

PREDITORES DE INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO CONVENCIONAL SEM DESVIO VENOVENOSO

Predictors of acute kidney injury in patients undergoing a conventional orthotopic liver transplant without veno-venous bypass

Olival Cirilo L. da **FONSECA-NETO**, Luís Eduardo C. **MIRANDA**, Paulo S. Vieira de **MELO**,
Bernardo D. **SABAT**, Américo G. **AMORIM**, Cláudio M. **LACERDA**

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia e Transplante de Fígado – Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

RESUMO – Racional - Injúria renal aguda é uma das complicações mais comuns do transplante ortotópico de fígado. A ausência de critério universal para sua definição nestas condições dificulta as comparações entre os estudos. A técnica convencional para o transplante consiste na excisão total da veia cava inferior retro-hepática durante a hepatectomia nativa. Controvérsias sobre o efeito da técnica convencional sem desvio venovenoso na função renal continuam. **Objetivo** - Estimar a incidência e os fatores de risco de injúria renal aguda entre os receptores de transplante ortotópico de fígado convencional sem desvio venovenoso. **Métodos** - Foram avaliados 375 pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado. Foram analisadas as variáveis pré, intra e pós-operatórias em 153 pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado convencional sem desvio venovenoso. O critério para a injúria renal aguda foi valor da creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl ou débito urinário < 500 ml/24h dentro dos primeiros três dias pós-transplante. Foi realizada análise univariada e multivariada por regressão logística. **Resultados** - Todos os transplantes foram realizados com enxerto de doador falecido. Sessenta pacientes (39,2%) apresentaram injúria renal aguda. Idade, índice de massa corpórea, escore de Child-Turcotte-Pugh, ureia, hipertensão arterial sistêmica e creatinina sérica pré-operatória apresentaram maiores valores no grupo injúria renal aguda. Durante o período intraoperatório, o grupo injúria renal aguda apresentou mais síndrome de reperfusão, transfusão de concentrado de hemácias, plasma fresco e plaquetas. No pós-operatório, o tempo de permanência em ventilação mecânica e creatinina pós-operatória também foram variáveis, com diferenças significativas para o grupo injúria renal aguda. Após regressão logística, a síndrome de reperfusão, a classe C do Child-Turcotte-Pugh e a creatinina sérica pós-operatória apresentaram diferenças. **Conclusão** - Injúria renal aguda após transplante ortotópico de fígado convencional sem desvio venovenoso é uma desordem comum, mas apresenta bom prognóstico. Síndrome de reperfusão, creatinina sérica no pós-operatório e Child C são fatores associados a injúria renal aguda pós-transplante ortotópico de fígado convencional sem desvio venovenoso.

DESCRITORES - Falência renal. Insuficiência renal aguda. Transplante de fígado. Desvio venovenoso.

Correspondência:

Olival Cirilo Lucena da Fonsêca Neto
e-mail:olivalneto@globo.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 20/10/2011
Aceito para publicação: 25/01/2011

ABSTRACT – Background - Acute kidney injury is one of the most common complications of orthotopic liver transplantation. The absence of universal criteria for definition of these conditions make comparisons difficult between studies. The conventional technique for transplantation is the total excision of the inferior vena cava during liver retro-native hepatectomy. Controversies about the effect of the conventional technique without venovenous bypass on renal function remain. **Aim** - To estimate the incidence and risk of acute kidney injury factors among recipients of orthotopic liver transplantation without conventional venovenous bypass. **Methods** - Was studied 375 patients undergoing orthotopic liver transplantation. Variables were analyzed in preoperative, intraoperative and postoperative complications in 153 patients undergoing orthotopic liver transplantation without conventional venovenous bypass. The criterion for acute kidney injury was serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl or urinary debit < 500 ml/24h within the first three days post-transplant. Univariate analysis and multivariate logistic regression were done. **Results** - All transplants were performed with grafts from deceased donors. Sixty patients (39.2%) had acute kidney injury. Age, body mass index, Child-Turcotte-Pugh, urea, hypertension, and preoperative serum creatinine were higher in the acute kidney injury group. During the intraoperative period, the group acute kidney injury had more reperfusion syndrome, transfusion of red blood cells, fresh

frozen plasma and platelets. Postoperatively, the duration of mechanical ventilation and postoperative creatinine levels were also variable, with significant differences for the group of acute kidney injury. After logistic regression, the reperfusion syndrome, the class C of the Child-Turcotte-Pugh and postoperative serum creatinine showed differences. **Conclusion** - Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation without conventional venovenous bypass is a common disorder, but with good prognosis. Reperfusion syndrome, serum creatinine postoperatively and Child C are factors associated with acute kidney injury after orthotopic liver transplantation without conventional venovenous bypass.

HEADINGS - Kidney failure. Acute renal. Failure, liver transplantation. Venovenous deviation.

INTRODUÇÃO

O desvio venovenoso (DVV) foi introduzido na técnica padrão de transplante de fígado em meados da década de 1980, como uma solução para a estase venosa do sistema cava inferior e porta causado pelo pinçamento dessas veias durante a fase anepática da operação²⁸. Os cirurgiões acreditavam que o alívio da estase no sistema porta e cava melhoraria a estabilidade hemodinâmica intraoperatória, por diminuir o impacto sob o retorno venoso ao átrio direito durante o pinçamento da veia cava e porta. Além disso, o DVV traria outros benefícios tais como a proteção da função renal e diminuição do sangramento intraoperatório. Essa solução técnica foi rapidamente aceita entre os cirurgiões e, praticamente, obrigatória até que a descrição do transplante de fígado pela técnica piggyback permitisse que esse procedimento fosse realizado com preservação da veia cava retro-hepática e, portanto, sem necessidade premente do DVV, uma vez que o pinçamento da veia cava inferior, nesse caso, é apenas parcial^{18,32}.

Ultimamente, os seus benefícios vêm sendo questionados por numerosos autores^{15,27}. Em primeiro lugar, a colocação do DVV é passível de complicações de risco à vida, tais como embolia de ar ou de trombos venosos e hipotermia⁸. Além disso, graças a eficientes mecanismos compensatórios, os benefícios dele referentes à redução do débito cardíaco parecem não ser tão vantajosos, haja vista que essa redução, quando ele não é usado, não está associada a aumento da morbidade e mortalidade pós-operatória⁵.

Especificamente, com relação ao desenvolvimento de injúria renal aguda (IRA) pós-operatória, os dados são ainda conflitantes. Enquanto o uso do DVV é defendido por diminuir os efeitos danosos do pinçamento da veia cava sobre a pressão de perfusão renal, alguns autores têm demonstrado que não há incidência maior de IRA quando o DVV deixa de ser usado em casos operados pela técnica padrão⁴. Os resultados dessas observações são frágeis, em primeiro lugar porque o número de pacientes operados dessa maneira é relativamente pequeno, se considerados os resultados publicados pelos grandes centros transplantadores de fígado. Em segundo lugar, a metodologia de investigação foi diferente entre os trabalhos publicados.

Desde o ano 2000, há um Programa de Transplante

de Fígado no estado de Pernambuco, região Nordeste do Brasil. Este programa, que foi o primeiro nessa extensa região do país, é hoje um dos mais produtivos do Brasil, com uma média de 80 transplantes por ano desde 2006. Durante esse período, tanto por razões técnicas como por acreditar que o transplante de fígado podia ser realizado mediante a técnica convencional sem DVV, foi acumulada razoável experiência com essa maneira de realizar o transplante, principalmente, se consideradas as experiências atualmente publicadas na literatura médica especializada, tanto em pacientes adultos, como em crianças.

Neste estudo são apresentados os resultados, utilizando-se a técnica convencional sem DVV para o transplante de fígado em adultos, e investigados os fatores de risco associados ao desenvolvimento de IRA no pós-operatório destes pacientes.

MÉTODOS

Pacientes

Foram revistos 375 prontuários médicos de pacientes submetidos ao transplante ortotópico do fígado (TOC), realizado pelo Programa de Transplante Hepático do HUOC-UPE, no período de agosto de 1999 a dezembro de 2009. Os pacientes foram alocados para o tipo de técnica cirúrgica segundo decisão da equipe cirúrgica no momento da operação. De uma maneira geral, os pacientes graves foram alocados no grupo de pacientes operados pela técnica convencional, porque os cirurgiões do grupo sentem-se mais seguros em operar com esta técnica.

Adotaram-se os seguintes critérios de exclusão: transplante de fígado pela técnica piggyback; idade inferior a 16 anos; falência hepática aguda; óbito no período transoperatório; transplante intervivos; transplante com hemitransposição cavo-portal; transplante "split liver"; transplante dominó; transplante duplo fígado/rim; retransplante; dados incompletos.

Procedimentos técnicos

Os pacientes foram separados em dois grupos de acordo com o aparecimento da IRA no pós-operatório e da presença de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl ou diurese < 500 ml/24hs nos primeiros três dias pós-operatórios. A diurese horária foi aferida durante esse período e os exames laboratoriais repetidos no mínimo a cada

12 horas. As operações foram realizadas sempre pela mesma equipe cirúrgica em dois hospitais diferentes: o Hospital Universitário Oswaldo Cruz e o Hospital Jayme da Fonte (conveniada ao Sistema Único de Saúde, SUS).

Foram analisadas as seguintes variáveis: 1) identificação – registro hospitalar, idade, gênero, peso, altura, tipo sanguíneo, índice de massa corpórea (IMC); 2) pré-operatório – Model for end-stage liver disease (MELD), classe funcional de Child-Turcotte-Pugh, presença de operação prévia e os seguintes exames laboratoriais: uréia, creatinina, glicose, sódio, potássio, albumina, número de plaquetas, relação normalizada internacional (INR) e o clearance de creatinina; 3) operatório – tempo cirúrgico, isquemia quente, fria e total, diurese intraoperatória (ml/kg/hora); presença de síndrome de reperfusão; 4) pós-operatório – INR, plaquetas, uréia, creatinina, sódio e potássio (na admissão na UTI, do 1º ao 3º dia de pós-operatório); albumina, glicose, transaminases (na admissão); diurese das primeiras 24 horas; tempo de permanência de UTI, hospitalar, terapia de substituição renal (hemodiálise), tempo de ventilação mecânica (extubado em sala, em menos de 6 h pós-operatório, entre 6 e 12 h, entre 12 e 24 h pós-operatório e após 24 h); 5) evolução – presença de reoperação, função do enxerto (disfunção ou não-funcionamento primário), uso de antibióticos, sepse, complicações biliares e vasculares, retransplante (durante os primeiros 30 dias); 6) doador – causa mortis, idade, tempo de UTI, tempo de entubação, presença de parada cardíaca, uso de drogas vasoativas, macroesteatose, transaminases, bilirrubinas, sódio, peso do enxerto, enxerto com critério estendido.

A morbidade foi avaliada pela análise de incidência de complicações biliares, vasculares e sépticas, dentro dos primeiros seis meses após transplante ortotópico de fígado convencional sem desvio venovenoso (TOF-C). Complicações biliares foram definidas como estenose (diminuição do diâmetro do ducto biliar confirmada pela colangiressonância ou colangiografia na presença de colestase clínica ou laboratorial) ou fístula, se conteúdo biliar livre no peritônio for diagnosticado por reoperação, ultrassom ou tomografia computadorizada de abdome. Trombose da artéria hepática e da veia porta foi diagnosticada, usando-se ultrassonografia abdominal ou arteriografia, respectivamente, durante exames de rotina ou sob suspeita clínica.

Todos os receptores de TOF-C foram submetidos ao mesmo esquema de imunossupressão: tacrolimus, micofenolato de mofetil e corticosteroides. O seu manejo obedeceu a evolução clínica do pós-operatório.

Técnica cirúrgica

Procedimento no doador

As etapas da operação foram: incisão, exploração e inspeção, mobilização do órgão, perfusão in situ, remoção do enxerto hepático, perfusão ex situ, fechamento da incisão. O condicionamento e o transporte para o centro receptor foram as etapas finais.

A perfusão do órgão era realizada com alguma solução de preservação (a solução da Universidade de Wisconsin – UW foi usada inicialmente no programa de transplante hepático do HUOC-UPE, mas atualmente é utilizada a solução de Celsior®).

Procedimento no receptor

Após o preparo anestésico, o tórax e o abdome do paciente foram preparados com uma solução de povidona-iodo e cobertos com campos cirúrgicos. A incisão mais usada foi subcostal bilateral com ou sem extensão mediana superior para o processo xifoide.

Após inspeção do fígado à procura de anormalidades imprevistas (hepatoma não-suspeitado, anomalias vasculares) os ligamentos falciforme, triangulares e coronários foram seccionados. A seguir, a atenção era dada à tríade portal. Sua dissecação era realizada e os elementos (ducto biliar, artéria hepática e veia porta) foram ligados de acordo com a necessidade de acelerar ou não o tempo operatório.

Como a técnica do transplante hepático era a convencional, a veia cava foi mobilizada no retroperitônio para ser incluída na ressecção com o fígado doente do receptor. A hepatectomia do receptor era concluída seccionando-se a veia cava inferior supra e infra-hepática (entre pinças vasculares). O enxerto hepático era acondicionado na cavidade abdominal do receptor e a reconstrução vascular ocorria na seguinte sequência: anastomose da veia cava inferior supra-hepática; anastomose da veia cava inferior infra-hepática; anastomose da veia porta e a seguir a revascularização; anastomose da artéria hepática; anastomose da via biliar.

O fechamento abdominal era realizado após observação rigorosa da hemostasia e, eventualmente, colocação de dreno cavitário.

Conceitos

IRA era considerada com a presença de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL ou diureses < 500 mL/24 h (dentro dos primeiros três dias do pós-operatório)³¹.

MELD – model for end-stage liver disease - modelo prognóstico para avaliar a sobrevida dos pacientes com hepatopatias crônicas terminais¹⁴ era calculado da seguinte maneira:

$$\text{MELD} = 0,957 \times \text{Log e (creatinina mg/dl)} + 0,378 \times \text{Log e (bilirrubina mg/dl)} + 1,120 \times \text{Log e (INR)} + 0,643 \times 10 \text{ e arredondar para valor inteiro.}$$

Tempo de isquemia – fria, era o período entre o início da perfusão do órgão, ainda no doador falecido com solução de preservação e a aposição do enxerto no corpo do receptor; quente, era o período entre o início das reconstruções vasculares até a restauração do fluxo sanguíneo para o “novo” órgão; total, a soma dos dois tempos de isquemia. A medida foi realizada em minutos.

Síndrome de reperfusão eram as alterações cardiovasculares após a revascularização do órgão caracterizadas por diminuição superior a 30% da pressão arterial média em relação à basal que durava mais de um minuto e ocorresse dentro dos primeiros cinco minutos após a reperfusão. A presença de arritmias, bradicardia e hipovolemia também podiam estar associadas à síndrome.

Sepse – resposta inflamatória sistêmica à infecção (SRIS) - era caracterizada pela presença de, no mínimo, dois dos seguintes parâmetros: hipotermia (temperatura corpórea < 36 °C) ou febre (> 38°C); taquicardia (frequência cardíaca > 90 bpm); taquipneia (frequência respiratória > 20 ipm ou pCO2 < 32 mmHg); leucocitose (> 12 x 10⁹ células/L); leucopenia (< 4 x 10⁹ células/L) ou mais do que 10% de células imaturas.

Antibioticoterapia foi utilizada com antimicrobianos por mais de cinco dias no pós-operatório.

Enxerto com critério estendido era entendido como órgãos que não apresentavam todas as qualidades necessárias para serem chamadas de ideal. Alcançaram o escore ≥ 3 de Brisceño³.

IMC – índice de massa corpórea – foi calculado pela fórmula: IMC = peso (kg)/altura (m)².

RESULTADOS

Cento e cinquenta e três pacientes, entre 375 submetidos a transplante ortotópico de fígado durante o período entre agosto de 1999 a dezembro de 2009 foram considerados elegíveis para esse estudo. As causas de exclusão foram transplante por piggyback (n=89), receptores com menos de 16 anos (n=75), falência hepática aguda (n=10), morte intraoperatória (n=5), transplante com doador vivo (n=2), split liver (n=2), transplante dominó (n=5), transplante duplo (fígado-rim) (n=1), hemitransposição cavoportal (n=2), retransplante (n=10) e dados incompletos (n=21). As características demográficas dos pacientes são apresentadas na Tabela 1.

Não houve diferenças entre as complicações pós-operatórias entre os grupos estudados (Tabela 2).

Entre os 153 pacientes, 60 (39,2%) desenvolveram IRA durante os três primeiros dias após TOF-C. Hemodiálise foi realizada em 13 pacientes do grupo com IRA, o que corresponde a 8,5% do total de pacientes operados e 21,6% dos pacientes do grupo IRA. Houve dois óbitos entre os pacientes dialisados até o sétimo dia de pós-operatório e dois no mesmo período entre os pacientes do grupo função renal normal (FRN). As indicações para a terapia de substituição renal, hemodiálise foram hipervolemia (cinco pacientes), uremia (cinco pacientes), e ambos em três pacientes.

Fatores de risco pré-operatórios

Traumatismo cranioencefálico e acidente vascular

TABELA 1 - Variáveis pré-operatórias nos grupos de função renal normal (FRN) e injúria renal aguda (IRA)

	FRN	IRA	P
Gênero (M)	65	46	NS
Idade	47 ± 15	53 ± 10	0,005
MELD	15(7-29)	17(8-36)	0,0507
CTP ¹			
A	25 (27,47%)	9 (15%)	
B	50 (54,94%)	20 (33,33%)	< 0,0001
C	16 (17,58%)	31 (51,66%)	
Causa da cirrose			
Viral	30 (33%)	22 (37%)	
Alcoólica	11 (12%)	14 (23%)	NS
Outras	52 (58%)	24 (40%)	
IMC (kg/m ²)	24,69(16,85-35,26)	25,9(20,82-43,60)	0,0074
Diabetes mellitus	74 (49%)	48 (32%)	NS
Hipertensão	81 (89%)	45 (75%)	0,02
Albumina (g/dl)	3,04(1,57-4,7)	2,9(1,78-5)	NS
Sódio (mEq/l)	138(122-146)	137(112-161)	NS
Potássio (mEq/l)	4,1(3-5,7)	4,3(3,3-5,8)	NS
Ureia (mg/dl)	23,50(9-68)	29(12-112)	0,0008
Creatinina (mg/dl)	0,80(0,2-1,6)	1,04(0,40-2,90)	< 0,001
Clearance de creatinina (ml/min)	105,3(51,15-240,6)	81,39(19,27-209,5)	0,0009

Valores expressos em médias ± DP ou medianas (min-máx).

Valores são expressos como número (porcentagem) quando indicado. Os valores são baseados nos pacientes que apresentavam a característica em estudo.

¹ Child-Turcott-Pugh score

TABELA 2 - Complicações pós-operatórias entre os grupos de função renal normal (FRN) e injúria renal aguda (IRA)

Complicações	FRN (%)		IRA (%)		P
	N	%	N	%	
Sepse	9	9,6	10	16,6	NS
Hemoperitônio	8	8,6	5	8,3	NS
Fístula biliar	3	3,2	1	1,6	NS
Estenose biliar	8	8,6	10	16,6	NS
Trombose da artéria hepática	5	5,4	7	11,6	NS
Trombose da veia porta	1	1,1	1	1,66	NS
Reoperação (não-sangramento)	8	8,6	7	11,6	NS
Não-funcionamento primário do enxerto	3	3,2	1	1,7	NS
Disfunção primária	3	3,2	5	8,3	NS

Valores expressos como número (porcentagem). Os valores são baseados nos pacientes que apresentavam a característica em estudo

encefálico foram as causas mais comum de morte encefálica nos grupos IRA (84,5%) vs FRN (85,4%), respectivamente. Não ocorreu diferença significativa na utilização de enxertos hepáticos com critérios estendidos entre os grupos (IRA = 45,0% e FRN = 32,3%, P = 0,1555).

Características do receptor

A análise univariada, considerando os parâmetros do grupo IRA vs FRN, demonstrou diferença com significância estatística para idade (53±10 vs 47±15, P = 0,005), o escore Child-Turcotte-Pugh (P < 0,001), o índice de massa corpórea [24,69 (16,85-35,26) vs 25,9(20,82-43,60), P = 0,0074], a ureia [23,50(9-68) vs 29(12-112), P = 0,0008], a creatinina sérica [0,80(0,2-1,6) vs 1,04(0,40-2,90), P < 0,001] e o clearance de creatinina [105,3(51,15-240,6) vs 81,39(19,27-209,5), P = 0,0009] (Tabela 1). Nenhuma diferença foi encontrada

para o gênero, MELD score, causa da cirrose, presença de diabetes mellitus, albumina sérica, sódio e potássio séricos. O modelo de análise multivariada mediante regressão logística demonstrou que pacientes com escore Child-Turcotte-Pugh igual à classe C apresentaram 14 vezes mais chances de evoluir com IRA do que os com Child-A; OR = 13,8%; 95,0% CI = 2,64 – 72,70, P = 0,002 (Tabela 3).

TABELA 3 - Fatores de risco para o desenvolvimento de injúria renal aguda (IRA) após transplante ortotópico de fígado convencional sem desvio veno-venoso (TOF-C)

	OR	CI	P
Síndrome de reperfusão	3,96	1,05 – 14,96	0,012
Child-Turcott-Pugh (classe C)	13,81	2,64 – 72,70	0,002
Creatinina (pós-TOF)	99,57	15,47 – 640,79	< 0,001

Análise multivariada por regressão logística

Fatores de risco intra e pós-operatórios

Análise univariada identificou diferença com significância estatística entre pacientes que desenvolveram IRA vs FRN para a presença de síndrome de reperfusão (22,0% vs 45,0%, P = 0,005) e transfusão de concentrado de hemácias [3(0-27) vs 5(0-23), P < 0,0001], plasma fresco [3(0-32) vs 6(0-20), P = 0,0032] e plaquetas [0(0-18) vs 5,5(0-30), P = 0,007] (Tabela 4). Modelo de análise multivariada mediante regressão logística demonstrou que pacientes que apresentaram síndrome de reperfusão tinham quatro vezes mais chances de evoluir com IRA do que pacientes sem síndrome de reperfusão (OR = 3,96; 95% CI = 1,05 – 14,96; P = 0,012).

Entre os parâmetros pós-operatórios associados à IRA, a análise univariada demonstrou diferença para o valor da creatinina sérica entre os grupos IRA e FRN [0,9(0,46-1,4) vs 1,57(0,3-3,19), P < 0,0001] e para o período de ventilação mecânica [2(1-5) vs 2(1-5), P = 0,0039] (Tabela 4).

TABELA 4 - Variáveis intra e pós-operatórias entre os grupos de função renal normal (FRN) e injúria renal aguda (IRA)

	FRN	IRA	P
Tempo isquemia fria (min)	441,6 ± 151	440 ± 138	NS
Tempo de isquemia quente (min)	52,7 ± 14	52 ± 12	NS
Concentrado de hemácias (unidade)	3(0-27)	5(0-23)	<0,0001
Plasma fresco (unidade)	3(0-32)	6(0-20)	0,0032
Plaquetas (unidade)	0(0-18)	5,5(0-30)	0,007
Débito urinário (ml/kg/h)	3,7 ± 2,8	2,9 ± 1,78	NS
Síndrome de reperfusão	69 (45%)	34 (22%)	0,005

Valores expressos em médias ± DP e medianas (min=mínimo).

Valores são expressos como número (porcentagem) quando indicado. Os valores são baseados nos pacientes que apresentavam a característica em estudo.

Pacientes do grupo IRA não apresentaram diferenças na análise de sobrevida aos 180 dias, quando comparados aos pacientes do grupo FRN (71,6% vs 82,2%, P = 0,07) (Figura 1).

Houve considerável sobreposição de valores para creatinina sérica pós-operatória entre pacientes dos grupos FRN e IRA. Segundo os cálculos de C-estatística,

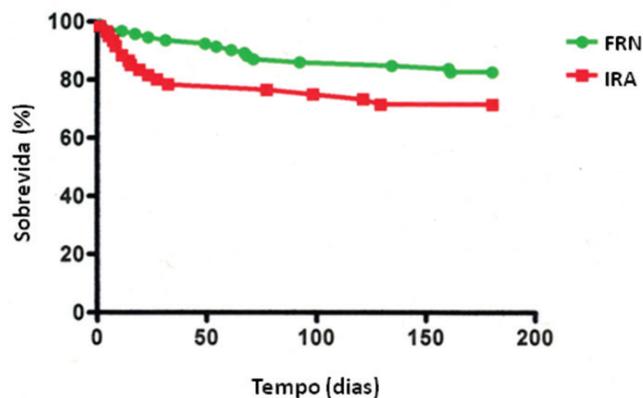


FIGURA 1 - Curva de sobrevida atual de 180 dias nos dois grupos

a área sob a curva para creatinina sérica pós-operatória foi 0,89 (0,8335 a 0,9518, 95% CI). A análise dos dados demonstrou que para o valor de creatinina sérica pós-operatória=1,10 mg/dL, os valores de sensibilidade e especificidade do teste para previsão de IRA no pós-operatório de TOF-C são, respectivamente, 80,2 e 80,5, considerado o melhor cutt-off para previsão de IRA. Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e precisão foram superiores para creatinina sérica pós-operatória se comparados aos valores calculados para o valor de CTP, classe C e para síndrome de reperfusão (Tabela 5).

TABELA 5 - Comparação entre os fatores de risco para IRA após TOF-C

Medidas de qualidade	Síndrome de reperfusão (%)	Child Pugh (%)	Creatinina sérica (%)
Sensibilidade	42,4	51,7	80,0
Especificidade	74,2	82,4	83,5
VPP	51,0	66,0	76,2
VPN	66,9	72,1	86,4
Acurácia	61,8	70,2	82,1

VPP=valor preditivo positivo

VPN=valor preditivo negativo

Esses dados demonstraram que são fatores associados ao desenvolvimento de IRA no pós-operatório de TOF-C e Child C no receptor, o registro de síndrome de reperfusão intraoperatória e os valores de 1,1 mg/dl para creatinina sérica, nos três primeiros dias pós-operatórios, sendo o platô indicado de creatinina sérica superior aos demais fatores identificados.

DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo inclui uma série de pacientes submetidos à TOF-C, no primeiro Centro de Transplante de Fígado localizado em uma das regiões mais pobres do Brasil. Esse programa tem experiência significativa em TOF-C porque na fase inicial da implantação do serviço de transplante de fígado muitas restrições ocorreram. Acreditando que

ele poderia ser seguro sem o desvio venovenoso (DVV) a equipe cirúrgica foi encorajada a iniciar o programa de transplante de fígado. Com a crescente experiência e utilização da técnica em pacientes com grau mais avançado da doença hepática, essa opção tornou-se comum e segura. No acompanhamento desses pacientes não foram identificadas complicações graves inerentes à técnica utilizada (TOF-C).

A IRA é complicação precoce e grave após o TOF⁹. Alguns autores têm sugerido que o DVV não reduz a incidência de IRA pós-operatória. Neste estudo, incidência de 39,2% foi observada. Entre os estudos encontrou-se discrepância (13% a 94%) na sua incidência e isso ocorreu devido à falta de consenso sobre a definição de IRA após transplante de fígado³⁵.

A IRA pré-operatória é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de IRA nesse transplante¹². A função renal pré-operatória, avaliada pela creatinina sérica, faz parte do MELD, que é um escore de estratificação dos pacientes na lista de espera para o transplante de fígado^{14,30}. É o MELD responsável pela alocação de enxertos hepáticos nos USA, no Brasil e em vários outros países. Quanto maior o seu valor, mais grave é o paciente^{1,2}. Neste estudo, não houve diferença entre os valores de MELD do grupo FRN e do IRA. Um recente estudo demonstrou, contrariamente a outros, que MELD > 23 é fator de risco independente para complicações, principalmente a IRA²⁷.

O escore de Child-Turcotte-Pugh ainda é usado na avaliação dos pacientes com doença hepática terminal⁶. Continua sendo uma maneira fácil, rápida e segura de classificar a gravidade do paciente cirrótico, principalmente na convalescência. Existe grande controvérsia sobre a superioridade do MELD em relação ao CTP⁷.

Neste estudo, a classe C do CTP foi mais prevalente no grupo que desenvolveu IRA, indo ao encontro da opinião de vários autores. Esse resultado pode ser interpretado como se a população de estudo fosse quase exclusiva de cirróticos (não pacientes com hepatocarcinoma puros, doenças metabólicas). Com o aumento da obesidade na população, em geral, o índice de massa corpórea (IMC) tornou-se um alvo na avaliação dos candidatos ao transplante de fígado²¹. Como em outros estudos, o IMC aumentado (IMC > 27) foi associado a complicações no pós-operatório de transplante de fígado. Ainda não existe uma razão para a origem dessas complicações. Acredita-se que IMC aumentado pode afetar a dose e o volume de distribuição para drogas com potencial de nefrotoxicidade. O IMC, nos pacientes avaliados neste estudo, foi maior no grupo com IRA após TOF-C.

A isquemia do enxerto hepático, fria ou quente, sempre foi um fator determinante para a boa função do órgão no pós-operatório, ou seja, é um fator determinante direto do sucesso do transplante de fígado¹⁹. Assim, apesar do desenvolvimento de novas soluções de preservação de órgãos, os programas

idealizam sempre realizar o procedimento com o menor tempo possível de isquemia do enxerto²⁰. No presente estudo, não houve diferença significativa do tempo de isquemia quente e fria entre o grupo FRN e o IRA.

Vários fatores podem levar à instabilidade hemodinâmica durante o TOF-C, como a hemorragia na fase de dissecação do órgão doente, coagulopatia inerente à doença hepática e hipotensão após a reperfusão do enxerto¹¹. O reflexo dessa instabilidade hemodinâmica é o aparecimento precoce da IRA após o TOF^{25,26}. Encontrou-se neste estudo maior utilização de concentrado de hemácias, plasma fresco e plaquetas no grupo IRA, comparado ao grupo FRN. Também mais pacientes do grupo com IRA apresentaram síndrome de reperfusão.

A associação em utilização de hemoderivados no intraoperatório e complicações no pós-operatório, principalmente à IRA, é mostrada em vários estudos¹⁷. Acredita-se que os efeitos adversos provenientes das transfusões de hemoderivados estejam associados com a ativação de mediadores inflamatórios, da coagulação e reações imunológicas. Já a presença de síndrome de reperfusão pode levar a danos irreversíveis no enxerto hepático, levando à disfunção ou não-funcionamento do fígado²². Outras complicações como a IRA estão associadas aos pacientes que apresentaram essa síndrome no intraoperatório. Neste estudo, a reperfusão ocorreu mais no grupo com IRA. Na análise multivariada, foi confirmada como fator de risco independente para o aparecimento da IRA pós-TOF-C (P = 0,012).

Entre as variáveis pós-operatórias, o tempo de permanência com ventilação mecânica e a creatinina sérica foram identificados como fatores de risco à IRA após TOF-C. A permanência na ventilação mecânica pode estar associada ao balanço hídrico positivo, evento comum no pós-operatório imediato do TOF-C¹³. Há algum tempo, autores identificaram alterações na troca gasosa pulmonar naqueles que receberam transfusão de plaquetas (concentrado ou aférese)³³. A esse comprometimento pulmonar, chama-se TRALLI²⁹. Hoje já se defende a criteriosa indicação de plaquetas no transplante de fígado para diminuir essa síndrome no pós-operatório.

A creatinina sérica no pós-operatório pode refletir a agressão renal ocorrida no intraoperatório e, assim, ser utilizada como marcador de disfunção renal³⁴. Já é bem estabelecida a associação entre creatinina aumentada e IRA²³. Entretanto, em nenhum estudo foi identificado um valor preditivo para o aparecimento de IRA no pós-operatório¹⁰.

Na análise multivariada, a creatinina sérica pós TOF-C foi o mais importante fator preditor. As complicações pós-operatórias, não-IRA, não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos (FRN e IRA). A sobrevida aos 180 dias entre os grupos também foi similar (P = 0,07).

CONCLUSÃO

É possível concluir que os fatores associados à IRA após TOF-C são: classe C do escore Child-Turcotte-Pugh, nível de creatinina sérica nas primeiras 72 horas e presença de síndrome de reperfusão. O valor da creatinina sérica de 1,10 mg/dL foi considerado o melhor cutt-off para prever a ocorrência de IRA.

REFERÊNCIAS

- Asrani SK, Kim WR. Organ allocation for chronic liver disease: model for end-stage liver disease and beyond. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26:209-13.
- Batista TP, Sabat BD, Melo PSV et al. Impact of MELD allocation policy on survival outcomes after liver transplantation. *Clinics* 2011; 66:1-9.
- Briceño J, Solórzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int* 2000; 13:5249-5252.
- Cabezuelo JB, Ramirez P, Acosta F et al. Does the standard us piggyback surgical technique affect the development of early acute renal failure after orthotopic liver transplantation? *Transpl Proc* 2003; 35:1913-1914.
- Chen ZS, Zeng FJ, Ming CS et al. Classic orthotopic liver transplantation without venovenous bypass: a report of 45 cases. *Transpl Proc* 2003; 35:364-365.
- Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1079-1089.
- Cholongitas E, Senzolo M, Triantos C et al. MELD is not enough--enough of MELD? *J Hepatol* 2005; 42:475-477.
- Fonouni H, Mehrabi A, Sollimani M et al. The need for venovenous bypass in liver transplantation. *HPB* 2008; 10:196-203.
- Gainza FJ. The kidney is the liver's best friend. *Liver Transpl* 2010;16:411.
- Gurusamy KS, Pamecha V, Davidson BR. Piggyback graft for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 19:1:CD008258.
- Hilmi I, Horton CN, Planisic RM et al. The impact of post reperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14:504-508.
- Iglesias JI, DePalma JA, Levine JS. Risk factors for acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: the impact of changes in renal function while patients await transplantation. *BMC Nephrol* 2010; 11:30.
- Jiang GQ, Peng MH, Yang DH. Effect of perioperative fluid therapy on early phase prognosis after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7:367-372.
- Kamath PS, Kim RW. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45:797-805
- Khosravi MB, Jalacian H, Lahsae M et al. The effect of clamping of inferior vena cava and portal vein on urine output during liver transplantation. *Transpl Proc* 2007; 39:1197-1198.
- Lacerda C, Melo P, Fonseca Neto OCL et al. Transplante de fígado em hospital universitário do Recife: resultados iniciais. *Rev Col Bras Cir* 2003; 30:29-33.
- Lee JP, Heo NJ, Joo KW et al. Risk factors for consequent kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function. *Nephrol Dial Transpl* 2010; 25:2772-2785.
- Lerut J, Gertsch P, Blungart LH. Piggyback adult orthotopic liver transplantation. *Helv Chir Acta* 1989; 56:537.
- Macedo FI, Miranda LE, Fernandes JL et al. Donor age as a predictor of risk for short-term outcomes after liver transplant. *Exp Clin Transpl* 2010; 8:202-209.
- Macedo FIB, Miranda L, Padua TC et al. Effects of donor age on patient survival in liver transplantation: short-and long-term analysis. *Hepato Gastroenterol* 2009; 56:1133-1136.
- Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002; 35:105-9.
- Nikeghbalian S, Dehghani M, Salahi H et al. Effects of surgical technique on postoperative renal function after orthotopic liver transplant. *Exp Clin Transpl* 2009; 7:25-27.
- O'Riordan A, Donaldson N, Cairns H et al. Risk score predicting decline in renal function postliver transplant: role in patient selection for combined liver kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 89:1378-1384.
- Oberkofler CE, Dutkowski P, Stocker R et al. Model of end stage liver disease (MELD) score greater than 23 predicts length of stay in the ICV but not mortality in liver transplant recipients. *Crit Care* 2010; 14:R117.
- Ramsay M. The reperfusion syndrome: Have we made any progress? *Liver Transpl* 2008; 14:412-414.
- Sakai T, Matsusaki T, Marsh JW et al. Comparison of surgical methods in liver transplantation: retrohepatic caval resection with venovenous bypass (VVB) versus piggyback (PB) with VVB versus PB without VVB. *Transpl Int* 2010; 23:1247-1258.
- Schwarz B, Pomaroli A, Hoerman C et al. Liver transplantation without venovenous bypass: morbidity and mortality in patients with greater than 50% reduction in cardiac output after vena cava clamping. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2001; 15:460-462.
- Shaw Bw Jr. Some further notes on venous bypass for orthotopic transplantation of the liver. *Transpl Proc* 1987; 19:13-16.
- Sokolovic M, Pastores SM. Transfusion therapy and acute lung injury. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4:387-393.
- Tenorio AL, Macedo FIB, Miranda LEC et al. Survival on waiting list for liver transplantation before and after introduction of the model for end-stage liver disease score. *Transpl Proc* 2010; 42:407-411.
- Tinti F, Umbro I, Meçule A et al. RIFLE criteria and hepatic function in the assessment of acute renal failure in liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42:1233-1236.
- Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210:649-652.
- Watkins TR, Nathens AB. TRALI: a new case definition, a new epidemic? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:839-840.
- Xu X, Ling Q, Wei Q, Zheng SS et al. An effective model for predicting acute kidney injury after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9:259-263.
- Zhu M, Li Y, Xia Q et al. Strong impact of acute injury on survival after liver transplantation. *Transpl Proc* 2010; 42:3634-3638.