


Fatores perioperatórios associados à função retardada do enxerto em pacientes transplantados renais

Perioperative factors associated with delayed graft function in renal transplant patients

Autores

Milton Halyson Benevides de Freitas¹ 

Luciana Cavalcanti Lima¹

Tania Cursino de Menezes Couceiro¹

Wilton Bernadino da Silva²

João Marcelo de Andrade¹

Marcio Handerson Benevides de Freitas²

¹ Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil.

² Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

RESUMO

Introdução: O sucesso do transplante renal e a boa função do enxerto dependem de uma boa técnica cirúrgica, anestesia que assegure a estabilidade hemodinâmica do receptor e condições adequadas de enxerto e receptor. Diversos fatores podem interferir na perfusão do enxerto e comprometer sua viabilidade. O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores perioperatórios associados à função retardada do enxerto (FRE) em pacientes transplantados renais. **Métodos:** Estudo de coorte histórica em 310 pacientes submetidos a transplante entre 2011 e 2013. A FRE foi definida como a necessidade de diálise durante a primeira semana pós-transplante. Utilizou-se regressão logística e técnica Stepwise para construir modelos estatísticos. **Resultados:** A análise multivariada revelou fatores associados à FRE: técnica de anestesia combinada (OR = 3,81, 95% CI, 1,71 a 9,19), regime de fluidos < 50 mL.kg⁻¹ (OR = 3,71, 95% CI, 1,68 a 8,61), diálise por mais de 60 meses (OR = 4,77, 95% IC, 1,93 a 12,80), basiliximab (OR = 3,34, 95% IC, 1,14 a 10,48), tempo de isquemia fria > 12 horas (OR = 5,26, 95% IC, 2,62 a 11,31), doador vivo (OR = 0,19, 95% CI, 0,02 a 0,65) e diurese precoce (OR = 0,02, 95% IC, 0,008 a 0,059). A precisão desse modelo é de 92,6%, calculada usando a área sob a curva ROC. A incidência de FRE na população estudada foi de 76,1%. **Conclusões:** Técnica combinada de anestesia, diálise por mais de 60 meses, basiliximab e tempo de isquemia fria > 12 horas são fatores de risco para FRE; regimes de fluidos liberais e rins de doadores vivos são protetores.

Palavras-chave: Transplante de Rim; Diálise Renal; Imunossupressores; Função Retardada do Enxerto.

ABSTRACT

Introduction: Successful renal transplant and consequent good graft function depend on a good surgical technique, an anesthetic that ensures the hemodynamic stability of the receiver, and appropriate conditions of graft and recipient. Several factors can interfere with the perfusion of the graft and compromise its viability. The objective of this study was to evaluate perioperative factors associated with delayed graft function (DGF) in renal transplantation patients. **Methods:** This is a historical cohort study of patients who underwent renal transplantation between 2011 and 2013. Three hundred and ten transplants were analyzed. DGF was defined as the need for dialysis during the first week post-transplant. Logistic regression with a stepwise technique was used to build statistical models. **Results:** Multivariate analysis revealed the following risk factor for DGF: combined anesthesia technique (OR = 3.81, 95%CI, 1.71 to 9.19), a fluid regimen < 50 mL.kg⁻¹ (OR = 3.71, 95%CI, 1.68 to 8.61), dialysis for more than 60 months (OR = 4.77, 95%CI, 1.93 to 12.80), basiliximab (OR = 3.34, 95%CI, 1.14 to 10.48), cold ischemia time > 12 hour (OR = 5.26, 95%CI, 2.62 to 11.31), living donor (OR = 0.19, 95%CI, 0.02 to 0.65), and early diuresis (OR = 0.02, 95%CI, 0.008 to 0.059). The accuracy of this model was 92.6%, calculated using the area under the ROC curve. The incidence of DGF in the study population was 76.1%. **Conclusions:** Combined anesthesia technique, dialysis for more than 60 months, basiliximab, and cold ischemia time > 12 hours are risk factor for DGF, while liberal fluid regimens and kidneys from living donors are protective factors.

Keywords: Kidney Transplantation; Renal Dialysis; Immunosuppressive Agents; Delayed Graft Function.

Data de submissão: 08/01/2018.

Data de aprovação: 12/06/2018.

Correspondência para:

Milton Halyson Benevides de Freitas.
E-mail: linhohb@hotmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0020



INTRODUÇÃO

O transplante renal é o tratamento de escolha para pacientes com doença renal terminal e está associado à melhor qualidade de vida, relação custo-benefício e maior sobrevivência.¹ O funcionamento adequado do enxerto é essencial para que os pacientes restabeleçam a homeostase do corpo e, assim, beneficiem-se do transplante.²

A diurese precoce é um bom marcador de sucesso no transplante renal, pois reflete o restabelecimento da função do enxerto.³ A insuficiência renal imediatamente após o transplante, por outro lado, é conhecida como função retardada do enxerto (FRE), que está associada à rejeição aguda do rim, insuficiência renal e aumento do risco de perda do enxerto.⁴ O regime hídrico, a origem do rim, a técnica anestésica, as comorbidades, o tempo de isquemia fria (TIF) e os anestésicos utilizados durante a cirurgia são alguns fatores que podem interferir na perfusão do enxerto e comprometer sua viabilidade.⁵

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores perioperatórios associados ao atraso da função do enxerto em pacientes submetidos a transplante renal.

MÉTODOS

Após a aprovação pelo comitê de ética do hospital, este estudo de coorte histórica foi conduzido em pacientes com idade entre 18 e 60 anos que foram programados para transplante renal em nossa instituição no Recife, Brasil, entre 2011 e 2013. Pacientes com doença cardíaca (fração de ejeção < 30%), transplante de rim-pâncreas e retransplante renal foram excluídos deste estudo.

A instabilidade hemodinâmica foi considerada uma queda na pressão arterial sistólica (PAS) de pelo menos 30% em relação à pressão arterial inicial medida na sala de cirurgia e/ou necessidade de drogas vasoativas, mantida por um período igual ou superior a 15 minutos.⁶ O regime restritivo de líquidos foi definido como a hidratação intraoperatória < 50 mL.kg⁻¹. Existem muitas definições de FRE na literatura, uma das mais bem estabelecidas e adotadas em nossa pesquisa foi a necessidade de diálise durante a primeira semana pós-transplante. A função imediata do enxerto (FIE) é definida como a redução da creatinina sérica em pelo menos 70% do valor pré-operatório na primeira semana. Doadores com critérios expandidos (DCE) são uma fonte de rins que permitem que mais

pacientes se beneficiem do transplante. DCE são definidos como todos os doadores falecidos com mais de 60 anos ou doadores com mais de 50 anos com dois dos seguintes parâmetros: hipertensão, AVC como causa de morte ou creatinina sérica terminal maior que 1,5 mg.dl⁻¹.⁷

A monitorização padrão incluiu eletrocardiografia contínua, frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e pressão arterial não invasiva (PNI). A indução e a manutenção da anestesia geral foram realizadas utilizando sevoflurano em concentrações de 1,0% a 2,0%, em uma mistura de 50% de oxigênio e 50% de ar. Os anestésicos intravenosos mais utilizados foram o fentanil, propofol e atracúrio. Os pacientes foram submetidos à anestesia geral balanceada (AG) ou anestesia combinada (AC), definida pelo anestesologista assistente dependendo da estabilidade hemodinâmica, comorbidades e perfil de coagulação. A anestesia regional foi realizada com injeção peridural lombar de bupivacaína a 0,125%, seguida de anestesia geral. O protocolo de imunossupressores utilizados em nossa instituição foi composto por timoglobulina e basiliximab. A timoglobulina é geralmente usada quando o paciente tem painel reativo do anticorpo PRA > 0% e Basiliximab quando a PRA é zero.

ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram coletados do formulário de avaliação pré-anestésica do paciente, ficha de anestesia intraoperatória e registros médicos de nefrologia. As variáveis independentes incluíram técnica de anestesia, regime de hidratação intraoperatória, TIF, duração e tipo de diálise, PRA doador vivo ou falecido, instabilidade hemodinâmica, morte traumática ou não do doador, comorbidades do receptor, imunossupressor, peso e idade do doador e receptor, enquanto a variável dependente foi FRE.

Utilizamos os testes exato de Fisher e qui-quadrado (χ^2) para comparar variáveis categóricas e os testes *t* de Student e Mann-Whitney para comparações de médias (Tabela 1). As variáveis independentes foram submetidas à modelagem de regressão logística utilizando o método Stepwise backward, de acordo com o critério de informação do Akaike (AIC).⁸ Para avaliar a qualidade do ajuste de regressão, foi utilizado o teste de Hosmer e Lemeshow.⁹ A estimativa intervalar do intervalo de confiança do Odds Ratios (OR) foi obtida pela aproximação gaussiana. A precisão e o

desempenho de cada modelo foram avaliados utilizando a área sob a curva ROC.

RESULTADOS

Foram submetidos a transplante renal 344 pacientes, dos quais, 34 foram excluídos da análise (Figura 1). Os dados demográficos e clínicos dos pacientes incluídos estão mostrados na Tabela 1. Ambos os grupos eram comparáveis em relação a sexo do receptor, idade e PRA positiva *versus* negativa.

Dos 310 pacientes, 67,7% eram do sexo masculino, 89% receberam rins de doadores falecidos e 112 (36%) receberam anestesia geral. Na análise univariada (Tabela 1), apenas a origem do rim, o regime restritivo de fluidos e o TIF foram mais prevalentes no grupo da FRE. Instabilidade hemodinâmica ocorreu em 110 pacientes durante o período perioperatório, sem correlação com nenhum grupo (p -valor = 0,48).

DCE estavam presentes em 109 pacientes transplantados, 56 no grupo FRE (p -valor = 0,44). Dos

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

	FIE (74)	FRE (236)	p -valor
Receptores			
Gênero			0.1767°
Feminino	27 (36.4%)	73 (30.9%)	
Masculino	47 (63.5%)	163 (69%)	
Idade (anos)	42.6 (± 15.1)	45.9 (± 12.6)	0.2962°°
Peso (kg)	63.5 (± 13.4)	65.2 (± 14.2)	0.3041°°
IMC (kg.m ⁻²) *	22.9 (± 4.2)	24 (± 4.3)	0.4239°°
Hipertensão			0.3424°
- Não	19 (25.6%)	53 (22.4%)	
- Sim	55 (74.4%)	183 (77.6%)	
Diabetes			0.1964°
- Não	63 (82.8%)	194 (82.2%)	
- Sim	11 (17.1%)	42 (17.7%)	
Tipo de diálise			0.0826°
- Diálise peritoneal	6 (0.8%)	8 (3.3%)	
- Hemodiálise	68 (91.2%)	228 (96.7%)	
PRA > 25			0.1556°
- Não	18 (24.3%)	42 (17.7%)	
- Sim	56 (75.6%)	194 (82.2%)	
Doador			
Falecido			< 0.0001°
- Não	28 (37.8%)	4 (12.5%)	
- Sim	46 (62.1%)	232 (83.4%)	
Idade (anos)	39.3 (± 15)	42.1 (± 14.5)	0.5368°°
Cr	1.5 (± 0.8)	2.2 (± 1.9)	0.4495°°
Transplante			
Tempo de isquemia fria (horas)	11.7 (± 11.2)	21.2 (± 7.8)	< 0.0001°
Regime de fluidos restritivo			< 0.0001°
Não	43 (58.1%)	64 (27.1%)	
Sim	31 (41.8%)	172 (72.8%)	
Tempo cirúrgico (min)	153.9 (± 31.6)	146.1 (± 33.5)	0.3730°°

Nota: SD = desvio-padrão (±), °Teste qui-quadrado (χ^2); °° t de Student;

FRE: função retardada do enxerto

FIE = função imediata do enxerto

PRA = painel de reatividade de anticorpos

doadores, 42,7% (120) tiveram morte traumática, 46,3% (130) morreram em decorrência de acidente vascular cerebral e 11% por outras causas. Após a execução do modelo de regressão logística pelo método Stepwise, o modelo base obtido foi composto pelas seguintes variáveis independentes: tempo de diálise, tipo de anestesia, drogas imunossupressoras, regime hídrico, diurese precoce e origem do rim (Tabela 2).

A incidência de FRE em nosso estudo foi de 76,1%, sendo que a maioria dos pacientes necessitou de diálise nas primeiras 24 horas (43,1%). A análise das características do receptor revelou associações de FRE a tempo de diálise > 60 meses (OR = 4,77, IC 95%, 1,93 a 12,80). Durante o intraoperatório, um

regime de fluido restritivo (OR = 3,71; IC 95%: 1,68 a 8,61) e uso de anestesia combinada (OR = 3,81; IC 95% 1,71 a 9,19) foram relacionados à FRE. Tempo de isquemia fria > 12 horas (OR = 5,26; IC 95% 2,62 a 11,31) e basiliximab (OR = 3,34; IC 95% 1,14 a 10,48) foram fatores de risco para FRE. Rins oriundos de doadores vivos foram identificados como fatores de proteção contra FRE (OR = 0,19, IC 95%, 0,02 a 0,65). Pacientes com diurese precoce apresentaram menor risco de FRE (OR = 0,02, IC 95%, 0,008 a 0,059). Para avaliar o desempenho dessa análise de regressão logística múltipla, calculou-se a área sob a curva ROC, que apresentou acurácia de 92,6% (Figura 2).

Figura 1. Fluxograma de inclusão do estudo

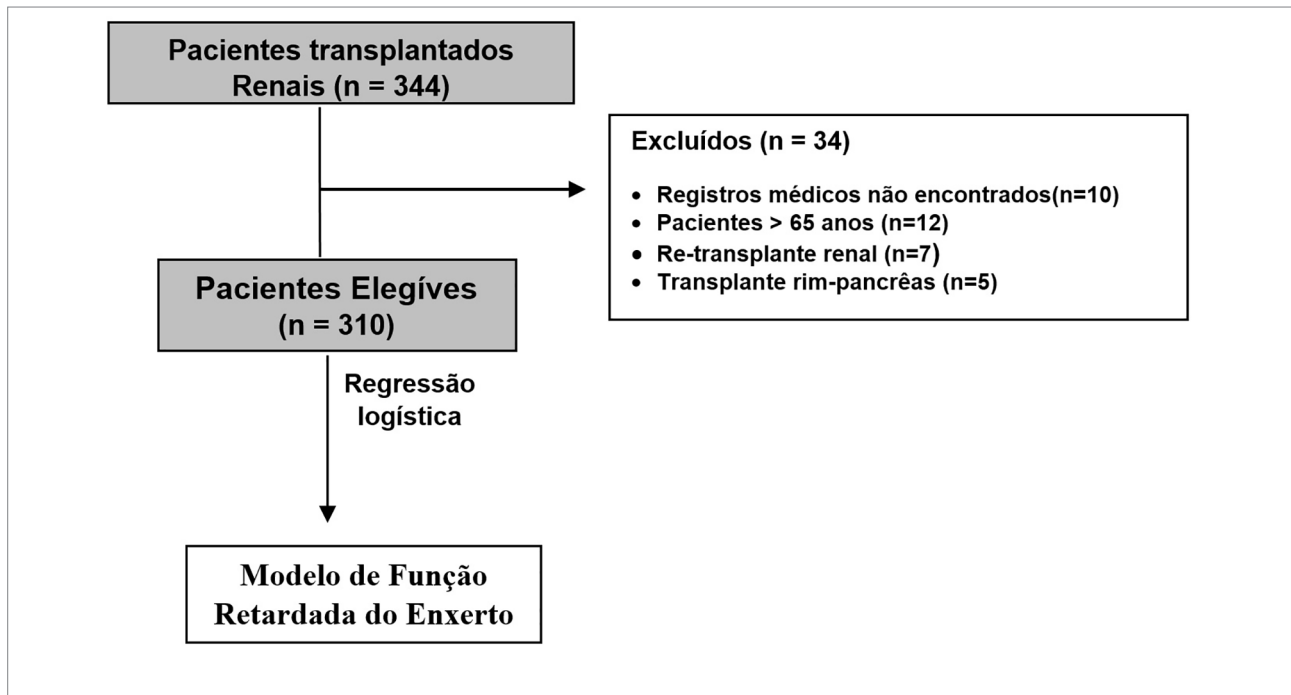
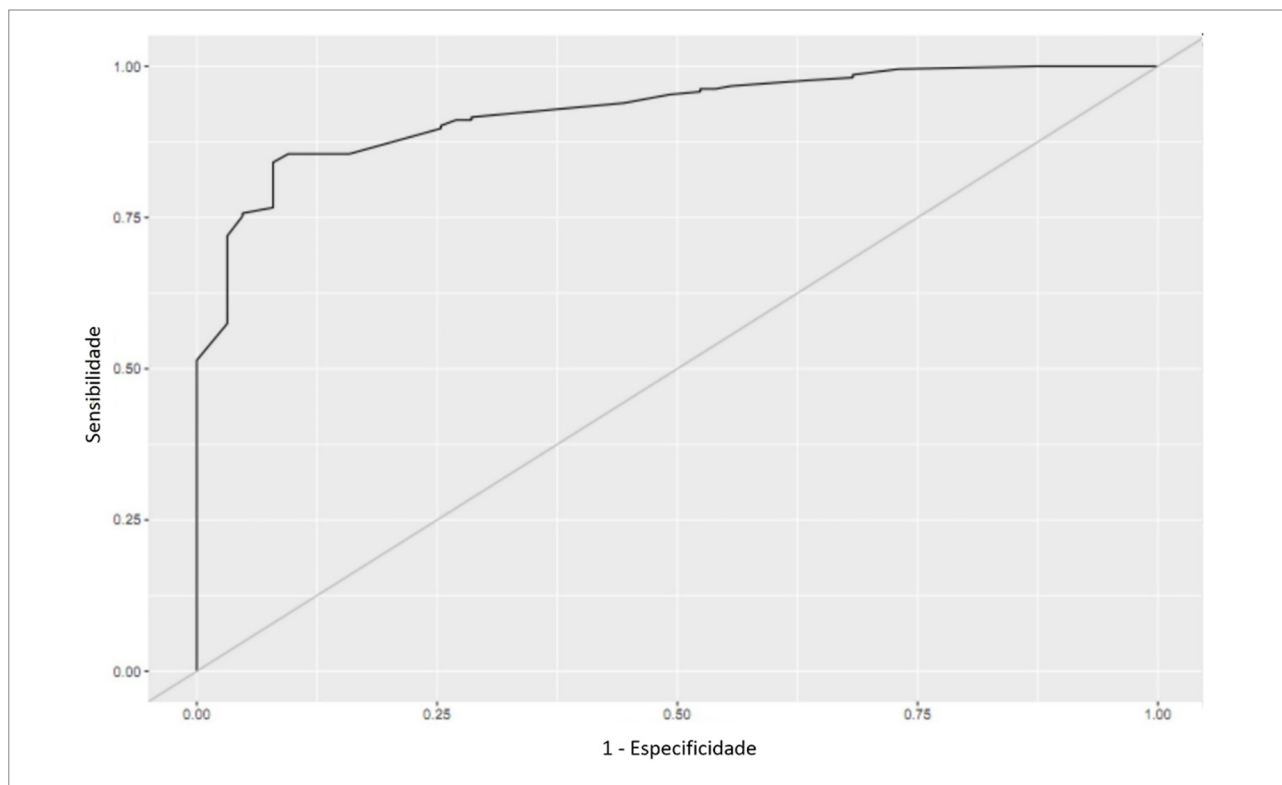


TABELA 2 FATORES ASSOCIADOS À FUNÇÃO RETARDADA DO ENXERTO (FRE)

	Estimativa dos coeficientes	p-valor	OR (95% CI)
Fatores de risco			
- Anestesia combinada	1.3381	< 0.0001*	3.81(1.71-9.19)
- Regime de fluidos restritivo (< 50 mL.kg ⁻¹)	1.3118	0.00153*	3.71(1.68-8.61)
- Imunossupressor (basiliximab)	1.2082	0.03201*	3.34(1.14-10.48)
- Diálise > 60 meses	1.5641	0.00110*	4.77(1.93-12.80)
- Tempo de isquemia fria (> 12h)	1.6618	< 0.0001*	5.26 (2.62-11.31)
Fatores de proteção			
- Doador vivo	-1.2047	0.03434*	0.19(0.02-0.65)
- Diurese precoce	-3.7312	< 0.0001*	0.02(0.008-0.059)

* p < 0.05

Figura 2. Curva ROC mostrando sensibilidade e falso positivo (1 - especificidade) dos fatores associados à função retardada do enxerto (área sobre a curva: 92,6%).



DISCUSSÃO

Neste estudo retrospectivo conduzido em 310 pacientes transplantados renais, foram identificados vários fatores que podem estar relacionados à função retardada do enxerto. Embora a causalidade não possa ser estabelecida, os dados sugerem a associação de acordo com outros estudos.

A FRE é uma das complicações mais comuns após o transplante renal e está frequentemente associada à rejeição aguda e aumento do risco de perda do enxerto. A incidência de FRE neste estudo foi de 76,1%, com taxas de 0,01% para rins de doadores vivos e de 83,4% para rins de doadores falecidos. Em uma análise multicêntrica brasileira de seis centros transplantadores que realizaram 612 transplantes renais com enxertos de doador falecido entre 2000 e 2002, a incidência de FRE foi de 53,9, 62,3 e 51,6%, respectivamente, em 2000, 2001 e 2002.¹⁰ Um dos centros deste estudo teve incidência de 81,6%, semelhante aos nossos resultados. Essas taxas mais elevadas de FRE em doadores falecidos são explicadas principalmente pela dificuldade de manter a estabilidade hemodinâmica no doador, o tempo prolongado de isquemia fria, rins de critérios expandidos e a definição de FRE usada neste estudo, considerando a necessidade de diálise durante a primeira semana pós-transplante. Ojo et al.¹¹ demonstraram

que os receptores de rins expandidos recebem o benefício de anos extras de vida quando comparados a pacientes em diálise na lista de espera, embora tenham apresentado maior taxa de FRE, de rejeição aguda e diminuição de longo prazo da função do enxerto.

Rins de doadores vivos e diurese precoce foram identificados como fatores de proteção para FRE. O tempo curto de isquemia fria e, conseqüentemente, a menor lesão de isquemia-reperfusão (LIR) produzem menos citocinas e radicais livres, o que limita os efeitos deletérios da LIR. Uma associação semelhante entre a origem do enxerto e a FRE foi relatada por Ojo e cols.,¹² que realizaram um estudo de coorte retrospectivo de 37.216 pacientes. Nesse estudo, houve um aumento de 23% no risco de FRE a cada 6 horas de tempo de isquemia fria nos rins de doadores falecidos.

As taxas de FRE também foram afetadas pelo tipo de anestesia utilizada. A anestesia combinada mostra um risco três vezes maior de disfunção do enxerto em nosso estudo. Este é o primeiro estudo a correlacionar a técnica anestésica com a FRE. Essa associação pode ser explicada pela redução dos níveis de catecolaminas e pela vasodilatação após o bloqueio neuroaxial, o que reduz a perfusão do enxerto.¹³

Um regime de fluidos restritivo aumentou o risco de FRE em aproximadamente quatro vezes. A perfusão renal

depende linearmente da pressão arterial média, a qual é influenciada pelo volume intravascular, tônus simpático e autorregulação renal.¹⁴ No transplante, devido à desnervação existente, a autorregulação e o tônus simpático são perdidos, e o fluxo renal sofre grande influência da volemia.¹⁵ Em um estudo clínico com 40 pacientes, Othman et al.,¹⁴ ao avaliarem a influência do regime de hidratação na estabilidade hemodinâmica e função precoce do enxerto, constataram que pacientes que receberam maior infusão de fluidos momentos antes do desclameamento dos vasos renais apresentaram menor instabilidade hemodinâmica e maiores níveis de pressão sistólica, de pressão arterial média e pressão venosa central.

A duração da diálise pré-transplante também foi identificada como um fator de risco para FRE em nosso estudo. Em um estudo retrospectivo com 30.294 pacientes transplantados renais, Keith e cols.¹⁶ descobriram que a incidência de FRE foi 26,4% maior em pacientes que receberam diálise por mais de 72 meses.

Neste estudo, o basiliximab foi identificado como fator de risco para FRE (OR 3,34, *p*-valor = 0,03201). Da mesma forma, em um estudo de coorte retrospectivo com 327 pacientes, Chen e cols.¹⁷ encontraram risco maior de FRE no grupo basiliximab quando comparado à timoglobulina (37,1% *versus* 26,1%, *p*-valor = 0,035). Segundo Lebranchu e cols.,¹⁸ ambos os fármacos anti-linfócitos são eficazes na indução da imunossupressão e estão associados à FRE porque liberam citocinas e induzem nefrotoxicidade. A timoglobulina está associada a uma menor incidência de disfunção do enxerto devido às suas moléculas antiadesinas, que impedem a adesão dos leucócitos às superfícies celulares.¹⁹

Nosso estudo teve algumas limitações. Primeiro, algumas variáveis não medidas podem ter afetado a precisão de nossos modelos. Segundo, as práticas de cuidados perioperatórios podem ser diferentes em outras instituições, o que pode explicar as diferenças nos resultados. Terceiro, a falta de balanço hídrico, que seria a variável ideal para caracterizar o manejo do volume perioperatório. Este estudo tem vários pontos fortes: é o primeiro estudo a examinar o efeito da anestesia na FRE; e os resultados são estatisticamente relevantes para a prática clínica. Futuros estudos prospectivos controlados devem ser realizados para avaliar melhor a relação de associação desses resultados.

CONCLUSÃO

Em resumo, este estudo mostra que regimes de fluidos liberais, rins de doadores vivos e tempo de isquemia fria menor que 12 horas são fatores de proteção para

FRE. Tempo de diálise pré-transplante > 60 meses e anestesia combinada são fatores de risco. Basiliximab é um fator de risco para FRE.

REFERÊNCIAS

- Coupe N, O'Brien M, Gibson P, de Lima J. Anesthesia for pediatric renal transplantation with and without epidural analgesia- a review of 7 years experience. *Paediatr Anaesth* 2005;15:220-8.
- Rabbat CG, Thorpe KE, Russel JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:917-22.
- Dawidson IJ, Ar'Rajab A. Perioperative fluid and drug therapy during cadaver kidney transplantation. *Clin Transpl* 1992;267-84.
- Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004;364:1814-27.
- Gil JS, Pereira BJ. Death in the first year after kidney transplantation: implication for patient waiting list. *Transplantation* 2003;75:113-7.
- Smith TW, Kelly RA, Stevenson LW, Braunwald E. Management of heart failure. In: Braunwald E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. p. 442-514.
- Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:114-25.
- Bozdogan H. Model selection and Akaike's Information Criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions. *Psychometrika* 1987;52:345-70.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley; 1989.
- Azevedo LS, Castro MC, Monteiro de Carvalho DB, d'Avila DO, Contieri F, Gonçalves RT, et al. Incidence of delayed graft function in cadaveric kidney transplants in Brazil: a multicenter analysis. *Transplant Proc* 2005;37:2746-7.
- Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:589-97.
- Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schumouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997;63:968-74.
- Yost CS, Niemann CU. Anesthesia for Abdominal Organ Transplantation. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2155-84.
- Othman MM, Ismael AZ, Hammouda GE. The impact of timing of maximal crystalloid hydration on early graft function during kidney transplantation. *Anesth Analg* 2010;110:1440-6.
- Morita K, Seki T, Nonomura K, Koyanagi T, Yoshioka M, Saito H. Changes in renal blood flow in response to sympathomimetics in the rat transplanted and denervated kidney. *Int J Urol* 1999;6:24-32.
- Keith D, Cantarovich M, Paraskevas S, Tchervenkov J. Duration of dialysis pretransplantation is an important risk factor for delayed recovery of renal function following deceased donor kidney transplantation. *Transplant Int* 2008;21:126-32.
- Chen G, Gu J, Qiu J, Wang C, Fei J, Deng S, et al. Efficacy and safety of thymoglobulin and basiliximab in kidney transplant patients at high risk for acute rejection and delayed graft function. *Exp Clin Transplant* 2013;11:310-4.
- Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant* 2002;2:48-56.
- Batiuk TD, Bennet WM, Norman DJ. Cytokine nephropathy during antilymphocyte therapy. *Transplant Proc* 1993;25:27-30.