa foi trazida de volta à posição normal e o pneumoperitônio foi liberado. A analgesia pós-operatória foi fornecida com paracetamol 1000 mg por via oral em intervalos de 8 horas. Uma dieta líquida clara foi iniciada no período pós-operatório mais precoce e a dieta foi melhorada com o retorno da função intestinal. Bolus de líquido (500 mL de Ringer Lactato) foram administrados a pacientes com débito urinário abaixo de 0,5 mg mL.h⁻¹. Para reduzir a incidência de trombose venosa profunda, heparina subcutânea de baixo peso molecular e deambulação precoce foram administradas. Quando os pacientes estavam hemodinamicamente estáveis e os drenos retirados, os pacientes receberam alta hospitalar.

Medição de NGAL

Cinco mililitros de sangue venoso foram coletados em tubos (Becton Dickinson Vacutainer SST II Advance Plus, lote 7163845Plymouth, Reino Unido) que continham um ativador de coágulo seco por pulverização e separador de gel. As amostras foram mantidas em temperatura ambiente por no mínimo 30 minutos para permitir a coagulação do sangue e, em seguida, centrifugadas a 2500 RPM por 15 minutos a 4°C para separação do soro. As amostras de plasma foram aliquotadas e mantidas a -20°C até que os níveis de NGAL fossem avaliados.

Os níveis plasmáticos de NGAL humano foram medidos usando um kit ELISA comercialmente disponível (Affymetrix-eBioscience, Viena, Áustria) (% CV <10, sensibilidade analítica 6,5 pg.mL⁻¹, intervalo de ensaio 7,81-500 pg.mL⁻¹). Os ensaios utilizaram a técnica de ELISA em sanduíche de fase sólida (ensaio imunoenzimático). Os níveis plasmáticos de NGAL foram determinados na linha de base (pré-operatório), 6 horas e 12 horas após a indução da anestesia. O valor de corte para o nível de plasma NGAL para o diagnóstico de LRA foi considerado 150 ng.mL⁻¹.³

Objetivos primários e secundários

O objetivo principal deste estudo foi avaliar e comparar a eficácia de NGAL como preditor de diagnóstico de LRA em pacientes submetidos a PRR e PLAR para câncer de próstata. A LRA foi definida com base nos critérios KDIGO 17 para LRA dentro de 48 horas após a cirurgia (a presença de qualquer um dos seguintes eventos: um aumento no nível de creatinina sérica ≥ 0,3 mg.dL⁻¹ dentro de 48 horas, ou aumento na creatinina sérica ≥ 1,5 vezes o valor basal ou débito urinário < 0,5 mL.kg⁻¹.h⁻¹ por 6 horas). Como o débito urinário foi medido em uma base diária (não em uma base horária), o critério de débito urinário não foi incluído no estudo atual. O objetivo secundário era comparar a perda sanguínea intraoperatória, a administração de fluidos e o tempo de internação hospitalar.

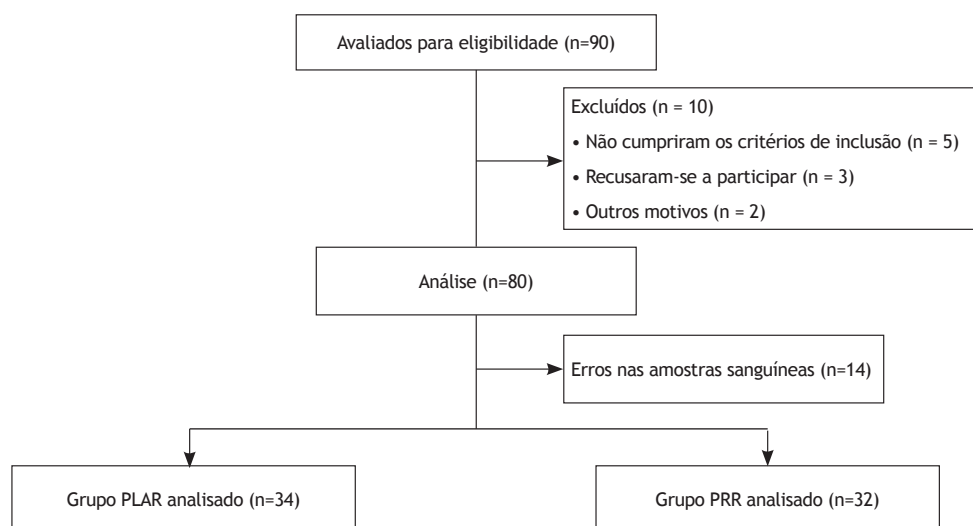


Figura 1 Diagrama de fluxo dos pacientes

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado usando o software G-power 3.1.9.2 (G * Power 3.1, Düsseldorf, Alemanha). Um estudo piloto de 10 pacientes por grupo sugeriu uma diferença de $41,51 \text{ ng.mL}^{-1}$ nos níveis médios de NGAL e DP de 56,61 entre os grupos. Posteriormente, um cálculo de potência ($\alpha = 0,05$ e $\alpha = 0,2$) indicou um mínimo de 31 pacientes para cada grupo. Portanto, 40 pacientes foram incluídos por grupo para substituir quaisquer desistências.

A análise estatística foi realizada no software estatístico SPSS versão 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio padrão para dados com distribuição normal ou mediana (intervalo interquartil) para dados não distribuídos normalmente, e os dados categóricos foram apresentados como frequências absolutas e porcentagens. Todos os dados numéricos foram testados para distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As diferenças entre os valores médios para variáveis normalmente distribuídas foram comparadas usando o teste t de Student. Variáveis com distribuição não normal e variáveis ordinais foram comparadas com o teste U de Mann-Whitney e o teste de soma de postos de Wilcoxon. O teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para dados categóricos quando apropriado. Medidas repetidas de variância (ANOVA) foram usadas para testar qualquer mudança nos valores entre os pontos de tempo do estudo. Em cada momento, os valores da NGAL para cada paciente foram registrados, e esses valores foram correlacionados com os pacientes que combinaram e não atenderam à definição de LRA. Todos os intervalos de confiança foram construídos com 95% de confiança estatística. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Um total de 90 pacientes foram convidados a participar do estudo. Cinco pacientes não atenderam aos critérios de inclusão, três pacientes se recusaram a participar do estudo e duas cirurgias foram canceladas. Quatorze pacientes foram excluídos da análise do sangue por causa de erros na coleta de sangue. Os dados dos 66 pacientes restantes, 34 no grupo PLAR e 32 no grupo PRR, foram analisados para o estudo (fig. 1).

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos com relação à idade, altura, peso, índice de massa corporal (IMC), índice de comorbidade de Charlson, estado físico ASA e comorbidades (Tabela 1).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em relação ao tempo de cirurgia e anestesia. Além disso, 15,6% dos pacientes com PRR receberam transfusões de hemácias (TH) no intraoperatório, enquanto nenhum dos pacientes com PLAR recebeu transfusão de hemácias. Nenhum paciente de ambos os grupos necessitou de terapia vasopressora no período intraoperatório. A quantidade de uso de fluidos cristalóides no intraoperatório foi estatisticamente maior no grupo PRR ($p = 0,0001$). A quantidade de uso de fluidos colóides no intraoperatório foi semelhante nos dois grupos ($p = 0,929$). O tempo de internação também foi significativamente menor no grupo PLAR ($p = 0,001$). A perda sanguínea intraoperatória foi estatisticamente maior no grupo PRR ($p = 0,04$) (Tabela 2).

A creatinina pré-operatória e pós-operatória e os níveis plasmáticos de NGAL são apresentados na tabela 3. Não houve diferença estatística entre os dois grupos em relação aos valores da creatinina em nenhum momento. Os valores de creatinina no primeiro, segundo e terceiro dias de pós-operatório foram significativamente maiores em comparação com os valores basais no grupo PRR ($p = 0,036$, p

Tabela 1 Dados demográficos

	Grupo PRR (n=32)	Grupo PLAR (n=34)	Valor-P*
Anos de idade	66,1±7,2	63,4±6,1	0,100
Altura (cm)	172,1±3,4	171,9±4	0,819
Peso, kg	78,8±3,7	79±3,9	0,770
IMC, kg / m ²	26,5±0,4	26,7±0,3	0,084
Índice de comorbidade de Charlson	2,4±0,9	2±0,7	0,090
Estado físico ASA, n (%)			
ASA I	4 (12,4)	5 (14,7)	0,323
ASA II	14 (43,8)	19 (55,9)	
ASA III	14 (43,8)	10 (29,4)	
Comorbidades, n (%)			
Hipertensão arterial	12 (37,5)	16 (47,1)	0,296
Diabetes mellitus	4 (12,5)	6 (17,6)	0,407
DAC	8 (25)	8 (23,5)	0,558
Fumantes, n (%)	9 (28,1)	8 (23,5)	0,442

Os valores são a média ± derivação padrão (SD) ou o número (porcentagem). IMC: índice de massa corporal, ASA: Sociedade Americana de Anestesiologia, DAC: doença arterial coronariana. p <0,05 é estatisticamente significativo.

Tabela 2 Dados perioperatórios

	Grupo PRR (n=32)	Grupo PLAR (n=34)	Valor-P*
Duração da cirurgia, min	220 (180-300)	250 (200-395)	0,450
Duração da anestesia, min	260 (205-340)	290 (240-352)	0,502
Internação, dias	10 (7-10)	7 (5-7)	0,001*
Perda de sangue intraoperatória, ml	310±176	190±105	0,040*
Transfusão de glóbulos vermelhos, n (%)	5 (15,6)	0 (0)	0,088
Fluidos administrados			
Cristaloide, ml	2687±669	1855±447	0,0001*
Colóide, ml	93±235	88±260	0,929
Volume de urina, ml			
Intraoperatório	1495±293,99	1580±190,32	0,420
Primeiro dia	1510±354,96	1640±214,47	0,335
Segundo dia	2915±710,30	3105±462,15	0,484
Terceiro dia	3485±401,42	3600±434,60	0,546
Diabetes mellitus	4 (12,5)	6 (17,6)	0,407
DAC	8 (25)	8 (23,5)	0,558
Fumantes, n (%)	9 (28,1)	8 (23,5)	0,442

Os valores são a média ± derivação padrão (DP), mediana (intervalo interquartil) ou o número (porcentagem). p <0,05 é estatisticamente significativo.

= 0,004, p = 0,018, respectivamente). Da mesma forma, os valores de creatinina foram significativamente maiores em comparação com os valores basais no grupo PLAR (exceto terceiro dia pós-operatório) (p = 0,0001, p = 0,031, p = 0,092, respectivamente). De acordo com os níveis basais, os níveis plasmáticos de NGAL aumentaram em 6 e 12 horas

após a indução da anestesia no grupo PRR (p = 0,0001, p = 0,0001, respectivamente) e no grupo RALP (p = 0,0001, p = 0,0001, respectivamente). Os níveis basais e de 12 h de NGAL foram semelhantes em ambos os grupos (p = 0,259, p = 0,323, respectivamente). Além disso, os níveis de NGAL de 6 h foram maiores no grupo PRR (p = 0,026). De acordo

Tabela 3 Níveis de creatinina e NGAL

	Grupo PRR (n=32)	Grupo PLAR (n=34)	Valor-P*
Creatinina, mg / dL			
Linha de base	1,09±0,22a,b,c	1,05±0,14d,e,f	0,405
1. dia pós-operatório	1,22±0,41a	1,21±0,24d	0,879
2. dia pós-operatório	1,26±0,44b	1,16±0,32e	0,293
3. dia pós-operatório	1,28±0,46c	1,10±0,23f	0,058
NGAL, ng / mL			
Linha de base	122±68,7g,h	105,8±45,3i, j	0,259
6 h	251,2±133,2g	192,5±67,2i	0,026*
12 h	219,2±141,5h	190,2±90,9j	0,323

Os valores são a média ± derivação padrão (SD). $p < 0,05$ é estatisticamente significativo.

^ap = 0,036 linha de base vs 1^o. dia pós-operatório, ^bp = 0,004 linha de base vs 2^o. dia pós-operatório, ^cp = 0,018 linha de base vs 3^o. dia pós-operatório, ^dp = 0,0001 linha de base vs 1^o. dia pós-operatório, ^ep = 0,031 linha de base vs 2^o. pós-operatório dia, ^fp = 0,092 linha de base vs 3^o. dia pós-operatório, ^gp = 0,0001 linha de base vs 6 h, ^hp = 0,0001 linha de base vs 12h, ⁱp = 0,0001 linha de base vs 6h, ^jp = 0,0001 linha de base vs 12h.

Tabela 4 Especificidade e eficácia dos níveis plasmáticos de NGAL em 6 h e 12 h na detecção de LRA

	Níveis de NGAL	LRA (+)	LRA (-)	Sensibilidade % (95%IC)	Especificidade % (95%IC)
6 h					
Grupo PRR (n=32)	NGAL<150	109,7±52,8	2	7	80 (44,3-97,4)
	NGAL>150	306,6±111,2	8	15	
Grupo PLAR (n=34)	NGAL<150	109,9±28,8	1	8	88,8 (51,7-99,7)
	NGAL>150	222,2±49,7	8	17	
12 h					
Grupo PRR (n=32)	NGAL<150	121,2±70,5	1	8	90 (55,5-99,7)
	NGAL>150	257,5±144,6	9	14	
Grupo PLAR (n=34)	NGAL<150	111,1±26,1	3	10	66,6 (29,9-92,5)
	NGAL>150	239,2±81,5	6	15	

Os valores são a média ± desvio padrão (SD), o número ou% (IC de 95%),

com os critérios KDIGO, a incidência de LRA foi de 28,12% no PRR e 26,05% no PLAR ($p = 0,572$), respectivamente. A sensibilidade da NGAL sérica para detectar LRA foi maior em 12 horas no grupo PRR, enquanto foi maior em 6 horas no Grupo RALP (Tabela 4). Quando o valor de corte do nível plasmático de NGAL para o diagnóstico de LRA foi considerado 150 ng.mL⁻¹, a sensibilidade de NGAL em ambos os grupos foi de 84,2% (IC 95%: 60,4-96,6) e a especificidade foi de 31,9% (IC de 95%: 19,0-47,1) em 6 horas. Além disso, a sensibilidade foi de 78,9% (IC 95%: 54,4-93,9) e a especificidade foi de 38,3% (24,51-53,6) em 12 horas.

Discussão

Este estudo mostrou que os níveis de NGAL após ambas PRR e PLAR aumentaram significativamente em 6 e 12 horas de acordo com os níveis basais. Além disso, os níveis

basais e pós-operatórios de NGAL medidos em 12 horas foram semelhantes em ambos os grupos, enquanto aqueles medidos em 6 horas foram maiores no PRR do que no PLAR. A quantidade de uso de fluidos cristaloides no intraoperatório e a perda de sangue no intraoperatório foram significativamente menores, e o tempo de internação hospitalar foi significativamente menor no PLAR.

Na literatura, os estudos relevantes mostraram que a PLAR fornece melhor visualização cirúrgica, menos sangramento intraoperatório, menos eventos adversos operatórios, alta precoce do paciente, menos dor pós-operatória e mobilização precoce do paciente em comparação com PRR.^{4,18,19} Um estudo por Joo et al. mostraram que a perda sanguínea estimada intraoperatória, o tratamento com fluidos, o tempo de internação hospitalar e a necessidade de transfusão foram significativamente menores em pacientes submetidos a PLAR.¹ Em um estudo retrospectivo de 707

pacientes cujos dados foram avaliados em 2009, D'Alanzo et al. relataram que a perda de sangue estimada foi significativamente maior na PRR, a transfusão de hemácias no intraoperatório foi significativamente menor na PLAR e os pacientes com PLAR tiveram menos fluidoterapia com hospitalização mais curta.²⁰ Consistente com esses estudos, neste estudo, descobrimos que a necessidade de fluido cristalóide intraoperatório terapia, a quantidade estimada de sangramento intraoperatório e a necessidade de transfusão de sangue e hemoderivados foram menores, e a duração da internação hospitalar foi menor nos pacientes na PLAR quando comparada à PRR.

A fluidoterapia restrita é frequentemente usada na PLAR para reduzir os efeitos do posicionamento de Trendelenburg combinado com pneumoperitônio nos sistemas respiratório, cardiovascular e cerebrovascular, para prevenir edema faríngeo, laríngeo e facial perioperatório e para aumentar a visão cirúrgica.^{21,22} Considerando a administração de um tratamento de fluido restrito, para criar uma área melhor cirúrgica, garantindo menos débito urinário e menos perda de sangue estimada intraoperatória, a necessidade de fluidos intraoperatórios e tratamentos de sangue é menor na PLAR, em comparação com PRR.^{4,20,23} A necessidade de cristalóide o tratamento com fluidos e a necessidade de transfusão de sangue e hemoderivados são menos no grupo PLAR em nosso estudo, e esses achados são consistentes com estudos anteriores. No entanto, essa restrição de fluidos aplicada durante a PLAR também pode causar um ligeiro aumento nos níveis de creatinina sérica do paciente no período pós-operatório.²⁰ Em nosso estudo, os níveis de creatinina sérica foram mais elevados em ambos os grupos em comparação com os valores basais. No estudo de Orsolya et al., Semelhante aos nossos resultados, foi afirmado que os níveis de creatinina sérica aumentaram significativamente no primeiro dia de pós-operatório em comparação com os valores basais e, em seguida, tenderam a diminuir.¹¹

Em estudos prospectivos retrospectivos e / ou não randomizados, a duração da cirurgia e da anestesia na PLAR foi considerada significativamente mais longa quando comparada com a PRR.²¹ Yonekura et al. relataram que a cirurgia PLAR foi associada a tempo de pneumoperitônio e duração da anestesia mais longos do que a prostatectomia radical laparoscópica convencional.²⁴ No entanto, a duração da cirurgia e da anestesia variou nos estudos de acordo com a experiência da equipe cirúrgica. Na verdade, está claramente afirmado na literatura que a duração da cirurgia nas abordagens laparoscópicas é influenciada pela experiência da equipe cirúrgica, e essa duração é encurtada com o aumento da experiência.²⁵ Um posicionamento de Trendelenburg acentuado de longo prazo combinado com pneumoperitônio é necessário durante a PLAR. Em particular, o uso de pressões de pneumoperitônio acima de 15 mmHg pode causar diminuição do débito cardíaco, fluxo sanguíneo renal, taxa de filtração glomerular e débito urinário. O sistema renina-angiotensina-aldosterona, que é ativado devido a essas alterações fisiológicas, leva a uma maior diminuição do fluxo sanguíneo e, portanto, a

uma maior deterioração da função renal.²⁶⁻²⁸ Em um estudo de Joo et al, a incidência de pós-operatório LRA após PLAR e PRR foi avaliada de acordo com os critérios KDIGO e mostraram que a incidência de LRA foi estatisticamente menor em pacientes submetidos a PLAR (5,5% na PLAR e 10,4% na PRR, $p = 0,004$).¹ Em nosso estudo, embora não seja estatisticamente significativo, a incidência de LRA pós-operatória foi maior em PLAR. A duração da anestesia e da cirurgia foi maior em nosso estudo do que no estudo de Joo et al. Na literatura, há um estudo que relata a incidência de LRA pós-operatória em 37,5% após a cirurgia urológica robótica.¹¹

A LRA é uma das causas mais importantes de morbimortalidade pós-operatória. A incidência de LRA após prostatectomia radical não é clara na literatura. No entanto, foi relatado que pacientes com doenças urológicas são um grupo de alto risco para IRA devido a razões como uropatia obstrutiva, idade avançada e doença renal crônica atual.²⁹ O reconhecimento precoce da LRA é muito importante em termos de prevenção de insuficiência renal e / ou início tratamento precoce. O nível de creatinina sérica é o parâmetro mais comumente usado para avaliar a função renal. No entanto, tanto a creatinina sérica quanto a produção de urina, que são os parâmetros usados para identificar LRA, mostraram ter sensibilidade e especificidade limitadas para prever IRA.³⁰ Aumentos dos níveis de creatinina sérica são detectados mais tarde do que as mudanças na filtração glomerular.¹¹ Isso leva a um atraso na detecção precoce de LRA e, conseqüentemente, medidas preventivas e tratamento tardio. Além disso, os níveis de creatinina sérica são influenciados por muitos fatores, como envelhecimento e perda de massa muscular, que é significativamente mais prevalente em pacientes idosos. Portanto, os níveis de creatinina sérica em idosos podem ser menores do que os valores normais, muitas vezes resultando em diagnóstico tardio ou tardio devido a patologias de lesão renal aumentadas sendo obscurecidas, o que revela a necessidade de pesquisa de biomarcadores de lesão precoce, como NGAL.³¹⁻³³

Nos últimos anos, NGAL tem sido um dos biomarcadores mais promissores na detecção precoce da LRA. Uma meta-análise de Haase et al. mostra claramente que NGAL é um marcador útil na detecção precoce de LRA, os níveis séricos e urinários de NGAL são semelhantes no diagnóstico e os níveis de NGAL têm um valor prognóstico para resultados clínicos, como mortalidade e terapia de substituição renal.³⁴ A sensibilidade e especificidade de NGAL são medidas em 6 as horas foram 84,2% e 31,9%, respectivamente, e as medidas às 12 horas foram 78,9% e 38,3%, respectivamente, quando o valor de corte para o diagnóstico de LRA foi 150 ng.mL⁻¹. Semelhante aos resultados de nosso estudo, o estudo de Orsolya et al., Examinando a eficácia dos níveis plasmáticos de NGAL após PLAR, descobriu que os níveis de NGAL medidos em 6 horas eram mais sensíveis na detecção de LRA em comparação com aqueles medidos em 12 horas, e a sensibilidade e a especificidade dos níveis de NGAL medidos para detectar LRA em 6 horas foram 81,82% e 55,17%, respectivamente, enquanto aqueles medidos em 12 horas foram encontrados em 72,73%

e 62,07%, respectivamente, quando o valor de corte para o diagnóstico de LRA foi de 150 ng.dL⁻¹.¹¹ Em um estudo de Cruz et al., conduzido na avaliação dos níveis plasmáticos de NGAL para detecção precoce de LRA em pacientes adultos em UTI, a sensibilidade da NGAL plasmática nas primeiras 48 horas foi de 73 % e sua especificidade foi de 81 % quando o valor de corte foi 150 ng.mL⁻¹.¹⁰

O estudo mostrou que a avaliação da NGAL ao longo do tempo é diferente entre PRR e PLAR. Descobrimos que os níveis de NGAL medidos para PLAR em 6 horas e os níveis de NGAL medidos para PRR em 12 horas foram mais significativos na detecção de LRA. Em um estudo anterior, os pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica urogenital tinham níveis de NGAL pós-operatórios mais elevados em 6 e 12 horas, soro NGAL atingiu o pico em 6 horas, e esse aumento foi significativamente em 6 horas quando comparado aos níveis séricos de NGAL de 12 horas.³⁵ Isso pode ser explicado pelas diferenças intrínsecas entre PRR e PLAR na fisiologia renal durante a cirurgia. A PLAR geralmente requer pneumoperitônio com pressão intra-abdominal de mais de 15 mmHg. No entanto, altas pressões intra-abdominais aplicadas durante o PLAR podem diminuir o débito cardíaco, o fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular e o débito urinário.¹ Além disso, um tratamento com fluido restrito, para criar uma melhor área cirúrgica durante o PLAR, também pode contribuir para o comprometimento renal.²⁰ A incidência de LRA, após a PRR pode resultar da diminuição do débito cardíaco e da perfusão renal, e aumento do estresse oxidativo, que estão associados a uma maior perda sanguínea durante a cirurgia. Além disso, a transfusão de hemácias durante a PRR também pode contribuir para a incidência de LRA após a PRR.¹

Este estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, as alterações da creatinina sérica foram baseadas na definição de LRA. Avaliações de definições mais sensíveis de LRA, usando marcadores diferentes da creatinina sérica, podem ser úteis para confirmar os resultados deste estudo. Em segundo lugar, a população de pacientes no estudo era um grupo de pacientes relativamente idosos. Portanto, os achados deste estudo não são generalizados para toda a população. Terceiro, o desenho do estudo é um ensaio prospectivo, mas não randomizado. Um estudo prospectivo randomizado é necessário para confirmar nossos achados. Finalmente, embora a NGAL plasmática possa ser útil no diagnóstico precoce de lesão renal, os níveis urinários simultâneos de NGAL também podem ser mais significativos.

Em conclusão, os resultados do nosso estudo mostraram que os níveis de NGAL aumentaram significativamente após PRR e PLAR. Embora os valores de NGAL medidos em 12 horas tenham sido melhores na detecção de LRA após PRR, aqueles medidos em 6 horas foram muito melhores em detecção de LRA após PLAR. A perda de sangue intra-operatória e a quantidade de uso de fluidos cristalinos no intra-operatório foram menores e o tempo de internação hospitalar foi menor em PLAR. Embora não seja estatisticamente significativo, a incidência de LRA foi maior na PRR. Testes randomizados controlados com grupos de amostra maiores apoiarão os achados de nosso estudo.

Financiamento

O estudo foi patrocinado pelo Educational and Research Planning Funding of Antalya Training and Research Hospital (subsídio número 81266704/869).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Nenhum.

Referências

- Joo EY, Moon YJ, Yoon SH, et al. Comparison of acute kidney injury after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy versus retropubic radical prostatectomy: a propensity score matching analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2650.
- Rocco B, Matei DV, Melegari S, et al. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *BJU Int*. 2009;104:991-5.
- Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery - a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2009;37:553-60.
- Awad H, Walker CM, Shaikh M, et al. Anesthetic considerations for robotic prostatectomy: a review of the literature. *J Clin Anesth*. 2012;24:494-504.
- Chakraborty S, Kaur S, Guha S, et al. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826:129-69.
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365:1231-8.
- Niemann CU, Walia A, Waldman J, et al. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Liver Transpl*. 2009;15:1852-60.
- Yeung ACY, Morozov A, Robertson FP, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in predicting acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: a systematic review. *Int J Surg*. 2018;59:48-54.
- Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:873-82.
- Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med*. 2010;36:444-51.
- Orsolya M, Attila-Zoltan M, Gherman V, et al. The effect of anaesthetic management on neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) levels after robotic surgical oncology. *J BUON*. 2015;20:317-24.
- Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11:R84.
- Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:1297-303.

14. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3365-70.
15. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Ann Surg.* 2015;261:1207-14.
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007;147:573-7.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
18. Rosendal C, Markin S, Hien MD, et al. Cardiac and hemodynamic consequences during capnoperitoneum and steep Trendelenburg positioning: lessons learned from robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *J Clin Anesth.* 2014;26:383-9.
19. Wilson T, Torrey R. Open versus robotic-assisted radical prostatectomy: which is better? *Curr Opin Urol.* 2011;21:200-5.
20. D'Alonzo RC, Gan TJ, Moul JW, et al. A retrospective comparison of anesthetic management of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *J Clin Anesth.* 2009;21:322-8.
21. Saito J, Noguchi S, Matsumoto A, et al. Impact of robot-assisted laparoscopic prostatectomy on the management of general anesthesia: efficacy of blood withdrawal during a steep Trendelenburg position. *J Anesth.* 2015;29:487-91.
22. Danic MJ, Chow M, Alexander G, et al. Anesthesia considerations for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: a review of 1,500 cases. *J Robot Surg.* 2007;1:119-23.
23. Gainsburg DM. Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Minerva Anestesiol.* 2012;78:596-604.
24. Yonekura H, Hirate H, Sobue K. Comparison of anesthetic management and outcomes of robot-assisted vs pure laparoscopic radical prostatectomy. *J Clin Anesth.* 2016;35:281-6.
25. Toher R, Swindle P, Woo H, et al. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol.* 2006;175:2011-7.
26. Haas S, Haese A, Goetz AE, et al. Haemodynamics and cardiac function during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy in steep Trendelenburg position. *Int J Med Robot.* 2011;7:408-13.
27. Bishara B, Karram T, Khatib S, et al. Impact of pneumoperitoneum on renal perfusion and excretory function: beneficial effects of nitroglycerine. *Surg Endosc.* 2009;23:568-76.
28. Sassa N, Hattori R, Yamamoto T, et al. Direct visualization of renal hemodynamics affected by carbon dioxide-induced pneumoperitoneum. *Urology.* 2009;73:311-5.
29. Costalonga EC, Costa E, SVT, Caires R, et al. Prostate surgery associated acute kidney injury. *World J Nephrol.* 2014;3:198-209.
30. Fanning N, Galvin S, Parke R, et al. A prospective study of the timing and accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in predicting acute kidney injury in high-risk cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30:76-81.
31. Abdel-Rahman EM, Okusa MD. Effects of aging on renal function and regenerative capacity. *Nephron Clin Pract.* 2014;127:15-20.
32. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
33. da Rocha EP, Yokota LG, Sampaio BM, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Excellent Predictor of Acute Kidney Injury in Septic Elderly Patients. *Aging Dis.* 2018;9:182-91.
34. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1012-24.
35. Mihaly OB, Rahaian R, Bodolea C, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in detecting acute kidney injury after urogenital robotic assisted laparoscopic surgery under general anesthesia. *Appl Med Inform.* 2012;30:47-56.