



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ADLLER GONÇALVES COSTA BARRETO

FATORES DE RISCO PARA LESÃO RENAL AGUDA E MORTALIDADE NOS
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO

FORTALEZA

2014

ADLLER GONÇALVES COSTA BARRETO

**FATORES DE RISCO PARA LESÃO RENAL AGUDA E MORTALIDADE NOS
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada à Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Eanes Delgado

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Elizabeth Daher

FORTALEZA

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

ADLLER GONÇALVES COSTA BARRETO

**FATORES DE RISCO PARA LESÃO RENAL AGUDA E MORTALIDADE NOS
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada à Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Eanes Delgado Barros Pereira

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Elizabeth De Francesco Daher

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. (Examinador)

Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. (Examinador)

Universidade Federal do Ceará - UFC

AGRADECIMENTOS

A Deus por mais essa etapa vencida.

À professora doutora Eanes Delgado Barros Pereira, pela sua orientação e paciência nesse projeto que foram além da vontade uma professora, assemelhou-se a de uma mãe.

À professora doutora Elizabeth De Francesco Daher, pela sua co-orientação não apenas nesse projeto, mas em grande parte da minha carreira, sempre disposta e entusiasmada com a pesquisa clínica. Por sua amizade e pela honra de trabalharmos juntos mais uma vez.

À professora doutora Geanne Matos de Andrade (Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas), e às secretárias do Mestrado em Ciências Médicas, Ivone Mary Fontenele de Sousa e Rita de Cássia de Almeida Antunes, pela ajuda, carinho e atenção no cumprimento dos créditos e assuntos burocráticos relacionados ao curso de Mestrado.

À direção geral do Hospital Universitário Walter Cantídio e ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CEP), que autorizaram a realização de nosso projeto neste importante centro de diagnóstico e terapêutica do Estado do Ceará.

Aos funcionários do Instituto do Fígado do Ceará (IFIC), especialmente na pessoa do professor doutor José Huygens Parente Garcia, pela cooperação indispensável para realização deste projeto nessa instituição hospitalar.

Aos preceptores e residentes de cirurgia geral do Instituto Doutor José Frota, que compreenderam e garantiram a continuidade do serviço em durante os momentos finais do mestrado.

Aos membros da minha família, pelo apoio, incentivo, amor e cobrança que impulsionaram a este momento.

À Raíssa de Aquino Fernandes, pelo amor, apoio e compreensão ao longo de toda a minha formação médica.

“Ele (Deus) é o dono de tudo. Devo a Ele a oportunidade que tive de chegar onde cheguei. Muitas pessoas têm essa capacidade, mas não têm a oportunidade. Ele a deu prá mim, não sei porque. Só sei que não posso desperdiçá-la.”

(Ayrton Senna)

RESUMO

A lesão renal aguda é uma causa significativa de morbimortalidade nos pacientes submetidos à Transplante hepático. Objetivos: Avaliar a incidência e fatores de risco para lesão renal aguda (LRA), assim como avaliar o impacto da lesão renal aguda na internação hospitalar, na taxa de filtração glomerular 3 meses após o transplante de fígado e no impacto na mortalidade com 30 dias. Avaliação do subgrupo de doentes que necessitou de hemodiálise e seus fatores de risco e o impacto na internação. Métodos: Estudo coorte retrospectivo com pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2014. Resultados: Entre os 134 pacientes avaliados 67(50%) eram do sexo masculino. A mediana de idade e intervalo interquartil foram 56(48-62). Destes pacientes, 64(47%) apresentaram lesão renal aguda no pós-operatório de transplante hepático. Através da análise de regressão logística foi observado que Hepatopatia viral, tempo de isquemia quente e dosagem do lactato sérico foram marcadores independentes para desenvolvimento de LRA (OR 2,9 e IC95%= 1,2-7; OR 1,1 e IC95%=1,01-1,2; OR 1,3 e IC95%=1,02-1,89 respectivamente). A internação em UTI e permanência hospitalar foi maior no grupo com LRA, 4 (3-7) dias vs 3 (2-4) dias com $p=0,001$ e 16(9 -26) vs 10(8 – 14) com $p=0,001$ respectivamente. A taxa de filtração glomerular 3 meses após a cirurgia no grupo com LRA não possuiu diferença estatística quando comparado ao sem LRA. Após a análise de regressão logística, foi observado que a presença de LRA foi fator de risco independente para mortalidade entre os pacientes submetidos ao transplante de fígado (OR 4,3 IC95%=1,3-14,6). Dos 64 pacientes que apresentaram LRA 33(51%) necessitaram de hemodiálise. Após análise de regressão logística, o MELD Na ≥ 22 (grupo referencia < 22) foi fator preditor para iniciar hemodiálise com 8,4 mais chance do doente iniciar hemodiálise quando comparado com o grupo referência (OR 8,4 IC95%=1,5-46,5). Os pacientes que se submeteram a hemodiálise tiveram um tempo de permanência na UTI e tempo de ventilação mecânica mais prolongado quando comparado ao grupo que não realizou hemodiálise [6(3,5-14)] vs [3(2-4)] com $p=0,007$; [3(1,5-11)] vs [1(1-2)] com $p=0,001$ respectivamente. Conclusões: hepatopatia viral, tempo de isquemia quente prolongado e dosagem do lactato sérico elevado foram preditores independentes para desenvolvimento de LRA entre os pacientes submetidos a transplante de fígado no HUWC. Os pacientes com LRA apresentaram maior tempo de internação hospitalar e em UTI. A presença de LRA foi marcador independente para mortalidade entre os pacientes submetidos ao transplante de fígado. O valor do MELD Na ≥ 22 foi fator preditor para iniciar hemodiálise entre os pacientes com LRA, estes pacientes tiveram maior permanência na UTI e em ventilação mecânica.

Palavras-chaves: Transplante hepático, lesão renal aguda, AKIN, MELD-Na.

ABSTRACT

Acute kidney injury is a significant cause of morbidity and mortality in patients undergoing liver transplantation. Objectives: To evaluate the incidence and risk factors for acute kidney injury (AKI), as well as assess the impact of acute kidney injury during hospitalization, the glomerular filtration rate 3 months after liver transplantation and impact on mortality in 30 days . Evaluation of the subgroup of patients who required hemodialysis and its risk factors and the impact on hospitalization. Methods: Retrospective cohort of patients undergoing liver transplantation at the University Hospital Walter Cantídio (HUWC), from January 2013 to January 2014. Resultados: Among 134 patients evaluated 67 (50%) were male. The median age and interquartile range were 56 (48-62). Of these patients, 64 (47%) had acute kidney injury after liver transplantation. Through logistic regression analysis it was observed that viral liver diseases, warm ischemia time and dosage of serum lactate were independent markers for development of AKI (OR 2.9 95% CI = 1.2 to 7 and, and OR 1.1 95% CI = 1.01 to 1.2, OR 1.3 95% CI = 1.02 to 1.89 and, respectively). The ICU and hospital stay was higher in patients with AKI, 4 (3-7) days vs 3 (2-4) days with $p = 0.001$ and 16 (9 -26) vs 10 (8-14) with $p = 0.001$ respectively . The glomerular filtration rate 3 months after surgery in the group with AKI did not possess statistical difference when compared to those without AKI. After logistic regression analysis, it was observed that the presence of AKI was an independent risk factor for mortality among patients undergoing liver transplantation (OR 4.3 CI 95% = 1.3 to 14.6). Of the 64 patients who had AKI 33 (51%) required hemodialysis. After logistic regression analysis, the MELD Na ≥ 22 (reference group <22) was a predictor for starting hemodialysis with 8.4 more likely the patient starting hemodialysis compared with the reference group (OR 8.4 CI 95% = 1, 5 to 46.5) .The patients undergoing hemodialysis had a long ICU stay and longer duration of mechanical ventilation when compared to the group that did not receive hemodialysis [6 (3.5 to 14)] vs [3 (2-4)] with $p = 0.007$; [3 (1.5 to 11)] vs [1 (1-2)] with $p = 0.001$ respectively. Conclusions: viral liver disease, prolonged warm ischemia and dosage of elevated serum lactate were independent predictors for development of AKI among patients undergoing liver transplantation at HUWC. Patients with AKI had a longer hospital and ICU stay. The presence of AKI was an independent marker for mortality among patients undergoing liver transplantation. The value of MELD In $> = 22$ was a predictor for starting dialysis in patients with AKI, these patients had a longer ICU stay and mechanical ventilation.

Key words: Liver Transplantation, acute kidney injury, AKIN, MELD-Na

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Patogenia da lesão renal na doença hepática crônica.....	21
Figura 2 – Patogenia.....	22
Figura 3– Organograma dos critérios de exclusão.....	33

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para SHR.	25
Quadro 2 - Classificação AKIN para lesão renal aguda.	26
Quadro 3 - Algoritmo do protocolo do estudo.	33
Quadro 4 - Definição da classificação Child-Pugh.	34
Quadro 5 - Classificação AKIN para lesão renal aguda.	36
Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos 134 pacientes submetidos a transplante hepático.	39
Tabela 2 - Fatores de risco para lesão renal aguda.....	41
Tabela 3 - Análise de regressão logística para avaliar os fatores de risco para AKIN.	43
Tabela 4 - Impacto da lesão renal aguda na taxa de filtração glomerular 3 meses após o transplante e no tempo de internação.	44
Tabela 5 - Fatores de risco para mortalidade entre os pacientes submetidos a TX hepático.....	45
Tabela 6 - Análise de regressão logística para avaliar os fatores de risco p mortalidade.....	47
Tabela 7 - Fatores de risco p iniciar hemodiálise entre os pacientes que apresentaram lesão renal aguda.....	48
Tabela 8 - Análise de regressão logística para avaliar os fatores de risco p iniciar hemodiálise entre os pacientes com lesão renal aguda.....	50
Tabela 9 - Impacto da hemodiálise na internação hospitalar, na UTI e ventilação mecânica.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH	Hormônio Antidiurético
AKIN	Acute Kidney Injury Network
CH	Concentrado de Hemácias
DM	Diabetes melitus
DRC	Doença renal crônica
INR	Índice Internacional Normalizado
LRA	Lesão Renal Aguda
MELD	<i>Model of End-stage Liver Disease</i>
MELD-Na	<i>Model of End-stage Liver Disease - Sodium</i>
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease</i>
SHR	Síndrome Hepatorrenal
SNAS	Sistema Nervoso Autônomo Simpático
TH	Transplante Hepático
VCI	Veia Cava Inferior

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 Histórico	17
2.2 Epidemiologia.....	19
2.3 Patogenia	20
2.4 Nefropatia no TH.....	22
2.4 Etiologia	23
2.5 RIFLE e AKIN	25
2.6 Escores prognósticos na doença hepática.....	27
3 OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo geral	31
3.2 Objetivos específicos.....	31
4 METODOLOGIA.....	32
4.1 Tipo de estudo	32
4.2 Local do estudo.....	32
4.3 População do estudo	32
4.3.1 Critério de Inclusão.....	32
4.3.2 Critério de exclusão.....	32
4.4 Protocolo do estudo	33
4.5 Variáveis coletadas.....	34
4.5.1 Definição da classificação Child-Pugh.....	34
4.5.2 Definição da classificação MELD.....	35
4.5.3 História da cirurgia.....	35
4.5.4 Avaliação laboratorial à admissão e internação.....	36
4.5.5 Definições utilizadas	36
4.5.6 Cálculo da taxa de filtração glomerular foi utilizado o método de Cockcroft-Gault:.....	36
4.5.7 Análise Estatística.	37
5 RESULTADOS	39
5.1 Análise das variáveis pré-transplante.....	39
5.2 Análise da incidência de lesão renal aguda e seus fatores de risco	41

5.3 Impacto da lesão renal aguda na internação hospitalar e função renal a longo prazo.

44

5.4 Impacto da lesão renal aguda na mortalidade no pós-operatório..... 45

5.5 Análise do subgrupo de doentes que desenvolveram lesão renal aguda e necessitaram de hemodiálise. 47

6 DISCUSSÃO 51

6.1 Características epidemiológicas 51

6.2 Análise da incidência de injúria renal aguda e seus fatores de risco 51

6.2.1 Fatores de risco pré-operatórios 52

6.2.1.1 Hepatopatia Viral 52

6.2.1.2 Alterações laboratoriais 52

6.3 Fatores de risco intra-operatórios 53

6.4 Fatores de risco pós-operatórios 53

6.5 Análise do impacto da LRA 54

6.6 Lesão Renal Aguda e Impacto na Taxa de Filtração Glomerular..... 55

6.7 Impacto da Lesão Renal Aguda no Tempo de Internamento em UTI e no Tempo de Internamento Hospitalar Geral..... 55

6.8 Análise dos fatores de risco para mortalidade 55

6.9 Impacto da Lesão Renal Aguda na Mortalidade 56

6.10 Outros fatores de risco para mortalidade (INR, MELD-Na, MELD, lactato)..... 56

6.11 Avaliação dos pacientes que necessitaram de hemodiálise e seus fatores de risco..... 57

6.12 Pontos fracos e pontos fortes do estudo 57

7 CONCLUSÕES 59

1 INTRODUÇÃO

Sob uma perspectiva conceitual, o transplante hepático pode ser definido como uma modalidade terapêutica que se dá através de um procedimento cirúrgico, o qual consiste na extração de um fígado doente que será substituído por um fígado saudável. Existem dois tipos de transplante: o intervivos e os de doadores falecidos, ou seja, com morte encefálica (STARZL et al., 2010)

O procedimento cirúrgico do transplante de fígado possibilita a reversão do quadro terminal de um paciente com doença hepática. Utilizado como recurso para os pacientes com lesão hepática irreversível, quando mais nenhuma outra forma de tratamento se encontra disponível (FRALEY et al., 1998).

Atualmente, o Transplante hepático é considerado um dos mais complexos e demorados procedimentos cirúrgicos, dentre as demais modalidades de transplantes. Tal procedimento requer a reconstrução vascular da drenagem venosa hepática para a veia cava inferior (VCI), da artéria hepática e da veia porta. A veia hepática do órgão doado é anastomosada à VCI do receptor, a artéria hepática do doador é anastomosada à artéria hepática do receptor, e a veia porta é reconstruída com um enxerto ou retalho venoso. A reconstrução biliar usualmente é feita por meio da criação de uma anastomose de ponta a ponta entre o ducto biliar do doador e a porção distal do ducto do receptor (RAI, 2013)

O transplante hepático não é um procedimento isento de riscos, podendo ocorrer complicações pós-operatórias clínicas e cirúrgicas (VALENTINE et al., 2013). Dentre as principais complicações, vale ressaltar a prevalência e os fatores de risco associados ao desenvolvimento da Lesão Renal Aguda (LRA) nos pacientes submetidos ao transplante hepático (VALENTINE et al., 2013).

A LRA é uma causa significativa de morbimortalidade nos pacientes submetidos à Transplante hepático, estando associada a múltiplos fatores de risco. A incidência de disfunção renal relatada varia conforme o período pós-operatório e os níveis de creatinina sérica considerados (LEWANDOWSKA; MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA, 2011). Nesse sentido, aponta-se uma probabilidade de mortalidade 7,8 vezes maior nos pacientes que desenvolveram LRA e 15 vezes maior nos que necessitaram diálise. Vários fatores nos períodos pré, trans e pós-operatório poderiam explicar a disfunção renal. Entre os fatores pré-operatórios, destacam-se: *diabetes mellitus*, história de ascite e encefalopatia e lesão renal prévia (CABEZUELO et al., 2006)

A LRA precoce está ligada ao estado clínico pré-operatório do paciente que juntamente ao porte da cirurgia somada ou não à presença de fatores deletérios durante o transoperatório podem precipitar a sua ocorrência (CABEZUELO et al., 2002).

Os fatores de risco pré-operatórios são os seguintes: MELD (*model of end-stage liver disease*), síndrome hepatorenal (SHR), doença renal crônica (DRC) (GUITARD et al., 2006)(ZHU et al., 2010), diabetes melitus (DM) (ZHU et al., 2010), diálise antes da cirurgia .

Lesões glomerulares são frequentes em pacientes transplantados, destacando-se dentre elas anormalidades glomerulares menores, glomeruloesclerose, glomerulonefrite membranoproliferativa e nefropatia IgA (MCGUIRE, 2006).

No período transoperatório, a hipovolemia, o número de unidades de concentrados de hemácias (CH) necessárias e o tempo de isquemia são descritos como fatores associados (CHEN et al., 2011).

Os pacientes submetidos a TH são, em geral, muito graves, e, como tal, sujeitos a complicações extra-hepáticas relevantes que podem vir a aumentar seu risco no pós-operatório. Os rins são órgãos particularmente suscetíveis a dano nestes indivíduos. A magnitude do procedimento cirúrgico pode contribuir na gênese da LRA no período pós-transplante (JINDAL; POPESCU, 1995).

A função renal pré-operatória, a hipotensão durante ou após o procedimento cirúrgico, o desenvolvimento de sepse, a diminuição de função do enxerto e a falência do mesmo estão relacionadas à LRA precoce pós-transplante (AFONSO et al., 2008).

É difícil isolar uma causa determinada para a ocorrência da LRA no pós-transplante hepático, sendo o somatório de fatores o responsável por tal deletéria condição. (WEBER; IBRAHIM; LAKE, 2012)

Prevenir a LRA pós-transplante é, portanto, uma meta a ser perseguida. Algumas estratégias têm sido empregadas, com maior ou menor êxito. A preservação da veia cava inferior no ato cirúrgico é uma tentativa de aliviar a estase sanguínea e a consequente hipertensão renal que pode estar associada à LRA (PAROLIN et al, 2002).

Quanto as técnicas cirúrgicas aplicadas, são consideradas a técnica clássica e a de Piggyback. Nesse sentido, considera-se que as técnicas látero-lateral e piggy-back prescindem do clampeamento total da cava e apresentam potencialmente melhor resultado hemodinâmico e função renal pós-transplante. Outra tentativa é a administração de alprostadil, uma prostaglandina da família, que é um potente vasodilatador. A intervenção terapêutica nos indivíduos que desenvolvem LRA deve ser precoce e agressiva, de forma a minimizar as consequências desta grave complicação (GRUTTADAURIA et al., 2009).

Este estudo foi realizado para avaliação da lesão renal aguda (LRA) nos pacientes submetidos à transplante de fígado no Hospital Universitário Walter Cantídio. Assim, o desenvolvimento deste trabalho parte da concepção de que a LRA é uma das principais complicações do pós-transplante hepático. Para tanto, utilizou-se como critério de estagiamento da LRA, a classificação AKIN (*Acute Kidney Injury Network*), sendo esta a referência mais aceita atualmente.

Por tal importância, é o objetivo desse estudo conhecer melhor os fatores de risco para LRA, e seu impacto no TH.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O transplante é definido como um procedimento cirúrgico que consiste na reposição de um órgão (coração, pulmão, rim, pâncreas, fígado) ou tecido (medula óssea, ossos, córneas) de uma pessoa doente (receptor), por outro órgão ou tecido normal de um doador vivo ou morto (“BVS - Ministério da Saúde - Dicas em Saúde,” [s.d.]). Dentre todas essas modalidades, destaca-se o transplante hepático, pois ele é a única terapêutica disponível atualmente para os acometidos por uma doença hepática terminal, pois até o momento não existe uma máquina que substitua tais funções, como o coração artificial ou a hemodiálise. O acometimento renal é uma das principais complicações pós-operatórias do transplante hepático, caracterizando-se por lesão renal aguda (LRA) e sendo associado à maior mortalidade (UMBRO et al, 2012).

2.1 Histórico

Para o desenvolvimento do transplante hepático, foram necessários anos de estudos e experimentos. O ponto de partida foi dado no começo do século XX, quando o Nobel de Medicina, Alexis Carrel desenvolveu as técnicas de suturas vasculares, utilizadas até hoje, fundamentais para a ligadura dos vasos hepáticos.

No início da década de 50, técnicas experimentais de transplante hepático foram desenvolvidas em cães, consolidando a técnica ortotópica (retirada do órgão nativo e substituição pelo transplantado), já que a técnica heterotópica (Welch 1955), primeira a ser utilizada, apresentou menor sobrevida nos modelos testados, sendo abandonada. Em 1958, Moore padronizou a técnica ortotópica para transplante hepático em cães (STARZL et al., 2010).

Na década de 60, surgiu o ambiente propício para as primeiras tentativas de transplante hepáticos: pacientes fora de possibilidade terapêutica com fé em uma última chance de cura, técnicas experimentais consolidadas e experiência inicial com imunossupressão (azatioprina e corticoides) advinda do transplante renal. Foram tentados sete transplantes no ano de 63, cinco por Thomas Starzl na Universidade do Colorado, uma em Boston e outra em Paris, porém ninguém sobreviveu mais do que vinte e três dias, devido a inúmeras complicações clínicas, causadas por uma combinação de uma função ruim do enxerto, adicionada às poucas opções de imunossupressão – destacar as 2 únicas: azatioprina

e corticoides. Por esse acúmulo de insucessos, o sonho do transplante hepático foi adiado (STARZL et al., 2010).

Com o desenvolvimento do soro antilinfocitário em 1966, que melhorou o resultado dos pacientes submetidos a transplante renal, criou-se uma nova esperança no sucesso do procedimento. Em 1967, uma criança de 19 meses de vida com câncer de fígado foi a primeira paciente com transplante hepático bem sucedido, falecendo treze meses depois por doença metastática. Em 1968, Calne também obteve sucesso na Europa. Porém o transplante não foi difundido por toda a comunidade científica, como o esperado, pois a sobrevida em um ano era menor do que 20%, sendo reservado apenas para casos extremos (DIENSTAG; COSIMI, 2012).

O advento da ciclosporina no final da década de 70 permitiu que o transplante hepático obtivesse melhores resultados de sobrevida dos pacientes chegando a 70% em um ano da série de Starzl e 91% na série de Calne (ABBUD FILHO, 1987).

Em 1983, o transplante hepático foi reconhecido como um tratamento clinicamente aceito (“The National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Program: Liver Transplantation,” [s.d.]

Outras evoluções no transplante hepático ocorreram desde então até o momento atual, como melhora na técnica cirúrgica, introdução do tacrolimus (agente mais potente para inibir a calcineurina), melhora na captação dos órgãos, introdução do conceito de morte encefálica (1968) em substituição aos órgãos coletados após parada cardíaca, melhora nos cuidados intensivos no pós-operatório dentre outras melhorias. Isso refletiu na atual expectativa de vida dos transplantados que é maior que 85% em um ano e 70% em cinco anos (GREENE; PODOLSKY, 2012), (STARZL et al., 2010).

A grande barreira que necessita ser vencida atualmente é a crescente fila de pacientes necessitando receber doação, fenômeno esse que ocorre em diversos países, incluindo o Brasil. Apesar de haver um aumento contínuo no número de cirurgias, esse número permanece insuficiente (CRISTINA et al., 2012).

O Ceará é protagonista no aumento do número de transplantes hepáticos no Brasil, sendo realizados 160 somente em 2012. Em nosso estado, destaca-se a importância do Hospital Universitário Walter Cantúdeo (HUWC). Tal centro foi responsável por 130 transplantes em 2013, tornando-se o maior em número de cirurgias na América Latina (GARCIA, 2014).

2.2 Epidemiologia

O sucesso do TH levou a um desequilíbrio entre oferta e demanda de órgãos. Prova disso são os dados americanos, onde, em 2012, ocorreram 6256 transplantes hepáticos, enquanto que a fila de espera estava em 12427 pacientes (REPORT, 2012). No Brasil, a situação não é diferente. Em 2013, foram realizados 1723 transplantes hepáticos, enquanto a fila de espera estimada é de 4769 pacientes (CRISTINA et al., 2012).

Entender melhor as complicações relacionadas a esse procedimento é fundamental para diminuir a morbimortalidade e os custos relacionados. Nesse contexto, insere-se a LRA no pós-operatório do TH, porque ela está relacionada a piores prognósticos nos pacientes acometidos (LEWANDOWSKA; MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA, 2011) (YALAVARTHY; EDELSTEIN; TEITELBAUM, 2007), além de ser uma complicação com incidência de 9-95% (YALAVARTHY et al, 2007).

Tal amplitude de resultados deve-se, em parte, a diversidade de classificações de LRA utilizadas no passado (CABEZUELO, 2002). A seguir, algumas das classificações já utilizadas, com suas respectivas prevalências: Necessidade de hemodiálise (9-35%), creatinina maior que 1,5mg/dl (51%), creatinina maior que 2mg/dl (48%) e aumento em 50% na creatinina sérica (95%) (YALAVARTHY et al, 2007).

A falta de uniformidade prejudicava o avanço das pesquisas na área da LRA. Visando suplantear tal barreira, foi lançado em 2002 a classificação RIFLE, com posterior atualização em 2007, sendo esta chamada de AKIN.

Utilizando RIFLE, temos uma variação de 12 a 56%, 7 a 41,5% e 18 a 25,7%, nas classificações R (*risk*), I (*injury*) e F (*failure*), respectivamente em trabalhos publicados com pacientes estrangeiros (O'RIORDAN et al., 2007), (GUITARD et al., 2006), (NADIM et al., 2012b), (CHEN et al., 2011), (TINTI et al., 2010a), (KUNDAKCI et al., 2010), (WONG et al., 2010). No Brasil, utilizando a mesma classificação tivemos 16,8% para R, 8,5% para I e 7,9% para F (Ferreira et al, 2010).

Trabalhos internacionais mais recentes, que utilizaram AKIN, tiveram os seguintes resultados: AKIN 1: 30 a 55,2; AKIN 2: 13 a 27,6% e AKIN 3: 17% (RYMARZ et al., 2009), (UMBRO et al., 2012), (ZHU et al., 2010). Trabalhos brasileiros obtiveram resultados semelhantes, com prevalência geral de 23,8% (NARCISO et al, 2013) e 56,5% (Romano et al, 2013).

2.3 Patogenia

A veia porta nasce da confluência das veias esplênicas e mesentérica superior, recebendo, assim, fluxo venoso dos intestinos delgado e grosso, do pâncreas, da vesícula biliar e do baço. Ela é responsável por 2/3 aproximadamente do fluxo sanguíneo hepático (MIÑANO; GARCIA-TSAO, 2010). Define-se hipertensão porta como uma elevação na pressão da veia porta e de suas tributárias para valores maiores de 5mmHg, porém só aparecerão alterações clinicamente importantes (varizes, hepatocarcinoma e cirrose descompensada) quando esse valor superar 10mmHg (GINÈS; SCHRIER, 2009).

O mecanismo inicial para a sua ocorrência é um aumento na resistência vascular, podendo ocorrer em qualquer nível do sistema venoso portal, isto é, pré-hepática, intra-hepática ou pós-hepática. É importante mencionar que, nos pacientes cirróticos, além dos fatores mecânicos, há ainda aumento na produção de vasoconstritores hepáticos, como a endotelina, e aumento na produção de vasodilatadores sistêmicos, como o óxido nítrico, monóxido de carbono e canabinoides endógenos (GINÈS; SCHRIER, 2009). Na vigência de tal doença, desencadeia-se uma série de alterações compensatórias no organismo, visando manter a perfusão sanguínea hepática adequada (MIÑANO; GARCIA-TSAO, 2010).

A gênese da lesão renal na doença hepática crônica é decorrente das alterações hemodinâmicas (vasodilatação esplâncnica e arterial sistêmica) causadas pela hipertensão portal. Essas alterações buscam manter o fluxo sanguíneo hepático constante, apesar do aumento da resistência (HARTLEB; GUTKOWSKI, 2012), (GINÈS; SCHRIER, 2009).

A vasodilatação esplâncnica é o fenômeno compensatório inicial, decorrente da necessidade de se manter a perfusão hepática, porém há desvio de sangue da circulação sistêmica para o referido território. Tal situação causa diminuição da pressão arterial por diminuição relativa do volume sanguíneo circulante (*underfilling* sistêmico). Esse é o evento gatilho para que sejam ativados os mecanismos compensatórios para a manutenção da volemia, mas eles são deletérios à função renal (GINÈS; SCHRIER, 2009).

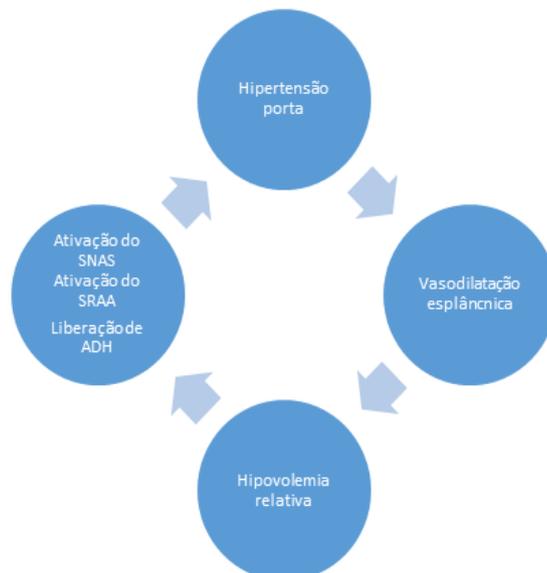
Em estágios precoces, o coração é capaz de manter um débito cardíaco adequado, às custas de um aumento na frequência cardíaca (GINÈS; SCHRIER, 2009). Com a progressão da doença, o coração não é mais capaz de manter uma pressão adequada, aumentando apenas o débito cardíaco. Isso causa diminuição da pressão arterial, causando a ativação de uma série de mecanismos compensatórios (GINÈS; SCHRIER, 2009).

Os fenômenos compensatórios são os seguintes: estimulação do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS), ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e liberação do hormônio antidiurético (ADH) (HANI et al, 2006)

O SNAS é ativado quando os barorreceptores presentes na carótida e na aorta detectam a hipovolemia relativa, aumentando a concentração plasmática de catecolaminas, causando aumento do débito cardíaco, além de vasoconstrição renal (HARTLEB; GUTKOWSKI, 2012).

O SRAA é um sistema cuja função é a regulação do volume extracelular e da pressão arterial. Ele é um sistema complexo, onde estão envolvidos diversos peptídeos, enzimas e receptores. Na doença hepática crônica, tal sistema é ativado quando ocorre diminuição da pressão arterial por diminuição do volume circulante efetivo, causado pelo desvio para a circulação esplâncnica. Tal queda pressórica estimula o rim a aumentar a produção de renina, a qual aumenta a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I. Ao entrar em contato com o endotélio renal e pulmonar, a enzima conversora da angiotensina (ECA) converte a angiotensina I em angiotensina II. Esse peptídeo é capaz de aumentar o tônus do sistema nervoso simpático, aumentar a vasoconstrição arteriolar, aumentar a produção de aldosterona, causando reabsorção tubular de sódio e excreção de potássio e hidrogênio, além de aumentar a secreção de ADH pela glândula pituitária. Esse aumento na secreção de ADH causa aumento da absorção de água livre (GINÈS; SCHRIER, 2009).

Figura 1 - Patogenia da lesão renal na doença hepática crônica



Com a evolução da doença responsável pela hipertensão portal, ocorre um aumento progressivo na vasodilatação esplâncnica, porém tal aumento de pressão causa abertura de vasos colaterais, aumentando novamente a hipovolemia relativa. Isso causa um ciclo vicioso, levando ao esgotamento dos mecanismos compensatórios do organismo, especialmente na vascularização renal (HARTLEB; GUTKOWSKI, 2012).

Por essa situação, eventos que causem diminuição do volume circulante efetivo ou desequilíbrio nas citocinas encarregadas de controlar o fluxo sanguíneo renal podem causar diversos graus de LRA. Mesmo que não ocorra nenhuma agressão renal externa, a perpetuação da referida situação por si só é capaz de levar a perda progressiva da função renal, causando DRC (HANI et al, 2006).

Figura 2: Patogenia



2.4 Nefropatia no TH

Como já discutido anteriormente, os mecanismos de compensação do fluxo sanguíneo renal são levados ao extremo pela doença hepática terminal. Então, insultos a esse delicado equilíbrio podem levar a perda da homeostase renal, levando a LRA.

O porte do TH por si só já é capaz de causar a LRA, porém há outros fatores responsáveis. Didaticamente, pode-se dividir em pré-operatórios, pós-operatórios imediatos e tardios. É importante ressaltar que essa é apenas uma divisão didática, no dia-a-dia, é difícil isolar apenas uma causa como fator determinante da LRA.

As causas pré-operatórias dizem respeito à condição clínica do paciente. Logo, doença hepática avançada, representada pelas classificações Child-Pugh e MELD, e

comorbidades que influenciam na função renal, como diabetes melitus, hipertensão arterial sistêmica, DRC, SHR, são fatores que aumentam a chance de desenvolver LRA no pós-transplante. Esse fato pode ser explicado pela maior vulnerabilidade do rim a fatores agressores (CABEZUELO et al, 2006),(ZHU et al., 2010).

Os fatores agressores ao rim seriam as condições presentes durante o transplante e o pós-transplante, que exigiriam uma capacidade de autorregulação do fluxo sanguíneo ou tolerância a agentes nefrotóxicos, que estão comprometidas pela doença de base (LEWANDOWSKA; MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA, 2011), (YALAVARTHY; EDELSTEIN; TEITELBAUM, 2007).

Os fatores transoperatórios seriam hipovolemia, instabilidade hemodinâmica, perdas sanguíneas, uso de drogas vasoativas e uso de hemoderivados (CABEZUELO et al, 2006).

Os fatores pós-operatórios precoces seriam os desencadeados durante a primeira semana de internamento(ZHU et al., 2010). Disfunção do enxerto, tempo prolongado em UTI, necessidade de ventilação mecânica prolongada, sepse, uso de drogas vasoativas, uso de contraste iodado (CABEZUELO et al, 2006), (LEWANDOWSKA; MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA, 2011), (YALAVARTHY; EDELSTEIN; TEITELBAUM, 2007).

No pós-operatório tardio, LRA também é uma complicação, tendo como causas principais o uso de drogas imunossupressoras, como os inibidores da calcinerina e sepse (KARAPANAGIOTOU et al., 2012a).

2.5 Etiologia

A relação entre a intensidade dos fatores agressores com a condição clínica do paciente leva a basicamente dois mecanismos de lesão renal. Didaticamente, podemos dividi-los em causas extrarenal e renal. Na prática, é difícil isolar apenas um deles, ocorrendo na verdade um *continuum*.

As causas extra renais seriam as que acarretariam uma isquemia renal transitória, porém, ao reestabelecer o fluxo, a função renal voltaria ao seu estágio prévio, não havendo, portanto, dano no parênquima. Nesse grupo, estariam os pacientes que entraram no critério de LRA, porém recuperaram a função renal prévia. Tal fato ocorre com a maioria dos pacientes (FRALEY et al., 1998). Entre as causas de isquemia podemos citar as seguintes: hipotensão, uso de drogas vasoativas, síndrome hepatorenal, perdas sanguíneas e tempo de cirurgia

(LEWANDOWSKA; MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA, 2011), (YALAVARTHY; EDELSTEIN; TEITELBAUM, 2007).

As causas renais seriam os mecanismos que induziriam dano direto ao parênquima renal, podendo ser os seguintes: isquemia prolongada, afetando o metabolismo das células tubulares e ação nefrotóxica direta, causada pela sepse, inibidores da calcineurina, uso de contraste e hemoderivados (FRALEY et al., 1998), (WEBER; IBRAHIM; LAKE, 2012). Tais agentes seriam capazes de causar necrose tubular aguda (NTA). Nesse contexto, a NTA seria responsável por 70% dos casos de LRA no pós-operatório, ficando os outros 30% divididos entre nefrotoxicidade dos inibidores da calcineurina, síndrome hepatorenal, sepse e contraste iodado (FRALEY et al., 1998).

O desenvolvimento de NTA, além de aumentar a mortalidade no pós-operatório (WEBER; IBRAHIM; LAKE, 2012), também traz consequências negativas no futuro dos sobreviventes, ela está relacionada com maior chance de desenvolvimento de doença renal crônica no futuro (NADIM et al., 2012b).

2.6 Síndrome Hepatorrenal

Outra importante causa de LRA no paciente com hepatopatia terminal é a Síndrome Hepatorrenal (SHR). Quando comparada a outras causas de LRA, a SHR apresenta uma peculiaridade. Ela é definida como LRA decorrente da intensa vasoconstrição renal, causada pela progressão da doença hepática terminal, levando a uma perda do equilíbrio entre citocinas vasodilatadoras e vasoconstritoras. Outra particularidade, reside na ausência de lesão renal estrutural. Tal entidade é dividida em duas síndromes distintas, SHR tipo 1 e SHR tipo 2 (GONWA; WADEI, 2013), (NADIM et al., 2012a).

A SHR tipo 1 é definida como uma LRA rapidamente progressiva, com a duplicação da creatinina sérica para um nível superior 2,5 mg/dL em um período menor do que duas semanas. Tal entidade apresenta mortalidade superior a 80% em duas semanas. (GONWA; WADEI, 2013).

Em contraste com a SHR tipo 1, que tem uma evolução rápida, a do tipo 2 tem início e progressão bem mais lentos. Ela é definida por um aumento no nível de creatinina sérica em mais de 133 mmol/L (1,5 mg/dL) ou por uma depuração de creatinina inferior a 40 mL/min, e um sódio urinário menor que 10 mmol/L. A SHR do tipo 2 parece fazer parte de um espectro de doenças associadas com o aumento da pressão na circulação da veia porta,

causando, inicialmente, ascite, progredindo para ascite refratária a diuréticos, quando os rins não mais conseguem excretar sódio suficiente para eliminar líquido. Muitos pacientes com a SHR do tipo 2 tem uma ascite com essas características antes de desenvolverem a deterioração da função renal. Esse grupo de pacientes possui sobrevida média de seis meses (GONWA; WADEI, 2013).

Para definir tal síndrome, em 2007, o International Ascites Club lançou os critérios expostos no quadro a seguir (GONWA; WADEI, 2013).

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para SHR tipo 2

Cirrose com ascite
Creatinina sérica >1.5mg / dL
Nenhuma melhoria na creatinina sérica (diminuição, 1,5 mg / dL) após 2 dias de sem uso de diuréticos e expansão volêmica com albumina (1 g / kg de peso corporal, até um máximo de 100 g / d)
Ausência de choque
Nenhum tratamento atual ou recente com fármacos nefrotóxicos
Ausência de sinais de doença renal parenquimatosa, como sugerido por proteinúria (excreção de proteína 500mg / d) ou hematúria (>50 glóbulos vermelhos / campo de alta potência) e / ou ultrassom renal anormal

O tratamento definitivo para SHR tipo 2 é o TH (NADIM et al., 2012a).

2.7 RIFLE e AKIN

Apesar de ser uma complicação citada desde o começo da década de 90 (MCCAULEY et al., 2010), a LRA no TH sempre apresentou uma grande variação nos valores de prevalência nos diversos trabalhos. Parte desse fato, deve-se a falta de uma uniformidade na definição da LRA (YALAVARTHY et al, 2007). Essa dificuldade acontece, porque a LRA é uma entidade com um amplo polimorfismo, pois pode apresentar-se desde leves alterações na TFG, indo até a necessidade de hemodiálise (MEHTA et al., 2007).

Tal falta de consenso acometia também outras pesquisas que estudavam LRA. Para minimizar essa barreira, em 2002, foi lançado pelo ADQI (*Acute Dialysis Quality*

Initiative) o acrônimo RIFLE, buscando realizar um estagiamento da LRA, usando para isso a creatinina e o volume urinário. Tal classificação definia três graus de gravidade de LRA: “*Risk*” (classe R), “*Injury*” (classe I) e “*Failure*” (classe F), e dois graus de prognóstico: “*Loss*” e “*End-stage renal disease*”. A expressão “lesão renal aguda” (LRA) foi proposta em substituição à insuficiência renal aguda, para incluir todo o espectro da lesão renal, indo desde a existência de risco aumentado para a perda de função renal (“*Risk*”) até a doença renal terminal (“*End-stage kidney disease*”), com necessidade de tratamento dialítico. Caso o paciente esteja localizado em mais de uma situação, por exemplo, débito urinário Injury e TFG em Failure, escolhe-se a classificação mais grave, logo seria a Failure (BELLOMO et al., 2004).

Em 2007, foi proposta uma atualização da classificação RIFLE, buscando uma maior sensibilidade, além de um diagnóstico precoce. Deve-se essa alteração o surgimento de trabalhos que demonstravam que mínimos incrementos na creatinina sérica estavam relacionados a um aumento na mortalidade. Segue a tabela com os novos definição e estagiamento da LRA (MEHTA et al., 2007).

Uma abrupta redução (num prazo de 48 horas) da função renal, definida atualmente como um incremento maior ou igual a 0,3mg / dl (26,4 mmol / l) no valor absoluto da creatinina sérica; um aumento de 50% ou mais da creatinina sérica (cerca de 1,5 vezes a partir da linha de base), ou uma redução no débito urinário (oligúria documentada como menos do que 0,5 ml / kg por hora durante mais de seis horas (MEHTA et al., 2007).

Apesar da definição AKIN demonstrar correlação com morbimortalidade no TH (NARCISO et al., 2013), (ROMANO et al., 2013), (RYMARZ et al., 2009), (UMBRO et al., 2012), (ZHU et al., 2010) tal classificação falha ao não identificar a etiologia responsável pela LRA.

Quadro 2 - Classificação AKIN para lesão renal aguda.Continua.

	Creatinina sérica	Volume urinário
AKIN 1	Aumento da Cr sérica de 1,5-2 x Cr basal ou de 0,3 mg/dl	VU <0,5 ml/kg/h x 6h
AKIN 2	Aumento da Cr sérica em 2-3x o seu valor basal	VU <0,5 ml/kg/h x 12h
AKIN 3	Aumento da Cr sérica em >3x do seu valor basal ou $\geq 0,5$ mg/dl em pacientes com Cr sérica >4mg/dl	VU <0,3 ml/kg/h x 24h ou anúria por 12h

AKIN, Acute Kidney Injury Network; VU, Volume urinário; Cr, Creatinina.

Fonte: Adaptado de MEHTA et al., 2007.

2.8 Escores prognósticos na doença hepática

Atualmente, a doença hepática terminal possui como único tratamento definitivo o TH. Indicar o momento ideal dessa terapia é ponto chave na vida do paciente. A indicação não pode ser precoce, pois não há órgãos suficientes para todos, além de submeter a uma terapia fútil, onde os riscos seriam maiores que os benefícios, ou tarde demais quando o paciente já estaria com a saúde muito comprometida pela doença de base. Visando a indicação no momento ideal e organizar a fila de espera pelo TH, foram criados diversos escores prognósticos ao longo dos últimos trinta anos.

Esses escores prognósticos foram idealizados no intuito de organizar a fila de transplante nos EUA. Tal impulso foi motivado, durante a década de 90, devido a críticas direcionadas aos centros transplantadores por órgãos governamentais e imprensa pela diferença no tempo de espera entre os diferentes estados. Isso causou uma mudança na organização na fila de espera, onde a prioridade seria para o paciente mais doente, deixando de lado o critério do tempo de espera na lista (FREEMAN; EDWARDS, 2000).

O primeiro utilizado foi o Child-Turcotte-Pugh. Ele foi criado na década de 70 para avaliar o prognóstico dos pacientes submetidos a cirurgia para a confecção de um shunt portosistêmico (KIM; LEE, 2013). Tal sistema possui como vantagem a sua simplicidade de execução, porém apresenta uma série de limitações. Elas seriam as seguintes: duas das variáveis utilizadas (ascite e encefalopatia) utilizavam critérios subjetivos, dificultando a sua

reprodutibilidade; variação interlaboratorial (INR e albumina), atribuição arbitrária das variáveis e seu peso no cálculo (exemplo três pontos para albumina menor que 2,8 g/dl e bilirrubina maior que 3mg/dl). Também podemos citar que não há diferença na classificação entre os doentes que estão nos extremos, por exemplo: não há diferença no prognóstico entre doentes com valor de bilirrubina 3,5 e 8 mg/dl, pois ambos possuem bilirrubinas maior que 3g/dl. No outro extremo, não há diferença de prognóstico entre pacientes com INR 1,5 e 1 (HASSAN; ABD EL-REHIM, 2013), (KIM; LEE, 2013). Tal fato, criou uma série de problemas para os pacientes que necessitavam de TH, sendo imperioso a criação de um sistema novo que suprisse tal demanda.

Em 2000, o MELD (*model for end-stage liver disease*) foi lançado. Esse escore buscava avaliar o prognóstico dos paciente submetidos ao TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunts*) (MALINCHOC et al., 2000). Em 2001, o modelo foi validado como um preditor de sobrevida em vários grupos de pacientes, independentemente da gravidade da doença hepática (por exemplo, hospitalizados e pacientes ambulatoriais), bem como pacientes de idade e locais diferentes (KAMATH et al., 2001).

Em 2002, a *United Network of Organ Sharing* (UNOS) adotou o MELD como fórmula padrão na organização da fila para o transplante. Tal modelo também é adotado no Brasil a partir de maio de 2006 (BOIN et al., 2010).

Com a adoção do MELD como critério de prioridade na fila do TH, viu-se que ocorreu uma diminuição no tempo de espera na mortalidade na lista de espera e um aumento no número de TH com doador cadáver. Apesar de transplantar pacientes com MELD mais elevado, não houve diminuição significativa na sobrevivência após o TH (ASRANI; KIM, 2011).

O MELD é constituído por três variáveis: creatinina, bilirrubinas totais e INR. As vantagens são não possuir parâmetros subjetivos, utilizar exames de fácil obtenção, ter bom valor prognóstico. Seu principal problema reside no fato de a creatinina sofrer influência no seu valor real quando há altos níveis de bilirrubina (CHOLONGITAS et al., 2007). O INR pode sofrer uma variação interlaboratorial de 25 % (KIM; LEE, 2013).

$$\text{MELD} = 3,78[\text{Ln bilirrubina sérica (mg/dL)}] + 11,2[\text{Ln INR}] + 9,57[\text{Ln creatinina sérica (mg/dL)}] + 6,43$$

Ln = Logaritmo natural

(1) KAMATH et al., 2001

Além de prever a mortalidade em três meses dos pacientes cirróticos na fila de espera por um TH, o MELD também provou ser capaz de prever mortalidade no pós-transplante hepático e LRA (ROMANO et al., 2013), (TINTI et al., 2010a).

O metabolismo do sódio está alterado nos pacientes cirróticos, devido à hipertensão portal. Esta causa vasodilatação sistêmica, levando a ativação do SRAA e liberação do ADH, causando hiponatremia dilucional. Tal fato estaria relacionado a maior gravidade na hipertensão portal, estando ligado a piores prognósticos nos pacientes cirróticos (HASSAN; ABD EL-REHIM, 2013), (KIM; LEE, 2013), (MOINI et al., 2011).

Buscando maior acurácia no desfecho dos pacientes cirróticos, foi proposta a incorporação do sódio no cálculo do MELD. Trabalhos posteriores demonstraram que o MELD-Na era capaz de aumentar a acurácia da sobrevivência apenas em pacientes com MELD baixo, não havendo relação linear com o aumento no valor do MELD (ASRANI; KIM, 2011), (KIM; LEE, 2013).

MELD-NA = MELD + 1.59 × (135-Na [mEq/L]).

Sódio máximo e mínimo de 135 e 120, respectivamente

(2) BIGGINS et al., 2006

Uma limitação à incorporação do sódio no MELD é que a sua quantificação também pode sofrer interferência pelo uso de medicações, como diuréticos e hidratação venosa (ASRANI; KIM, 2011), (KIM; LEE, 2013). Também foi vista uma relação entre o MELD-Na e a ocorrência de LRA no pós-operatório do TH (BOIN et al., 2010).

A hiponatremia no paciente cirrótico é outro marcador de gravidade. Baixos níveis séricos de sódio estão relacionados à formas mais avançadas de doença hepática terminal, pois o organismo, em busca de manter uma boa perfusão hepática, aumenta a secreção de ADH, aumentando a absorção de água livre, porém a absorção de sódio não acontece no mesmo ritmo. Tal evento, esta relacionado com aumento na frequência de ascite volumosa, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática e síndrome hepatorenal (BOIN et al., 2010).

PERGUNTA DE PARTIDA

Qual a incidência de lesão renal aguda e seus fatores de risco nos pacientes submetidos a transplante de fígado no Hospital Universitário Walter Cantídio?

HIPÓTESES

1. A incidência de lesão renal aguda é elevada após transplante hepático.
2. Os fatores sociodemográficos, clínicos e laboratoriais podem predizer maior incidência de lesão renal aguda após transplante hepático.
3. A ocorrência de LRA no pós-operatório de transplante hepático pode comprometer a taxa de filtração glomerular 3 meses após o transplante de fígado.
4. A ocorrência de LRA no pós-operatório de transplante hepático pode elevar a mortalidade em 30 dias.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliação da incidência e seus fatores de risco para lesão renal aguda (LRA) nos pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Universitário Walter Cantídio.

3.2 Objetivos específicos

1) Avaliar o impacto da lesão renal aguda nos pacientes submetidos a transplante de fígado segundo os seguintes desfechos:

- a) Internação hospitalar;
- b) Taxa de filtração glomerular 3 meses após o transplante de fígado;
- c) Mortalidade com 30 dias.

2) Avaliar a necessidade de hemodiálise, seus fatores de risco, e o impacto de sua ocorrência no tempo de internação hospitalar e de ventilação mecânica, nos pacientes submetidos a transplante hepático.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Estudo retrospectivo, coorte histórico dos transplantes hepáticos realizados no Hospital Universitário Walter Cantídio

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado em um hospital terciário da cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil. O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal do Ceará (Protocolo número 052.07.12).

4.3 População do estudo

Pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Universitário Walter Cantídio, de Fortaleza-Ceará-Brasil, no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2014.

4.3.1 Critério de Inclusão

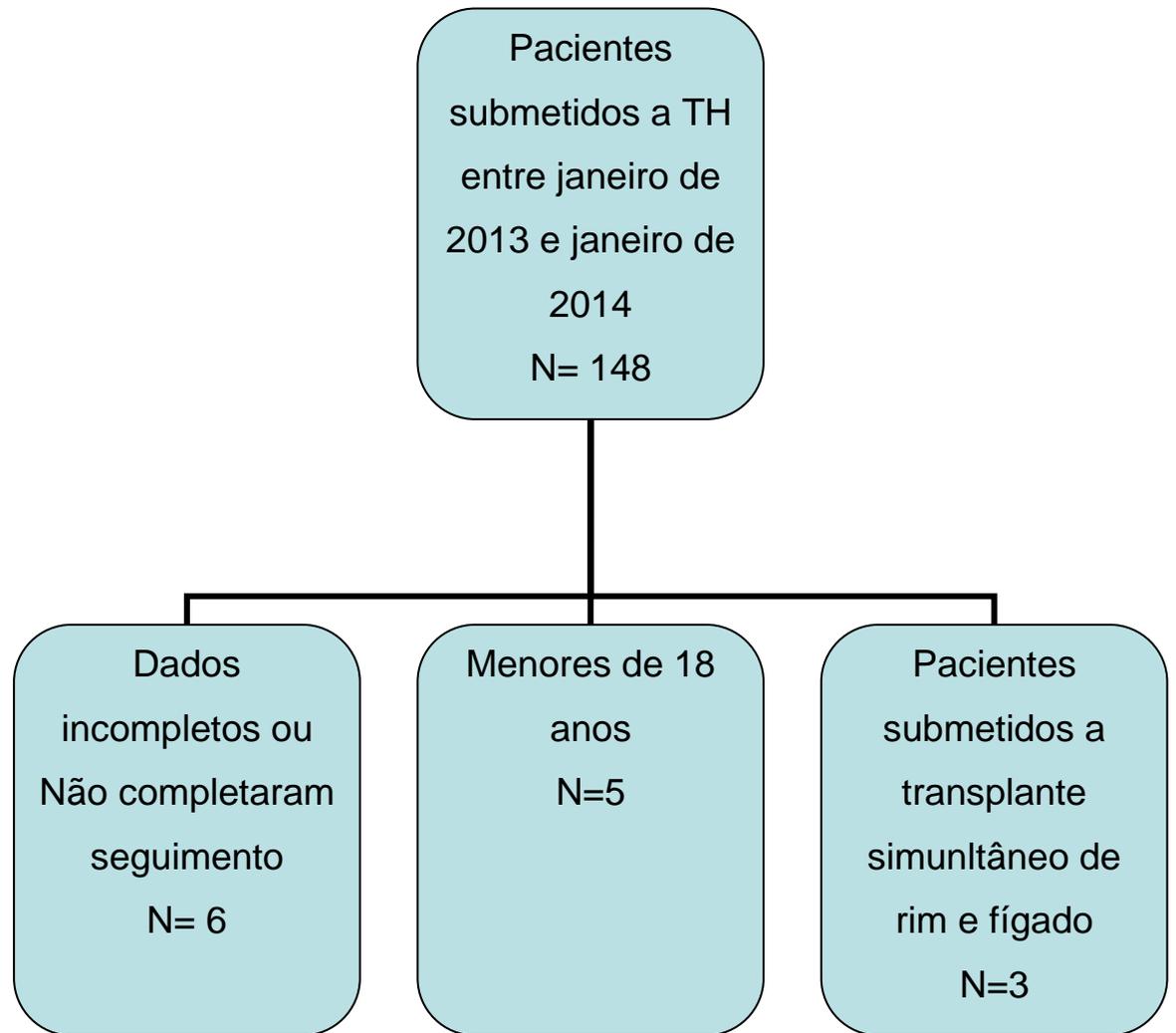
Pacientes maiores de dezoito anos submetidos a transplante hepático no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2014 no Hospital Universitário Walter Cantídio.

4.3.2 Critério de exclusão

Pacientes com dados incompletos ou que não completaram o acompanhamento pós-operatório e o seguimento no serviço; pacientes que estavam com DRC em hemodiálise e pacientes que foram submetidos a transplante simultâneo de Rim e Fígado. Não foram excluídos pacientes que tiveram LRA causada por hepatite fulminante.

Tais critérios, excluíram um total de 10 pacientes.

Figura 3– Organograma dos critérios de exclusão.



Fonte: Criada pelo autor.

4.4 Protocolo do estudo

Os 134 doentes incluídos consecutivamente foram avaliados em três fases segundo algoritmo de tempo da quadro 3.

Quadro 3 - Algoritmo do protocolo do estudo

Pré-operatório	Intra-operatório	Pós-Operatório	intra-hospitalar
Avaliação clínica	Tempo de cirurgia	Avaliação clínica	
Avaliação laboratorial	Tempo de Isquemia quente	Avaliação laboratorial	
	Tempo de isquemia fria	Avaliação de LRA	
	Hemotransusão	Tratamento dialítico	
	Técnica cirúrgica	Permanência na UTI e hospitalar	

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.5 Variáveis coletadas

As variáveis foram coletadas do prontuário dos pacientes utilizando uma ficha estruturada.

4.5.1 Variáveis pré-operatórias

Para tanto, foram consideradas as seguintes variáveis pré-transplante: Sexo feminino n, Sexo masculino n, Idade (anos) - mediana, Indicação do transplante, Hepatopatia viral n, Tabagismo n, Etilismo n, Encefalopatia hepática n, CHILD, Classificação A ou B n, Classificação C n, Hipertensão arterial sistêmica n, Diabetes n, Cardiopatia n, Taxa de filtração glomerular- mediana (IQ), MELD- mediana (IQ), Creatinina pré-operatório- mediana (IQ), INR- mediana (IQ), Bilirrubina total- mediana (IQ), Na - mediana (IQ), MELD Na - mediana (IQ). Em todos os pacientes, com excessão de três foi utilizada a técnica de piggyback. No restante, a técnica clássica foi adotada.

Destaca-se que a utilização do MELD para pacientes em lista de Transplante Hepático como critério de gravidade para alocação de órgãos, merece avaliação permanente e comparação com outros critérios de gravidade.

4.5.2 Definição da classificação Child-Pugh

Quadro 4 - Definição da classificação Child-Pugh.Continua.

Pontuação	1	2	3
Encefalopatia	Ausente	Graus I e II	Graus III e IV
Ascite	Ausente	Fácil controle	Refratária
Bilirrubina ($\mu\text{mol/L}$)	< 34	34 - 51	>51
Albumina (g/dL)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Até 6 pontos = A, 7 a 9 Pontos = B, 10 a 15 pontos = C, Child-Pugh > 7 => Indicação de TH.
Fonte: (PUGH et al., 1973)

Para efeito de comparação, o presente estudo agrupou os pacientes CHILD A e B em um grupo diferente do CHILD C.

4.5.3 Definição da classificação MELD

Ela utiliza os valores do paciente de bilirrubina sérica, creatinina sérica e índice internacional normalizado (INR) para predizer sobrevida. Este sistema também é utilizado para priorizar a alocação dos pacientes para transplantes hepáticos. É calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{MELD} = 3,78[\text{Ln bilirrubina sérica (mg/dL)}] + 11,2[\text{Ln INR}] + 9,57[\text{Ln creatinina sérica (mg/dL)}] + 6,43 \quad (3)$$

Ln = Logaritmo natural

Fonte: (KAMATH et al., 2001)

4.5.4 História da cirurgia

Tempo de isquemia fria, tempo de isquemia quente, tempo de cirurgia, uso de hemoderivados, tempo de internamento, dias de internamento na unidade de terapia intensiva, tempo de ventilação mecânica, necessidade de retransplante e técnica cirúrgica adotada.

A técnica de Piggyback é o método de escolha do serviço.

4.5.5 Avaliação laboratorial à admissão e internação

Exames realizados na admissão e utilizados no estudo – ureia, creatinina, sódio, albumina, tempo de ativação da protrombina (INR) e bilirrubinas. Durante o internamento, lactato dosado 24 horas após o transplante e valores de creatinina diários. Após três meses, foi realizada nova dosagem de creatinina.

4.5.6 Definições utilizadas

LRA foi definida de acordo com a classificação AKIN (MEHTA et al., 2007). Para este estudo, os pacientes foram separados em grupos, visando a comparação dos resultados entre eles. Com relação a presença de LRA, foram divididos entre presença de LRA significativa (AKIN 2 e 3) e LRA ausente ou pouco significativa (sem LRA e AKIN 1). O tempo escolhido foi 72 horas após o transplante (MEHTA et al., 2007). Não foi utilizado o valor do débito urinário devido à falta de registro. A medida da creatinina foi feita usando o método cinético convencional de Jaffé, modificado, 500nm, sem desproteíntização. A creatinina basal foi considerada como o valor apresentado na admissão para o transplante.

Quadro 5- Classificação AKIN para lesão renal aguda.

	Creatinina sérica	Volume urinário
AKIN 1	Aumento da Cr sérica por 1,5-2 x Cr basal ou de 0,3 mg/dl	VU <0,5 ml/kg/h x 6h
AKIN 2	Aumento da Cr sérica em 2-3x o seu valor basal	VU <0,5 ml/kg/h x 12h
AKIN 3	Aumento da Cr sérica em >3x do seu valor basal ou $\geq 0,5$ mg/dl em pacientes com Cr sérica >4mg/dl	VU <0,3 ml/kg/h x 24h ou anúria por 12h

AKIN, Acute Kidney Injury Network; VU, Volume urinário; Cr, Creatinina.

Fonte: Adaptado de MEHTA et al., 2007.

4.5.7 Fórmulas utilizadas para estimar o *Clearance* de creatinina:

MDRD com seis variáveis (MDRD6):

$170 \times (\text{creatinina s\u00e9rica})^{-0,999} \times (\text{idade})^{-0,176} \times 0,762$ (se mulher) $\times 1,18$ (se negro) $\times (\text{ur\u00e9ia s\u00e9rica})^{-0,17} \times (\text{albumina s\u00e9rica})^{+0,318}$
(Creatinina s\u00e9rica em mg/dL, idade em anos, ur\u00e9ia s\u00e9rica em mg/dL, albumina s\u00e9rica em g/dL).

MDRD com quatro vari\u00e1veis (MDRD4):

$186,3 \times (\text{creatinina s\u00e9rica})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times 0,742$ (se mulher) $\times 1,212$ (se negro)
(Creatinina s\u00e9rica em mg/dL, idade em anos).

Foi utilizada a equa\u00e7\u00e3o MDRD6 para estimar a fun\u00e7\u00e3o renal no pr\u00e9-operat\u00f3rio, pois tais f\u00f3rmulas apresentam maior acur\u00e1cia em pacientes com doen\u00e7a hep\u00e1tica avan\u00e7ada (TINTI et al., 2010b).

A f\u00f3rmula MDRD4 foi utilizada para estimar a fun\u00e7\u00e3o renal com tr\u00eas meses ap\u00f3s a cirurgia, porque a vari\u00e1vel albumina n\u00e3o estava dispon\u00edvel. Tal f\u00f3rmula tamb\u00e9m possui boa acur\u00e1cia. (TINTI et al., 2010b)

4.5.8 An\u00e1lise Estat\u00edstica.

As vari\u00e1veis categ\u00f3ricas foram resumidas em frequ\u00eancias absolutas e relativas (porcentagens). As vari\u00e1veis num\u00e9ricas foram expressas em m\u00e9dias, desvios-padr\u00e3o, medianas e intervalo interquartil\u00edco, na depend\u00eancia da distribui\u00e7\u00e3o da vari\u00e1vel. Todas as vari\u00e1veis cont\u00ednuas foram testadas quanto \u00e0 distribui\u00e7\u00e3o pela rela\u00e7\u00e3o entre *skewness* e *kurtose* com seus respectivos erros padr\u00f5es, avalia\u00e7\u00e3o do histograma e os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk.

Para an\u00e1lise dos resultados foram utilizados os m\u00e9todos estat\u00edsticos descritos a seguir:

1. Teste do Qui-quadrado de Pearson – utilizado para verificar a rela\u00e7\u00e3o de depend\u00eancia entre duas vari\u00e1veis dicot\u00f4micas, de distribui\u00e7\u00e3o n\u00e3o normal, seguindo o princ\u00edpio da compara\u00e7\u00e3o entre frequ\u00eancias esperadas, caso houvesse rela\u00e7\u00e3o de independ\u00eancia entre as vari\u00e1veis. Em alguns casos, levando-se em considera\u00e7\u00e3o as restri\u00e7\u00f5es de Cochran, aplicou-se o teste exato de Fisher.
2. Teste t de Student – utilizado para compara\u00e7\u00e3o entre duas amostras independentes separados por vari\u00e1veis dicot\u00f4micas, de distribui\u00e7\u00e3o normal,

visando estudar se as subamostras apresentavam distribuição semelhante, tomando como referência a média.

3. Teste de Mann-Whitney – utilizado para comparação entre duas amostras independentes separados por variáveis dicotômicas, de distribuição não normal, visando estudar se as subamostras apresentavam distribuição semelhante. Este teste observa as diferenças na posição dos postos dos escores nos diferentes grupos.

4. Regressão Logística – Foi realizada com o modelo *stepwise*, para avaliar a existência de variáveis preditoras da ocorrência de lesão renal aguda . Baseado no modelo da regressão logística, um modelo preditivo de coeficiente e as combinações possíveis de fatores de risco foram estimadas.

Os fatores de risco incluídos no modelo multivariado foram aqueles que mostrarem um nível de significância menor que 5% na análise univariada.

Foi considerado o valor de 5% para rejeição da hipótese de nulidade em todos os testes.

Os dados foram tabulados no programa Microsoft® Excel 2007. O instrumento utilizado para a realização dos cálculos estatísticos foi o programa “*Statistical Package for the Social Sciences for Windows*” (SPSS), versão 19.0.

5 RESULTADOS

5.1 Análise das variáveis pré-transplante

No quadro 1 abaixo, são apresentadas as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes submetidos a transplante hepático.

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos 134 pacientes submetidos a transplante hepático (continua).

Variável	134 pacientes
Sexo feminino n (%)	40 (30%)
Sexo masculino n (%)	94 (70%)
Idade (anos) - mediana (IQ)	56(48-62)
Indicação do transplante	
Hepatopatia viral n(%)	67(50%)
Tabagismo n (%)	49(36,6%)
Etilismo n (%)	80(59%)
Encefalopatia hepática n (%)	62(46%)
CHILD	
Classificação A ou B n (%)	92(69%)
Classificação C n (%)	42(31%)
Hipertensão arterial sistêmica n (%)	32(24%)
Diabetes n (%)	35(26%)
Cardiopatía n (%)	2(1,5%)

Tabela 1- Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos 134 pacientes submetidos a transplante hepático (conclusão).

Taxa de filtração glomerular- mediana (IQ) (ml/min)	93(65,2-115,2)
MELD- mediana (IQ)	19(15-23)
Creatinina pré-operatório- mediana (IQ)	0,9(0,7-1,2)
INR- mediana (IQ)	1,5(1,2-1,7)
Bilirrubina total- mediana (IQ) mg/dl	2,8(1,7-6,3)
Na - mediana (IQ) mEq/dl	136(132-139)
MELD Na - mediana (IQ)	22(18-26)
Albumina pré-operatória – mediana (IQ) g/dl	3,1
Hemoglobina pré-operatória – mediana (IQ)	11,6

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 2 – Etiologias das Hepatites Virais

Hepatopatia viral n(%)	67 (100%)
Hepatite C	50 (74%)
Hepatite B	15 (22%)
Hepatite D	2 (4%)

Entre os 134 pacientes analisados, 40 (30%) eram do sexo feminino e 94 (70%) eram do sexo masculino. A mediana de idade e intervalo interquartil foram 56 (48-62). O percentual para tabagismo, etilismo, encefalopatia hepática, hipertensão arterial sistêmica, diabetes e cardiopatia foram respectivamente: 49 (36,6%), 80 (59%), 62 (46%), 32 (24%), 35 (26%), 2 (1,5%). Quanto a indicação do transplante 67 (50%) foi por hepatopatia viral.

Quanto a classificação CHILD foi observado que 92 (69%) apresentou classificação A ou B e 42 (31%) classificação C. As medianas e intervalos interquartílicos para MELD e MELD-Na foram respectivamente: 19 (15-23) e 22 (18-26).

Quanto aos parâmetros bioquímicos foram observados as seguintes medianas e intervalos interquartílico: Creatinina pré-operatório 0,9mg/dl (0,7-1,2), INR 1,5 (1,2-1,7), bilirrubina total 2,8 mg/L (1,7-6,3), Na 136 mmol/L (132-139). A taxa de filtração glomerular no pré-operatório foi 93 ml/min (65,2-115,2).

5.2 Análise da incidência de lesão renal aguda e seus fatores de risco

A tabela 3 abaixo apresenta dados quantitativos que embasam a análise dos fatores de risco pertinentes à incidência de lesão renal aguda, nos 134 pacientes avaliados.

Tabela 3-Fatores de risco para lesão renal aguda.(continua).

Variável	Com lesão renal(64)	Sem lesão renal(70)	p
Sexo			
Feminino (%)	14(21)	26(37)	
Masculino (%)	50(78)	44(62)	0,06*
HAS			
Sim	14(21)	18(25)	0,6*
Diabetes			
Sim	21(32)	14(20)	0,1*
Cardiopatía			
Sim	1(0,01)	1(0,01)	0,1*
Etilismo			
Sim	42(66)	38(54)	0,2*
Encefalopatía			
Sim	38(59)	24(34)	0,005*
CHILD			
A ou B	39(60)	53(75)	0,09*
C	25 (40)	17 (25)	

Tabela 3 - Fatores de risco para lesão renal aguda. (Continuação)

Sangramento intra-operatório			
Sim	33(51)	28(40)	0,2*
Recebeu hemoderivados			
Sim	39(60)	33(47)	0,1*
Indicação do transplante			
Hepatopatia viral	40(62)	27(38)	0,009*
Outras causas	24(38)	43 (62)	
Idade-mediana (IQ) (anos)	55(48,2-62,7)	56,5(47,7-62)	0,2†
Creatinina pré-operatório-mediana(IQ) (mg/dl)	0,9(0,7-1,2)	0,9(0,6-1,2)	0,5†
INR- mediana(IQ)	1,5(1,3-1,8)	1,4(1,1-1,6)	0,06†
Bilirrubina total-mediana(IQ) (mg/L)	3,7(2-6,8)	2,2(1,4-5)	0,07†
Na- mediana(IQ) (mmol/L)	135(131-138)	138(133-140)	0,02†
MELD Na-mediana(IQ)	23(18-28)	22(17-24)	1†
MELD- mediana(IQ)	20(16,2-23,7)	18(14,7-22)	0,1†
TFG-pré OP-média(DP) (ml/min)	94,5±45,2	87,7±30	0,3‡
Isquemia fria-média(DP) (minutos)	316,8±74	299±61	0,1‡
Isquemia quente-mediana(IQ) (minutos)	31(28-35)	30(25-32,2)	0,02†
Tempo de cirurgia-média (DP) (minutos)	396±70	384±94	0,4‡

Tabela 3-Fatores de risco para lesão renal aguda. (Conclusão).

Lactato- mediana (IQ) (mmol/L)	2,3(1,7-3,3)	1,9(1,4-2,5)	0,04†
--	--------------	--------------	-------

* Teste do Qui-quadrado de Pearson †Teste de Mann-Whitney

‡Teste t de Student

Fonte: Elaborado pelo autor.

Entre os 134 pacientes avaliados 64(47%) apresentaram lesão renal aguda no pós-operatório de transplante hepático. Sessenta e quatro doentes desenvolveram lesão renal aguda e ao comparar com o grupo de setenta pacientes que não desenvolveram a lesão observou-se os seguintes fatores preditores: presença de encefalopatia no pré-operatório ($p=0,0005$); presença de hepatopatia viral como doença de base para indicação de transplante ($0,009$).

Quanto as variáveis bioquímicas, foi observado que a dosagem do sódio sérico no pré-operatório foi menor no grupo que desenvolveu lesão renal aguda quando comparada ao grupo sem lesão renal aguda 135 mmol/L (131-138) vs 138 mmol/L (133-140) ($p=0,02$). O lactato sérico dosado nas primeiras 24 horas após o transplante hepático foi maior no grupo que desenvolveu lesão renal aguda ($p=0,04$), assim como o tempo de isquemia quente durante a cirurgia foi maior no grupo que apresentou lesão renal aguda ($p=0,02$). (tabela 2)

O modelo de regressão logística foi utilizado para variáveis quantitativas, para avaliar os fatores de risco – Lesão renal aguda, conforme tabela 4.

Tabela 4-Análise de regressão logística para avaliar os fatores de risco para AKIN.

Preditor	ODDS AJUSTADO	P	IC 95%
Hepatopatia viral	2,9	0,01	1,2 – 7
Isquemia quente	1,1	0,02	1,01 -1,20
Lactato (mmol/L)	1,3	0,03	1,02 – 1,89

Fonte: Elaborado pelo autor.

A análise de regressão logística foi realizada considerando como variável dependente lesão renal aguda e como variáveis independentes: hepatopatia viral (sim), encefalopatia (sim), tempo de isquemia quente durante a cirurgia, dosagem sérica do sódio no pré-operatório e dosagem sérica do lactato nas primeiras 24 horas pós-transplante. Hepatopatia viral, tempo de isquemia quente e dosagem do lactato sérico foram marcadores independentes para desenvolvimento de lesão renal aguda.

5.3 Impacto da lesão renal aguda na internação hospitalar e função renal em longo prazo.

Os pacientes que desenvolveram lesão renal aguda logo após o transplante hepático apresentaram taxa de filtração glomerular 3 meses após a cirurgia menor quando comparado ao grupo sem lesão renal $70,7 \pm 19$ ml/min vs $72,8 \pm 26$ ml/min, ($p=0,04$) respectivamente.

O tempo de internação em UTI e permanência hospitalar foi maior no grupo com lesão renal aguda, 4 dias (3-7) vs 3 dias (2-4) com $p=0,001$ e 16(9 -26) vs 10(8 – 14) com $p=0,001$ respectivamente, conforme demonstra a tabela 5.

Tabela 5 - Impacto da lesão renal aguda na taxa de filtração glomerular 3 meses após o transplante e no tempo de internação na UTI e no Hospital.

Variável	Com lesão renal	Sem lesão renal	P
Taxa de filtração glomerular média \pm desvio padrão	70,7 \pm 19	72,8 \pm 26	0,6‡
Dias UTI mediana(IQ)	4(3-7)	3(2-4)	0,001†
Tempo de permanência hospitalar-mediana(IQ)	16(9 -26)	10(8 – 14)	0,001†

†Teste de Mann-Whitney ‡Teste t de Student Fonte: Elaborada pelo autor.

5.4 Impacto da lesão renal aguda na mortalidade no pós-operatório

Entre os 134 pacientes avaliados 20 (15%) foram a óbito no pós-operatório de transplante hepático.

Ao compararmos o grupo de 20 pacientes que foram à óbito com o grupo de 114 pacientes que não morreram observou-se os seguintes fatores preditores: presença de lesão renal aguda no pós-operatório ($p=0,002$); quanto as variáveis bioquímicas foi observado que a dosagem plasmática do INR no pré-operatório foi maior no grupo que foi à óbito ($p=0,04$); os valores do MELD e MELD-Na foram maiores no grupo de pacientes que foram à óbito ($p=0,007$ e $p=0,02$; respectivamente).

A dosagem do lactato nas primeiras 24 horas pós-transplante foi maior no grupo que foi à óbito quando comparado ao grupo que não foi à óbito $2,83(2,1-4,3)$ vs $1,98(1,4-2,6)$ ($p=0,006$). Tabela 6.

Tabela 6 -Fatores de risco para mortalidade entre os 134 pacientes submetidos a TX hepático.(continua).

Variável	Mortalidade sim(20)	Mortalidade não(114)	P
Com LRA n (%)	16 (80)	48 (42)	
Sem LRA n (%)	4(20)	66(58)	0,002*
Sexo			
Feminino n (%)	6(30)	34(30)	
Masculino n (%)	14(70)	14(70)	1*
Indicação transplante			
Hepatopatia viral	14(70)	53(46,4)	0,08*
Outros	6(30)	61(53,5)	
Comorbidades			
Sim	9(45)	42(36,8)	0,6*
Encefalopatia			
Sim	12(60)	50(43,8)	0,2*

Tabela 5 - Fatores de risco para mortalidade entre os pacientes submetidos a TX hepático.
(Continuação)

CHILD			
Classificação A/B	13(65)	79(69,2)	0,7*
Classificação C	7(35)	35(30,7)	
Sangramento intraoperatório			
Sim	12(60)	49(42,9)	0,2*
Recebeu hemoderivados			
Sim	13(65)	59(51,7)	0,3*
Idade-media (DP) (anos)	53,5±10,4	53,5±11,8	0,8‡
Creatinina pré-operatório- mediana (IQ) (mg/ml)	1,1(0,7-2,4)	0,9(0,7-1,2)	0,2†
INR- mediana(IQ)	1,6(1,4-1,8)	1,4(1,2-1,8)	0,04†
Bilirrubina total- mediana (IQ) (mg/L)	3,8(2,1-7,8)	2,7(1,7-6,5)	0,07†
Na- mediana(IQ) mmol/L	135(125-138)	136(133-139)	0,09†
MELD Na- mediana (IQ)	26(22-30)	22(18-26)	0,007†
MELD- mediana(IQ)	22(19-25)	18(15-23)	0,02†
Isquemia fria- média(DP) (minutos)	316,8±74,4	299,5±61	0,1‡
Isquemia quente- mediana(IQ) (minutos)	30(28-35)	30(27-35)	0,7†
Tempo de cirurgia- mediana(IQ) (minutos)	382,5(356,2-487,5)	367,5(340-420)	0,1†
Lactato- mediana (IQ) (mmol/L)	2,83(2,1-4,3)	1,98(1,4-2,6)	0,006†

* Teste do Qui-quadrado de Pearson †Teste de Mann-Whitney.

Após a análise de regressão logística foi observado que a presença de lesão renal aguda foi marcador independente para mortalidade entre os pacientes submetidos à transplante de fígado. Com 4,3 mais chance do doente ir à óbito quando comparado com o grupo sem lesão renal aguda, conforme demonstra a tabela 7 abaixo:

Tabela 7-Análise de regressão logística para avaliar os fatores de risco p mortalidade.

Preditor	ODDS AJUSTADO	RATIO	P	IC 95%
AKIN 2 e 3	4,3		0,01	1,3-14,6

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.5 Análise do subgrupo de doentes que desenvolveram lesão renal aguda e necessitaram de hemodiálise.

Entre os 64 pacientes que apresentaram lesão renal aguda 33(51%) necessitaram de hemodiálise. A mortalidade dos pacientes que necessitaram de terapia dialítica foi de 45% (n=15).

De acordo com a tabela 8 abaixo, foi observado que a mediana do valor do MELD e MELD-Na foi maior no grupo que necessitou de hemodiálise (p=0,007 e 0,0001 respectivamente). Também foi observada uma diferença quanto à idade entre o grupo que realizou hemodiálise quando comparado ao grupo que não realizou hemodiálise (50,3±11 vs 57±7,6 anos; p=0,009).

Tabela 8 - Fatores de risco para iniciar hemodiálise entre os pacientes que apresentaram lesão renal aguda. (Continua).

Variável	Realizou hemodiálise(33)	Não realizou hemodiálise (31)	P
Sexo			
Feminino (%)	9(27)	5 (16)	
Masculino (%)	24(72)	26 (83)	0,3*
Hepatopatia viral			
Sim	24(73)	16(51,6)	0,1*
Comorbidade			
Sim	12(36,3)	14(45,1)	0,6*
Encefalopatia			
Sim	22(66,6)	16(51,6)	0,3*
CHILD			
Classificação A/B	20(60)	19(61,2)	1*
Classificação C	13(40)	12(38,7)	
Sangramento intra-operatório			
Sim	18(54,5)	15(48,3)	0,8*
Recebeu hemoderivados			
Sim	22(66,6)	17(54,8)	0,4*
Idade-media(DP)	50,3±11	57±7,6	0,009‡
Creatinina pré-operatório-mediana(IQ)	1,1(0,7-2,4)	0,9(0,7-1,2)	0,2†
INR- mediana(IQ)	1,6(1,4-1,8)	1,5(1,3-1,9)	0,5†
Bilirrubina total-mediana(IQ)	4,1(2-8,1)	3,5(2-5,5)	0,9†
Na- mediana(IQ)	135(127-136)	136(133-139)	0,07†
MELD Na-media(DP)	26±7,1	20,6±4,5	0,001‡

Tabela 8 - Fatores de risco para iniciar hemodiálise entre os pacientes que apresentaram lesão renal aguda. (Continua).

Variável	Realizou hemodiálise(33)	Não realizou hemodiálise (31)	P
MELD- média(DP)	22,5±7,5	18,1±4,3	0,007‡
Isquemia fria- média(DP)	315,8±71,8	318±78,4	0,9‡
Isquemia quente- média(DP)	32,7±5,7	31±6,3	0,2‡
Tempo de cirurgia- média(DP)	393,6±67,9	395,8±74,8	0,9‡
Lactato- mediana(IQ) (mmol/L)	2,6(1,7-3,6)	2,1(1,4-2,9)	0,2†

* Teste do Qui-quadrado de Pearson †Teste de Mann-Whitney

‡Teste t de Student

Após análise de regressão logística, o MELD Na ≥ 22 (grupo referencia < 22) foi fator preditor para iniciar hemodiálise com 8,4 mais chance do doente iniciar hemodiálise quando comparado com o grupo referência. Tabela 9

Tabela 9-Análise de regressão logística para avaliar os fatores de risco p iniciar hemodiálise entre os pacientes com lesão renal aguda.

Preditor	ODDS RATIO AJUSTADO	P	IC 95%
MELD Na ≥ 22	8,4	0,01	1,5-46,5

Fonte: Elaborada pelo autor.

Impacto da hemodiálise na internação hospitalar e na UTI

Os pacientes que foram submetidos à hemodiálise tiveram tempo de permanência hospitalar mais prolongado quando comparado ao grupo que não realizou hemodiálise. Eles também permaneceram mais tempo em ventilação mecânica. Tabela 10.

Tabela 10 - Impacto da hemodiálise na internação hospitalar , na UTI e ventilação mecânica.

Variável	Realizou hemodiálise(33)	Não realizou hemodiálise (31)	P
Dias internação mediana(IQ)	20,5(16-29,5)	11(8-19)	0,005†
Dias UTI mediana(IQ)	6(3,5-14)	3(2-4)	0,007†
Vias de ventilação mecânica mediana(IQ)	3(1,5-11)	1(1-2)	0,001†

†Teste de Mann-Whitney

Fonte: Elaborada pelo autor.

6 DISCUSSÃO

Em 2013, havia a necessidade estimada de 4769 transplantes de fígado, porém só foram realizados 1723 (ABTO, 2013). Por essa escassez de órgãos, os pacientes ficam muito tempo na fila de espera, fazendo com que a doença hepática terminal progrida (IGLESIAS; DEPALMA; LEVINE, 2010). Conhecer melhor quais fatores são responsáveis por eventos adversos no pós-transplante é peça fundamental no cuidado dessas pessoas.

Dentre as principais complicações do TH, destaca-se a lesão renal aguda (ZHU et al., 2010). Este estudo incluiu um grande número de pacientes com LRA associada ao pós-operatório de TH, sendo analisadas as manifestações clínicas, alterações laboratoriais e desfechos. Este estudo visa identificar os fatores de risco para LRA, segundo o critério AKIN, além de analisar o impacto da LRA na mortalidade e na função renal com três meses.

6.1 Características epidemiológicas

Foi observado maior prevalência de homens em relação às mulheres, dado variável na literatura, pois há trabalhos onde há maior prevalência masculina (Ferreira et al., 2010), outros com maior prevalência feminina (MCCAULEY et al., 2010).

No presente trabalho, a principal causa de doença hepática foram as hepatites virais. Há trabalhos onde a principal causa foram doenças autoimunes (MCCAULEY et al., 2010), (FERREIRA et al., 2010), outras hepatites virais (NADIM et al., 2012b), (CHEN et al., 2011) e outros álcool (IGLESIAS; DEPALMA; LEVINE, 2010).

A idade média de 56 anos (48-62) também está de acordo com a literatura onde, na maioria dos estudos, os pacientes encontram-se na quinta década de vida (WONG et al., 2010).

Comorbidades, como hipertensão e diabetes, também foram investigados como possíveis fatores de risco. Houve frequência de 26% e 24%, respectivamente, porém sem significância estatística, assim como o estudo de IGLESIAS; DEPALMA; LEVINE, 2010.

6.2 Análise da incidência de lesão renal aguda e seus fatores de risco

LRA foi encontrada em 47% dos pacientes estudados, sendo esta incidência semelhante à relatada na literatura. A maioria dos estudos, que utilizaram a classificação

AKIN, descreve uma incidência de 31 a 60% de LRA no pós-operatório do TH. (RYMARZ et al., 2009); (ROMANO et al., 2013); (UMBRO et al., 2012); (ZHU et al., 2010).

A porcentagem de pacientes nos estágios mais avançados de LRA foi alta. Este fato pode decorrer do avançado estágio da doença hepática de base, pois o MELD teve valor médio de $22,5 \pm 7,5$. Outros trabalhos demonstram menor prevalência de formas graves (UMBRO et al., 2012), (ZHU et al., 2010), porém o MELD médio também era menor (ZHU et al., 2010).

6.2.1 Fatores de risco pré-operatórios

6.2.1.1 Hepatopatia Viral

Em um estudo com 30 pacientes com hepatite C que fizeram biópsia renal no momento do transplante hepático, McGuire et al. descreveram uma série de alterações histológicas (glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1 (n=12), nefropatia por IgA (n=7) e glomerulonefrite mesangial (n=6). No entanto, em nenhum desses pacientes foram encontrados crioglobulinas (mediadores comuns de disfunção renal em pacientes com a hepatite C) no sangue ou rins. Muitos desses pacientes com alterações glomerulares documentadas possuíam valores de creatinina normais, evidenciando as limitações da creatinina na detecção de disfunção renal nesta população (MCGUIRE, 2006). Provavelmente, a perda glomerular causada pela hepatite C somada às alterações hemodinâmicas criem dois mecanismos diferentes de lesão renal, tornando tais pacientes mais vulneráveis.

6.2.1.2 Alterações laboratoriais

Os parâmetros laboratoriais componentes do MELD (bilirrubinas totais, creatinina e INR) foram analisados por (ROMANO et al., 2013), onde apenas a creatinina não teve associação com LRA. No nosso trabalho, nenhum desses três parâmetros revelou associação com LRA, porém INR com p de 0,06 e bilirrubinas totais com p de 0,07 ficaram próximo de atingir significância estatística. Assim como (CHEN et al., 2011) o MELD também não teve impacto na ocorrência de LRA, mesmo esse grupo de estudo tendo a média do MELD de 24, maior do que a do presente trabalho. (CABEZUELO et al., 2006) também não demonstrou relação entre INR e creatinina com LRA.

O metabolismo do sódio está alterado nas fases avançadas da doença hepática terminal, sendo a hiponatremia um marcador (PARK et al., 2010). Essa alteração é causada pelo Tal gravidade reflete na chance aumentada de desenvolvimento de LRA, estando o presente fato de acordo com o trabalho de (KARAPANAGIOTOU et al., 2012b)(CHEN et al., 2011)

6.3 Fatores de risco intra-operatórios

Na análise para os fatores de risco transoperatórios, foram avaliados os seguintes itens: uso de hemoderivados (concentrados de hemácias, plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado), tempo de isquemia fria, tempo de isquemia quente e o tempo total de cirurgia.

O tempo de isquemia fria inicia-se na captação, quando ocorre o clampeamento da aorta e infusão das soluções de preservação, estendendo-se até o momento que o enxerto é retirado do gelo (acondicionamento hipotérmico). No presente trabalho, ele não teve significância estatística, assim como no de (CHEN et al., 2011).

O tempo de isquemia quente é definido como o período entre o final da isquemia fria e reperfusão sanguínea pela veia porta, já no receptor. Foi verificada significância estatística, assim como o trabalho de (CHEN et al., 2011). Tal relação seria justificada pelo fato de que quanto maior fosse o tempo que o fígado transplantado ficasse exposto à lesão isquêmica, maior seria a liberação de produtos provenientes da lesão de isquemia-reperfusão. Exemplos desses produtos seriam os seguintes: óxido nítrico, ácido láctico, enzimas lisossômicas, endotelina, enzimas de peroxidação lipídica, dentre outros. Ao serem liberados na corrente sanguínea, tais produtos teriam ação no endotélio renal, causando lesão à distância (GUAN et al., 2014), (OLIVEIRA-SANTOS et al., 2012).

Não foram publicados dados em outros trabalhos sobre o tempo total de cirurgia e seu impacto na ocorrência de LRA. No presente estudo, não houve relação.

6.4 Fatores de risco pós-operatórios

Dentre os fatores pós-operatórios, analisamos somente o lactato sérico com 24 horas após a cirurgia. A mensuração do lactato está ligada a dois fatores: indicador de perfusão tecidual e indicador de funcionamento do enxerto.

O lactato é um produto da glicólise anaeróbia. Quando há hipoperfusão tecidual, há menor oferta de oxigênio aos tecidos. Então as células adotam essa modalidade de produção energética, aumentando, portanto o seu nível sérico. Como as células dos túbulos renais são células de alta demanda energética, essa baixa perfusão é lesiva, podendo causar alterações que levem a NTA. O lactato é depurado no fígado através da enzima lactato desidrogenase. Baixa função do enxerto causa baixa depuração, logo aumento dos níveis séricos de lactato (CARDOSO et al., 2013).

Por todos esses fatores, o lactato é um marcador de gravidade, sendo preditor de uma chance 1,3 vezes maior na ocorrência de LRA no pós-transplante hepático. Tanto no nosso estudo como no de BASILE-FILHO et al., (2011) e de CARDOSO et al., (2013) o lactato teve relação com LRA. Não há estudos relacionando lactato com LRA no pós-transplante hepático.

6.5 Análise do impacto da LRA

A LRA é uma entidade que atinge aproximadamente 5% de todos os pacientes hospitalizados, com uma prevalência aproximada de 37-88% dos internados em UTI (BELLOMO et al., 2004), havendo grande associação com o doente crítico. Quando presente, apresenta-se como fator de risco independente para um aumento na mortalidade (BELLOMO et al., 2004).

No paciente em pós-operatório de TH, não é diferente. Diferentes estudos comprovaram que a LRA está ligada a diversos eventos adversos, como aumento na mortalidade, custos, tempo de internamento, evolução para DRC, dentre outros. (LEWANDOWSKA; MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA, 2011), (WEBER; IBRAHIM; LAKE, 2012), (YALAVARTHY; EDELSTEIN; TEITELBAUM, 2007).

No presente estudo, a LRA não teve impacto negativo na taxa de filtração glomerular com três meses, no tempo de internamento em UTI, no tempo de internamento hospitalar total e na mortalidade (NADIM et al., 2012b).

6.6 Lesão Renal Aguda e Impacto na Taxa de Filtração Glomerular

É fator de risco para DRC a ocorrência de LRA (KAZANCIOĞLU, 2013). No TH, tal situação não é diferente, onde pacientes acometidos por NTA apresentam menor taxa de filtração glomerular estimada em trinta dias, noventa dias e cinco anos quando comparado ao grupo que não apresentou LRA (NADIM et al., 2012b).

No presente estudo, escolhemos o tempo de corte como três meses, pois, segundo BELLOMO et al. (2004), esse período já está bem estabelecido se não haverá recuperação da função renal. Verificou-se que na análise univariada que a LRA não impactava na função renal com três meses. Tal falta de correlação estatística pode estar relacionada a recuperação da função renal dos pacientes portadores de SHR. Para outros estudos, seria válido a separação dos grupos que foram acometidos com NTA e SHR para verificar se haveria impacto na função renal com três meses.

6.7 Impacto da Lesão Renal Aguda no Tempo de Internamento em UTI e no Tempo de Internamento Hospitalar Geral

Devido ao aumento na gravidade do quadro clínico, pacientes acometidos por LRA, geralmente, experimentam maior tempo de internamento tanto em UTI, como no hospitalar geral (BEDFORD et al., 2014). LRA no TH também está relacionada ao aumento no tempo de UTI (KUNDAKCI et al., 2010) e com o tempo de internamento hospitalar total (CHEN et al., 2011).

O presente estudo corrobora com tais dados, onde também foi verificada relação estatisticamente significativa entre LRA, tempo de internamento em UTI e tempo de internamento total.

6.8 Análise dos fatores de risco para mortalidade

Diminuir a mortalidade no pós-operatório precoce constitui uma barreira a ser vencida. FRALEY et al., (1998) apresentou mortalidade de 17% durante o internamento e

BASILE-FILHO et al., (2011) 17,3% em um mês. A mortalidade em 90 dias da nossa série foi de 15% (n=20), demonstrando melhores resultados que a presente literatura.

6.9 Impacto da Lesão Renal Aguda na Mortalidade

Pacientes com LRA também possuem um taxa de mortalidade maior (BEDFORD et al., 2014), situação semelhante é enfrentada pelos pacientes do TH (CABEZUELO et al., 2006).

Tal fato vai ao encontro dos dados obtidos, onde ocorreu relação significativa entre mortalidade e LRA, com um risco relativo quatro vezes maior.

6.10 Outros fatores de risco para mortalidade (INR, MELD-Na, MELD, lactato)

O uso do MELD já está bem estabelecido como escore capaz de prever a mortalidade em pacientes cirróticos em fila de espera para realização de TH, porém sua capacidade de prever mortalidade no pós-TH não está bem caracterizado (ROMANO et al., 2013). O presente estudo vem acrescentar mais dados ao conhecimento científico, em relação à capacidade dos escores MELD e MELD-Na em prever mortalidade no pós-TH, quando foi utilizada a análise univariada. Outros trabalhos, porém, não comprovaram a capacidade do MELD em prever mortalidade (WAGENER et al., 2013).

BASILE-FILHO et al., (2011) analisou também individualmente as variáveis dos escores componentes do MELD (creatinina, bilirrubina e INR). Tal trabalho revelou que INR e bilirrubina foram capazes de prever mortalidade. Nosso trabalho obteve resultado semelhante, onde o INR foi significativo estatisticamente, mas creatinina e bilirrubina não. O fato da creatinina isoladamente ter falhado em obter significância estatística nos trabalhos pode estar ligado ao fato da sua importância poder estar superestimada no cálculo do MELD, conforme defendido por ROMANO et al., (2013). A creatinina sérica pré-operatória também não teve relação com a mortalidade no trabalho de MCCAULEY et al., (2010).

A única variável a atingir significância estatística foi o INR, resultado semelhante ao encontrado por (ROMANO et al., 2013).

O sódio sérico e sua capacidade de prever mortalidade foi avaliado por LEISE et al., (2014), não obtendo também significância.

Conforme discutido anteriormente, o lactato sérico é um marcador de gravidade, podendo indicar tanto hipoperfusão tecidual, como mau funcionamento do enxerto. Lactato teve significância estatística, sendo capaz de prever mortalidade. Tal achado é corroborado com o trabalho de BASILE-FILHO et al., (2011).

6.11 Avaliação dos pacientes que necessitaram de hemodiálise e seus fatores de risco

A necessidade de terapia renal substitutiva no pós-TH ocorre em 8-17% dos pacientes (LEWANDOWSKA; MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA, 2011), (YALAVARTHY; EDELSTEIN; TEITELBAUM, 2007). No presente estudo, entre os 64 pacientes que apresentaram lesão renal aguda 33(51%) necessitaram de hemodiálise. Tal aumento pode ser reflexo da atual tendência de iniciar precocemente a diálise, obtendo menores taxas de mortalidade (GONWA et al., 2001). NARCISO et al., (2013) advoga tais benefícios, obtendo taxas de 20% de diálise em um grupo de pacientes com MELD médio de 13, no presente estudo os pacientes que realizaram hemodiálise apresentaram o valor médio do MELD de $22,5 \pm 7,5$.

A diálise está também ligada a um aumento na mortalidade (GONWA et al., 2001), (LAFAYETTE et al., 1997), maior tempo de internamento em UTI, custos hospitalares e infecções hospitalares (LAFAYETTE et al., 1997). Resultado semelhante foi encontrado no presente estudo, onde foi verificado aumento no tempo de internamento em UTI e hospitalar total, além de maior tempo em ventilação mecânica.

Há evidência que um aumento na gravidade da LRA, como medida pela classificação AKIN, reflete na gravidade do paciente (GIBNEY et al., 2008).

Após análise regressão logística, o nosso estudo revelou que o MELD-Na foi fator de risco independente para prever a necessidade de hemodiálise entre os pacientes com lesão renal aguda no pós-operatório de transplante de fígado.

6.12 Pontos fracos e pontos fortes do estudo

Uma das limitações deste estudo reside no fato dele ser retrospectivo, estando os dados assim vinculados a informações colhidas por terceiros. Também não foi possível utilizar o débito urinário como parâmetro para a classificação AKIN, pois não foi possível

termos os dados completos do internamento em todos os pacientes, sendo então essa variável excluída do estudo.

Pode-se também elencar outras limitações, como o número reduzido de pacientes, já que em 2014 o centro transplantador chegou a marca de mil transplantes, além do curto tempo de acompanhamento pelo estudo no pós-operatório (90 dias).

É importante ressaltar que os dados são alimentados diariamente em um prontuário padrão (“folhão”) e que os pacientes são acompanhados pela mesma equipe médica de um serviço de referência nacional.

Por outro lado a vantagem do estudo coorte retrospectivo é que os pacientes já foram acompanhados, as variáveis já foram colhidas e os desfechos já foram anotados. O que representa economia de tempo e dinheiro.

A inclusão de doentes de um único serviço pode restringir o tamanho da amostra populacional, bem como dificultar a generalização dos resultados, porém tem várias vantagens: é adequado à população que nos procura; os procedimentos operatórios são realizados pela mesma equipe cirúrgica; a avaliação clínica pré-operatória também é realizada com a mesma equipe e sempre da mesma forma. Estes fatos são condizentes com nossas peculiaridades e dificuldades.

Vale a pena ressaltar que, foram utilizadas como variáveis, exames de fácil obtenção, utilizados na rotina da avaliação dos pacientes candidatos a transplante hepático e com valores prognósticos importantes.

7 CONCLUSÕES

A) Entre os pacientes submetidos a transplante de fígado no HUWC foi observado que :

- Quase metade desenvolveu LRA
- Hepatopatia viral, tempo de isquemia quente prolongado e dosagem do lactato sérico elevado foram marcadores independentes para desenvolvimento de LRA;
- A internação em UTI e permanência hospital foi maior no grupo com LRA vs sem LRA;
- A taxa de filtração glomerular 3 meses após a cirurgia não estava reduzida no grupo com LRA em relação ao grupo sem LRA;
- A presença de LRA foi marcador independente para mortalidade em 30 dias.

B) Entre os pacientes submetidos à transplante de fígado e com LRA

- Cinquenta e um por cento iniciaram hemodiálise;
- O valor do MELD Na ≥ 22 foi fator preditor para iniciar hemodiálise;
- Os pacientes tiveram maior permanência na UTI e em ventilação mecânica.

REFERÊNCIAS

- AFONSO, R. C. et al. Impact of renal failure on liver transplantation survival. **Transplantation proceedings**, v. 40, n. 3, p. 808–10, abr. 2008.
- ASRANI, S. K.; KIM, W. R. Model for end-stage liver disease: end of the first decade. **Clinics in liver disease**, v. 15, n. 4, p. 685–98, nov. 2011.
- BASILE-FILHO, A. et al. The use of perioperative serial blood lactate levels, the APACHE II and the postoperative MELD as predictors of early mortality after liver transplantation. **Acta cirúrgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia**, v. 26, n. 6, p. 535–40, dez. 2011.
- BEDFORD, M. et al. What is the real impact of acute kidney injury? **BMC nephrology**, v. 15, p. 95, jan. 2014.
- BELLOMO, R. et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Critical care (London, England)**, v. 8, n. 4, p. R204–12, ago. 2004.
- BIGGINS, S. W. et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. **Gastroenterology**, v. 130, n. 6, p. 1652–60, maio 2006.
- BOIN, I. F. S. F. et al. Pretransplant hyponatremia could be associated with a poor prognosis after liver transplantation. **Transplantation proceedings**, v. 42, n. 10, p. 4119–22, dez. 2010.
- BVS - Ministério da Saúde - Dicas em Saúde**. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/dicas/142transplante_de_orgaos.html>. Acesso em: 16 ago. 2014.
- CABEZUELO, J. B. et al. Prognostic factors of early acute renal failure in liver transplantation. **Transplantation proceedings**, v. 34, n. 1, p. 254–5, fev. 2002.
- CABEZUELO, J. B. et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. **Kidney international**, v. 69, n. 6, p. 1073–80, mar. 2006.
- CHEN, J. et al. Postliver transplant acute renal injury and failure by the RIFLE criteria in patients with normal pretransplant serum creatinine concentrations: a matched study. **Transplantation**, v. 91, n. 3, p. 348–53, 15 fev. 2011.
- CHOLONGITAS, E. et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. **Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 13, n. 4, p. 523–9, abr. 2007.
- CRISTINA, M. et al. Rbt (2005-2012). 2012.
- FERREIRA, A. C. et al. Impact of RIFLE classification in liver transplantation. **Clinical transplantation**, v. 24, n. 3, p. 394–400, 2010.

FRALEY, D. S. et al. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. **Kidney international**, v. 54, n. 2, p. 518–24, ago. 1998.

FREEMAN, R. B.; EDWARDS, E. B. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. **Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 6, n. 5, p. 543–52, set. 2000.

GIBNEY, R. T. N. et al. When should renal replacement therapy for acute kidney injury be initiated and discontinued? **Blood purification**, v. 26, n. 5, p. 473–84, jan. 2008.

GINÈS, P.; SCHRIER, R. W. Renal failure in cirrhosis. **The New England journal of medicine**, v. 361, n. 13, p. 1279–90, 24 set. 2009.

GONWA, T. A. et al. Renal replacement therapy and orthotopic liver transplantation: the role of continuous veno-venous hemodialysis. **Transplantation**, v. 71, n. 10, p. 1424–8, 27 maio 2001.

GONWA, T. A.; WADEI, H. M. Kidney Disease in the Setting of Liver Failure: Core Curriculum 2013. **YAJKD**, v. 62, n. 6, p. 1198–1212, dez. 2013.

GREENE, J. A; PODOLSKY, S. H. Reform, regulation, and pharmaceuticals--the Kefauver-Harris Amendments at 50. **The New England journal of medicine**, v. 367, n. 16, p. 1481–3, 18 out. 2012.

GRUTTADAURIA, S. et al. Early graft dysfunction following adult-to-adult living-related liver transplantation: predictive factors and outcomes. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 15, n. 36, p. 4556–60, 28 set. 2009.

GUAN, L.-Y. et al. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. **World journal of gastrointestinal surgery**, v. 6, n. 7, p. 122–8, 27 jul. 2014.

GUITARD, J. et al. Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy. **Clinical nephrology**, v. 65, n. 2, p. 103–12, fev. 2006.

HARTLEB, M.; GUTKOWSKI, K. Kidneys in chronic liver diseases. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 18, n. 24, p. 3035–49, 28 jun. 2012.

HASSAN, E. A.; ABD EL-REHIM, A. S. E.-D. A revised score in different prognostic models in cirrhotic patients: Current and future perspectives, an Egyptian experience. **Arab journal of gastroenterology : the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology**, v. 14, n. 4, p. 158–64, dez. 2013.

I, N. C. et al. Can joint analysis of postoperative MELD, base excess and blood lactate levels be used as an index of postoperative outcome for patients submitted to liver transplantation? **Acta cirúrgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia**, v. 28 Suppl 1, p. 54–60, jan. 2013.

IGLESIAS, J. I.; DEPALMA, J. A; LEVINE, J. S. Risk factors for acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: the impact of changes in renal function while patients await transplantation. **BMC nephrology**, v. 11, n. 1, p. 30, jan. 2010.

JINDAL, R. M.; POPESCU, I. Renal dysfunction associated with liver transplantation. **Postgraduate medical journal**, v. 71, n. 839, p. 513–24, set. 1995.

KAMATH, P. S. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 33, n. 2, p. 464–70, fev. 2001.

KARAPANAGIOTOU, A et al. Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. **Transplantation proceedings**, v. 44, n. 9, p. 2727–9, nov. 2012a.

KARAPANAGIOTOU, A et al. The effect of hyponatremia on the outcome of patients after orthotopic liver transplantation. **Transplantation proceedings**, v. 44, n. 9, p. 2724–6, nov. 2012b.

KAZANCIOĞLU, R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. **Kidney international supplements**, v. 3, n. 4, p. 368–371, dez. 2013.

KIM, H. J.; LEE, H. W. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. **Clinical and molecular hepatology**, v. 19, n. 2, p. 105–15, jun. 2013.

KUNDAKCI, A et al. RIFLE criteria for acute kidney dysfunction following liver transplantation: incidence and risk factors. **Transplantation proceedings**, v. 42, n. 10, p. 4171–4, dez. 2010.

LAFAYETTE, R. A. et al. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. **Clinical nephrology**, v. 48, n. 3, p. 159–64, set. 1997.

LEISE, M. D. et al. Effect of the pretransplant serum sodium concentration on outcomes following liver transplantation. **Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 20, n. 6, p. 687–97, jun. 2014.

LEWANDOWSKA, L.; MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA, J. Acute kidney injury after procedures of orthotopic liver transplantation. **Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society**, v. 16, n. 2, p. 103–8, 2011.

MALINCHOC, M. et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Hepatology**, v. 31, n. 4, p. 864–871, abr. 2000.

MCCAULEY, J. et al. NIH Public Access. v. 55, n. 2, p. 121–128, 2010.

MCGUIRE, B. M. Brief Communication: Glomerulonephritis in Patients with Hepatitis C Cirrhosis Undergoing Liver Transplantation. **Annals of Internal Medicine**, v. 144, n. 10, p. 735, 16 maio 2006.

MEHTA, R. L. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical care (London, England)**, v. 11, n. 2, p. R31, jan. 2007.

MIÑANO, C.; GARCIA-TSAO, G. Clinical pharmacology of portal hypertension. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 39, n. 3, p. 681–95, set. 2010.

MOINI, M. et al. Hyponatremia a valuable predictor of early mortality in patients with cirrhosis listed for liver transplantation. **Clinical transplantation**, v. 25, n. 4, p. 638–45, 2011.

NADIM, M. K. et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Critical care (London, England)**, v. 16, n. 1, p. R23, jan. 2012a.

NADIM, M. K. et al. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. **Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 18, n. 5, p. 539–48, maio 2012b.

NARCISO, R. C. et al. Impact of acute kidney injury exposure period among liver transplantation patients. **BMC nephrology**, v. 14, p. 43, jan. 2013.

O'RIORDAN, A et al. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. **American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons**, v. 7, n. 1, p. 168–76, jan. 2007.

OLIVEIRA-SANTOS, M. et al. Efeito de Hidroxietilamido sobre Lesão Renal Aguda em Modelo de Isquemia-Reperfusão Hepática. p. 308–316, 2012.

PARK, C. et al. Intraoperative changes in hyponatremia as a risk factor for prolonged mechanical ventilation after living donor liver transplantation. **Transplantation proceedings**, v. 42, n. 9, p. 3612–6, nov. 2010.

PUGH, R. N. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **The British journal of surgery**, v. 60, n. 8, p. 646–9, ago. 1973.

RAI, R. Liver transplantatation- an overview. **The Indian journal of surgery**, v. 75, n. 3, p. 185–91, jun. 2013.

REPORT, A. D. Liver chapter, 2012 SRTR & OPTN Annual Data Report. 2012.

ROMANO, T. G. et al. Role of MELD score and serum creatinine as prognostic tools for the development of acute kidney injury after liver transplantation. **PloS one**, v. 8, n. 5, p. e64089, jan. 2013.

RYMARZ, A et al. Prevalence and predictors of acute renal injury in liver transplant recipients. **Transplantation proceedings**, v. 41, n. 8, p. 3123–5, out. 2009.

STARZL, T. E. et al. Evolution of Liver Transplantation. v. 2, n. 5, p. 614–636, 2010.

The National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Program: Liver Transplantation. Disponível em:

<<http://consensus.nih.gov/1983/1983livertransplantation036html.htm>>. Acesso em: 16 ago. 2014.

TINTI, F. et al. RIFLE criteria and hepatic function in the assessment of acute renal failure in liver transplantation. **Transplantation proceedings**, v. 42, n. 4, p. 1233–6, maio 2010a.

TINTI, F. et al. Chronic kidney disease-epidemiology formula and model for end-stage liver disease score in the assessment of renal function in candidates for liver transplantation. **Transplantation proceedings**, v. 42, n. 4, p. 1229–32, maio 2010b.

UMBRO, I. et al. Stages of early acute renal dysfunction in liver transplantation: the influence of graft function. **Transplantation proceedings**, v. 44, n. 7, p. 1953–5, set. 2012.

VALENTINE, E. et al. Clinical update in liver transplantation. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 27, n. 4, p. 809–15, ago. 2013.

WAGENER, G. et al. Predicting early allograft failure and mortality after liver transplantation: the role of the postoperative model for end-stage liver disease score. **Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 19, n. 5, p. 534–42, maio 2013.

WEBER, M. L.; IBRAHIM, H. N.; LAKE, J. R. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. **Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 18, n. 11, p. 1290–301, nov. 2012.

WONG, C.-S. et al. Scoring short-term mortality after liver transplantation. **Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 16, n. 2, p. 138–46, fev. 2010.

YALAVARTHY, R.; EDELSTEIN, C. L.; TEITELBAUM, I. Acute renal failure and chronic kidney disease following liver transplantation. **Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis**, v. 11 Suppl 3, p. S7–12, out. 2007.

ZHU, M. et al. Strong impact of acute kidney injury on survival after liver transplantation. **Transplantation proceedings**, v. 42, n. 9, p. 3634–8, nov. 2010.

ANEXO A

FICHA UTILIZADA NA PESQUISA

Universidade Federal do Ceará
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Clínica

NOME: _____ PRONT.: _____
 IDADE: _____ SEXO: _____ CHILD: _____ MELD: _____
 Diagnóstico: _____

DATA ADMISSÃO: _____ DATA ALTA: _____ Dias na UTI: _____

Internamento: _____

ALTA POR: _____ Início sintomas até admissão: _____

Doenças associadas: _____

Óbito: Sim Não

Tabagismo: Alcoolismo: Cardiopatia: Encefalopatia:

1. CLASSIFICAÇÃO AKIN:

AKIN 1

AKIN 2

2. DADOS CIRÚRGICOS:

Tempo de anestesia: _____

Tempo de cirurgia: _____

Isquemia Fria

Isquemia quente

Sangramento intra:_____

Hemoderivados:_____

Dias de Vm:_____

VM prolongado:_____

Diálise:_____

Retransplante:_____

Readmissão na UTI:_____

Intercorrências:_____

3. EXAMES LABORATORIAS PRÉ-TRANSPLANTE:

Na:_____ K:_____ Ca:_____ Mg:_____

Hb:_____ Ur:_____ Plt:_____ Cr:_____ Albumina:_____

Plaquetas:_____ HCO₃:_____

4. EXAMES LABORATORIAS INTERNAÇÃO:

Na:_____ K:_____ Ca:_____ Mg:_____ Leuco:_____

Hb:_____ Ur:_____ Plt:_____ Cr:_____ Bt:_____ Inr:_____ MELD:_____

5. EXAMES LABORATORIAS ALTA:

Na:_____ K:_____ Ca:_____ Mg:_____

Hb:_____ Ur:_____ Plt:_____ Cr:_____ Bt:_____ Inr:_____ MELD:_____

6. EXAMES LABORATORIAS PÓS-TRANSPLANTE:

Na:_____ K:_____ Ca:_____ Mg:_____ Leucocitos:_____

Hb:_____ Ur:_____ Plt:_____ Cr:_____ Lactato:_____

