

Fatores associados à insuficiência renal aguda pós-transplante hepático

Mário R. Álvares-da-Silva¹, Fábio L. Waechter¹,
Deise L.O. Fonseca², Cristiane Traiber²,
Juliana M. Zignani², José A. Sampaio¹, Rinaldo D. Pinto¹,
Elvino Barros³, Fernando S. Thomé³, Carlos F. Francisconi¹,

OBJETIVO: A prevalência e os fatores de risco associados ao desenvolvimento de IRA nos pacientes submetidos a transplante no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de setembro/96 a setembro/98.

PACIENTES E MÉTODOS: Foram comparados os pacientes que desenvolveram IRA (grupo 1) com os que não desenvolveram (grupo 2). Foram analisados no pré-operatório: etiologia da insuficiência hepática, classificação de Child-Pugh, diabetes melito (DM) e nível de creatinina; no trans-operatório: tempo de isquemia quente, tempo cirúrgico, tempo de anestesia, unidades de concentrado de hemácias (CHAD), tipo de anastomose porto-cava; e no pós-operatório: níveis de creatinina, infecções, necessidades de diálise, permanência na unidade de tratamento intensivo (UTI), níveis de ciclosporina, reintervenções e mortalidade. Todos os dados foram avaliados nos primeiros 7 dias de pós-operatório, com exceção de insuficiência renal crônica e mortalidade avaliados por 3 meses.

RESULTADOS: A prevalência de IRA foi elevada, sendo de aproximadamente 49%. Verificamos que a presença de DM prévia ($P = 0,03$), unidades de CHAD utilizados no trans-operatório ($p = 0,046$), o tempo de internação na UTI ($P = 0,001$), técnica cirúrgica ($P = 0,04$) e necessidade de reintervenção cirúrgica ($P = 0,02$) estiveram associados significativamente com o desenvolvimento de IRA no pós-operatório de TxH em nossa amostra. Os pacientes que desenvolveram IRA apresentaram uma significativa mortalidade ($P = 0,02$). Concluímos que a IRA é uma causa significativa de mortalidade nos pacientes submetidos à transplante hepático estando associada a múltiplos fatores de risco.

Unitermos: Insuficiência renal aguda; transplante hepático.

Factors associated to acute renal failure after hepatic transplant

OBJECTIVE: To evaluate the prevalence and the risk factors associated to the development of acute renal failure in patients submitted to liver transplant, at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from September 1996 to September 1998.

PATIENTS AND METHODS: 36 patients that developed acute renal failure after liver transplant (group 1) were compared to those who did not develop acute renal failure after liver transplant (group 2). The following factors were analyzed prior to surgery: etiology of the renal failure, classification of Child-Pugh, diabetes mellitus,

¹ Grupo de Transplante Hepático Adulto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Mário R. Álvares-da-Silva, Praça São Caetano, 90 casa 07, CEP 91720-420, Porto Alegre, RS, Brasil. e-mail: mras@zaz.com.br

² Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

and creatinine levels; during surgery: duration of warm ischemia, duration of surgery, duration of anesthesia; CHAD type of portocaval anastomosis; and after surgery: creatinine levels, infections, need for dialysis, duration of stay at the intensive care unit, cyclosporine levels, need for another intervention, and mortality. All data were evaluated during the first 7 days after surgery, with the exception of chronic renal failure and mortality, which were evaluated during a 3-month period.

RESULTS: The prevalence of acute renal failure was high (approximately 49%). The presence of previous diabetes mellitus ($P=0.03$), the CHAD units used during surgery ($P=0.046$), the duration of stay at the intensive care unit ($P=0.01$), the surgical technique ($P=0.04$), and the need for another intervention ($P=0.02$), were all significantly associated to the development of acute renal failure after liver transplant in our sample. There was a significant level of mortality among patients that developed acute renal failure ($P=0.02$).

CONCLUSIONS: We concluded that acute renal failure is a significant cause of mortality among patients submitted to hepatic transplant when associated to multiple risk factors.

Key-words: Acute renal failure; hepatic transplant.

Revista HCPA 1998;18 (3):269-75

Introdução

A insuficiência renal aguda (IRA) é complicação freqüente observada no pós-operatório de transplante hepático (TxH) (1,2). A incidência de disfunção renal relatada varia conforme o período pós-operatório e os níveis de creatinina sérica considerados (3). Embora alguns pacientes necessitem de diálise, a maioria recupera a função renal normal. A IRA é uma das maiores causas de morbimortalidade após o TxH (4,5), sendo que Nuño et al (6) apontam probabilidade de mortalidade 7,8 vezes maior nos pacientes que desenvolveram IRA 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 melito, história de ascite e encefalopatia e lesão renal prévia (3,6,8). Crawford et al (3) descreveram a ocorrência de lesões glomerulares como sendo universal a todos os pacientes com lesão hepática terminal. As anormalidades, neste estudo, consistiam em anormalidades glomerulares menores, glomeruloesclerose, glomerulonefrite

mebranoproliferativa e nefropatia IgA. No período trans-operatório, a hipovolamiamia, o número de unidades de CHAD necessárias e o tempo de isquemia são descritos como fatores associados (6, 8, 9). Algumas séries correlacionam uso de drogas nefrotóxicas, como a ciclosporina, como um fator que contribuiria para a lesão renal (1,10, 9). Entretanto, essa também pode ser resultante de complicações como sepse e falência de múltiplos órgãos (6). O objetivo deste estudo é avaliar os fatores associados ao desenvolvimento de insuficiência renal no pós-operatório imediato de um programa de TxH.

Pacientes e métodos

Foram estudados prospectivamente 36 pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre setembro/96 e setembro/98. Três pacientes foram excluídos do estudo por óbito no trans-operatório. As variáveis estudadas foram: etiologia da insuficiência hepática, classificação de Child-Pugh, estado nutricional aferido pela avaliação nutricional subjetiva global (ANSG), presença de diabetes melito e nível de

Tabela 1. Características dos pacientes estudados

Idade (anos)	47,16 ± 10,86
Sexo (%)	
Masculino	22 (67)
Feminino	11 (33)
Causa (%)	
Cirrose Vírus C	10 (30)
Cirrose Alcoólica	7 (21)
Cirrose Vírus C + Alcoólica	6 (18)
Outras Causas	10 (31)
Insuficiência Renal pré-transplante (%)	2 (7)
Estado Nutricional (%)	
Bem nutrido	7 (21)
Desnutrição	26 (79)
Diabete melito (%)	7 (21)
Child (%)	
A e B	22 (71)
C	9 (29)
CHAD (unidades)	9,0 ± 1,03
Tipo de anastomose	
Clássica	9 (27)
Látero-lateral	24 (73)
Tempo de isquemia quente (min)	58,03 ± 3,08
Tempo de cirurgia (min)	519,03 ± 26,27
Tempo de anestesia (min)	625,86 ± 26,51
Nível sérico de ciclosporina	350,42 ± 38,06
Infecções (%)	22 (67)
Dias de intubação	8,21 ± 4,44
Dias de internação na UTI	8,76 ± 1,38
Reintervenção cirúrgica (%)	10 (30)
Insuficiência renal aguda pós-operatório (%)	16 (49)
Diálise (%)	9 (27)
Insuficiência renal crônica (%)	2 (7)
Óbito (%)	8 (24)
Causa do óbito (%)	
Sepse	4 (50)
Complicações vasculares	3 (38)
Falência de múltiplos órgãos	1 (12)

creatinina sérica no pós-operatório; tempo de isquemia quente, tempo cirúrgico, tempo de anestesia, número de unidades de CHAD e tipo de anastomose no trans-operatório; nível de creatinina sérica, infecções, necessidade de diálise, tempo de permanência na UTI, níveis de ciclosporina sérica monoclonal (média e pico), reintervenção cirúrgica e mortalidade no pós-

operatório. Todos os dados referentes ao pós-operatório foram avaliados nos primeiros 7 dias após o transplante, com exceção da mortalidade e insuficiência renal crônica avaliados em 3 meses. Na tabela 1 estão resumidas as características dos indivíduos estudados. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1, os que desenvolveram IRA e grupo 2, sem

IRA. O critério utilizado para considerar IRA foi de uma elevação da creatinina sérica maior do que 2 mg/dl. Nos pacientes com alteração de creatinina prévia, considerou-se IRA pós-operatória uma elevação de duas vezes ou mais no valor pré-operatório. A imunossupressão utilizada foi tríplice: corticóides, azatioprina e ciclosporina. Em pacientes com insuficiência renal prévia, foram utilizados OKT3 ou timoglobulina. A veia cava foi reanastomosada utilizando-se a técnica clássica e a de reconstrução látero-lateral (11, 12).

Análise e estatística

Os dados obtidos são expressos através da média utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis para variáveis quantitativas e teste exato de Fisher para variáveis qualitativas. Um $P < 0,05$ foi considerado como significativo.

Resultados

Do grupo analisado, 16 pacientes desenvolveram IRA. Quando comparados os 2 grupos, com IRA (grupo 1) e sem IRA (grupo 2), observou-se média de idade de $50,6 \pm 7,6$ e $49,9 \pm 12,6$ ($P = 0,10$) respectivamente. Não houve diferença estatística ($P = 0,90$) quanto ao sexo, encontrando-se 10 homens e seis mulheres no grupo 1 e 12 homens e cinco mulheres no grupo 2. No grupo 1, nove pacientes foram classificados como Child A e B e seis pacientes com Child C; a dois pacientes este escore não se aplicou por não serem cirróticos. No grupo 2, treze pacientes eram Child A ou B e três Child C ($P = 0,18$). Dois pacientes apresentavam creatinina prévia maior do que 2, ambos pertencentes ao grupo 2. Ao analisarmos a média de creatinina prévia não houve diferença significativa entre os dois grupos (tabela 2). No grupo 1, seis pacientes eram diabéticos e no grupo 2, apenas um paciente apresentava esta patologia ($P = 0,03$). A anastomose clássica foi realizada em nove pacientes, sendo que os restantes foram submetidos à anastomose látero-lateral. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao desenvolvimento de IRA ($P = 0,04$). A média de unidades de CHAD utilizadas durante o trans-operatório foi de $10,9$

$\pm 6,8$ no grupo 1 e $7,1 \pm 4,0$ no grupo 2, havendo diferença significativa entre os dois grupos ($P = 0,046$). Quanto ao tempo operatório, tempo de isquemia quente e tempo de anestesia, não se obteve diferença significativa quando comparados os dois grupos (tabela 2). Da mesma forma, não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao padrão hemodinâmico no período trans-operatório. Entre os pacientes do grupo 1, nove necessitaram de diálise e dois desenvolveram insuficiência renal crônica. Ao considerarmos o tempo de permanência na UTI e de intubação, houve diferença importante entre os dois grupos, tendo o grupo 1 apresentado média de dias de internação na UTI de $12,3 \pm 10,1$ e o grupo 2 de $5,4 \pm 2,2$ ($P = 0,001$). A moda do tempo de intubação foi de 5 dias no grupo 1 e de 1,5 dias no grupo 2 ($P = 0,0002$) - a média e o desvio padrão estão apresentados na tabela 2. Na análise dos níveis de ciclosporina sérica não verificamos diferença significativa entre a média ou seu pico máximo entre os dois grupos (tabela 2). Não houve diferença significativa entre o tipo de imunossupressão e o desenvolvimento de IRA. Quanto à necessidade de reintervenção cirúrgica, houve diferença significativa entre os dois grupos ($P = 0,02$) o que não se observou quanto ao desenvolvimento de infecção (tabela 2). A totalidade dos pacientes foi acompanhada no período pós-operatório com diferença significativa de mortalidade entre os dois grupos nos primeiros 3 meses, com índice de mortalidade no grupo 1 e 2 de respectivamente 46,67% (7/15) e 7,14% (1/14) ($P = 0,02$). As causas de óbito nos pacientes do grupo 1 foram: sepse em três pacientes, complicações vasculares (trombose de veia porta e trombose de artéria hepática) em outros três e falência de múltiplos órgãos em um. No grupo 2, um paciente foi a óbito por sepse.

Discussão

Os pacientes submetidos a TxH 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 e o uso de inúmeras drogas nefrotóxicas podem contribuir na gênese da IRA no período pós-transplante (1). 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 IRA precoce pós-transplante (4,8).

Além disso, os pacientes que desenvolvem IRA costumam permanecer mais tempo internados. O custo do transplante nestes indivíduos eleva-se significativamente (13). Tanto os custos quanto a mortalidade aumentam ainda mais se o paciente necessita hemodiálise. A sobrevida pós-transplante é significativamente menor nestes pacientes. (2, 14).

Evitar a IRA pós-transplante é, portanto,

Tabela 2. Comparação entre os grupos 1 e 2 quanto às características apresentadas

Característica	Com IRA pós (n = 17)	Sem IRA pós (n = 16)	Significância
Idade ^a	50,57 ± 7,60	49,94 ± 12,60	P = 0,10
Sexo			P = 0,90
Masculino	10	12	
Feminino	6	5	
Creatinina pré ^a	1,21 ± 1,37	0,89 ± 0,25	P = 0,75
Estado Nutricional (ANSG)			
Bem nutrido	3	4	P = 0,53
Desnutrição	13	13	
Diabete melito ^b	6	1	P = 0,03
Child			P = 0,18
A e B	9	13	
C	6	3	
CHAD ^{a,b}	10,87 ± 6,83	7,12 ± 4,03	P = 0,46
Tipo de Anastomose			P = 0,46
Clássica	7	2	
Látero-lateral	9	15	
Tempo de Isquemia Quente ^a	60,60 ± 19,19	55,76 ± 15,97	P = 0,48
Tempo de Cirurgia ^a	550,36 ± 160,17	491,62 ± 126,82	P = 0,20
Tempo de Anestesia ^a	658,21 ± 159,40	597,56 ± 130,03	P = 0,11
Ciclosporina sérica média ^a	348,53 ± 279,8	352,2 ± 129,5	P = 0,32
Ciclosporina (pico máximo) ^a	541,6 ± 556,6	577,7 ± 402,7	P = 0,34
Dias de intubação	6,7 ± 10,36	9,64 ± 34,62	P = 0,0002
Dias de internação na UTI ^a	12,31 ± 10,12	5,41 ± 2,21	P = 0,0015
Infecções	11	11	P = 0,90
Tipo de Infecção			P = 0,036
Sepse	6	2	
Pneumonia	3	5	
FO	0	4	
Outras	2	0	
Reintervenção ^b	8	2	P = 0,21
Níveis de Creatinina ^{a,b}	2,17 ± 0,60	1,12 ± 0,58	P = 0,00032
Diálise ^a	9	0	P = 0,00029
Insuficiência Renal Crônica	2	0	P = 0,20
Óbito ^b	7	1	P = 0,22

^a média ± desvio padrão; ^b P < 0,05 = significativo.

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 sangüínea e a conseqüente hipertensão renal que pode estar associada à IRA. 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. Ensaio clínico randomizado tem demonstrado o efeito benéfico da PGE1 sobre a função renal quando administrada profilaticamente no período trans-operatório (15, 16). Nos pacientes com grave comprometimento renal pré-transplante, a hemodiálise durante a cirurgia pode ser tentada (17). O uso de drogas nefrotóxicas deve ser judicioso e limitado ao mínimo necessário. O ajuste do nível sérico de ciclosporina ou FK-506 deve ser feito diária e obsessivamente. A intervenção terapêutica nos indivíduos que desenvolvem IRA deve ser precoce e agressiva, de forma a minimizar as conseqüências desta grave complicação (1).

No presente estudo, verificamos que a presença de DM prévia, o número de unidades de CHAD utilizados no trans-operatório, o tempo de internação em UTI e a necessidade de reintervenção cirúrgica estiveram associados significativamente ao desenvolvimento de IRA no pós-operatório imediato do TxH. Estes achados estão de acordo com o descrito na literatura.

Em relação ao tempo de intubação, este foi significativamente menor no grupo que não desenvolveu IRA. Optou-se pelo uso da moda neste caso em função do elevado desvio-padrão observado.

Os pacientes submetidos à técnica de anastomose caval látero-lateral desenvolveram menos IRA em comparação aos submetidos à anastomose clássica. Nestes últimos houve necessidade maior de hemodiálise que nos primeiros. Sevillano et al (17) encontraram achados semelhantes em seu estudo.

Não houve correlação entre o uso de ciclosporina e IRA. O nível sérico foi semelhante nos dois grupos. Isto certamente deve-se ao

cuidado na monitorização da ciclosporinemia. Excetuando-se algum possível caso de nefrotoxicidade relacionada a dano renal independente da dose empregada, o que não temos como excluir, parece-nos que este potencial vício foi bem controlado.

No estudo em questão a presença de IRA se correlacionou significativamente com mortalidade nos primeiros 3 meses pós-transplante.

Os autores concluem que a insuficiência renal pós-transplante é possivelmente de origem multifatorial e sugerem que a preservação da veia cava esteja relacionada à menor incidência desta complicação.

Referências

1. Jindal MR, Popescu I. Renal dysfunction associated with liver transplantation. *Postgrad Medicin J* 1995;71:513-24.
2. Pascual E, Gómez-Arnau J, Pensado A, De La Quintana B, Carrera A, Arribas MJ, et al. Índice and risk factors of early acute renal failure in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1993;25(2):1837.
3. Andrés A, Morales JM, Farias J, Hernandez G, Gomez M, Calleja J, et al. Acute renal failure after liver transplantation in patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 1992;24(1):126-7.
4. Crawford DHG, Endre ZH, Axelsen RA, Lynch SV, Balderson GA, Strong RW, et al. Universal occurrence of glomerular abnormalities in patients receiving liver transplants. *American Journal of Kidney Diseases* 1992;19(4):339-44.
5. Nuño J, Cuervas-Mons V, Vicente E, Turrión V, Pereira F, Mora NT, et al. Renal Failure after liver transplantation: analysis of risk factors in 139 liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27(4):2319-20.
6. Haller M, Schönfelder R, Briegel J, Pratschke E, Spengler U, Pfeiffer M, et al. Renal function in the postoperative period after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1992;24(6):2704-6.
7. Platz KP, Mueller AR, Bechstein WO, Blumhardt G, Neuhaus P. Causes of death following liver transplantation in FK-506- and cyclosporine - treated patients. *Transplant Proc* 1994;26(6):3133-4.
8. Ishitani M, Wilkowski M, Stevenson W, Pruett T.

- Outcome of patients requiring hemodialysis after liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(2):1762-3
9. Bechstein WO, Blumhardt G, Rossaint R, Gahl G, Steffen R, Neuhaus P. Improved outcome of dialysis after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23(3):1982-3.
 10. Platz KP, Mueller AR, Blumhardt G, Bachmann S, Bechstein WO, Kahl A, et al. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994;58(2):170-8.
 11. Starlz TE, Demetris AJ. *Liver transplantation*. Chicago: Year Book Medical Publ; 1990.
 12. Belghiti J, Sauvanet A, Panis Y, Gayet B, Fekete F. Transplantation hépatique sans clampage de la veine cave inferieure. *Presse Med* 1992;1:569-71.
 13. Brown RS Jr, Lombardero M, Lake JR. Outcome of patientns with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation. *Transplantation* 1996;62(12):1788-93.
 14. Mendoza A, Fernandez F, Mutimer DJ. Liver transplantation for fulmint hepatic failure: importance of renal failure. *Transplant Int* 1997;10(1):55-60.
 15. Henley KS, Lucey MR, Normolle DP, Merion RM, McLaren ID, Crider BA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of prostaglandin E1 in liver transplantation. *Hepatology* 1995;21(2):366-72.
 16. Klein AS, Cofer JB, Pruett TL, Thuluvath PJ, McGory R, Uber L, et al. Prostaglandin E1 administration following orthotopic liver transplantation: a randomized prospective multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;111:710-5.
 17. Sevillano A, Perez-Cerda F, Munoz JF, Cortes M, del Campo I, Davila P, et al. Intraoperative anesthetic management of kidney failure in adult liver transplantation. Conventional hemodialysis. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1997;44(2):62-9.