



# CONGRESSO PAULISTA DE GASTROENTEROLOGIA

## INFLUÊNCIA DA FUNÇÃO RENAL PRÉ-OPERATÓRIA NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Autores: Adriane Andrade da Costa<sup>1</sup>, Laiza Kremer Gamba<sup>1</sup>, Luize Kremer Gamba<sup>1</sup>, Giulia Werner Piper, Alice Ferreira da Silva, Gabriel Ramos Jabur, João Eduardo Leal Nicoluzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Angelina Caron - Campina Grande do Sul- PR

# PALAVRAS-CHAVE

Transplante de Fígado. Testes de Função Renal. Análise de sobrevida

## INTRODUÇÃO

O transplante hepático é considerado o procedimento mais complexo da cirurgia contemporânea, pois nenhum outro interfere simultaneamente com tantas funções do organismo. Somado à insuficiência hepática, a doença renal (aguda ou crônica) frequentemente coexiste, situação que torna o manejo dos pacientes ainda mais complexo, pois a disfunção renal pré e pós-transplante hepático é um importante fator complicador do prognóstico, estando correlacionado ao aumento da morbidade, mortalidade e do custo final do tratamento.

A avaliação da função renal em pacientes que serão submetidos ao transplante hepático tornou-se um tema de estudo importante por muitas razões. Isso porque, a função renal possui grande influência na alocação de órgãos através do MELD score (modelo de doença hepática terminal). Sabe-se, no entanto, que avaliar a função renal no contexto de lesões hepáticas terminais tem sua dificuldade baseada no fato de que a creatinina sérica não é precisa em refletir a gravidade da insuficiência renal porque pode ser afetada por vários fatores, como níveis séricos de bilirrubina elevados, perda de massa muscular, desnutrição, redução da função hepática e da síntese de creatina.

## OBJETIVO

O objetivo desse trabalho foi avaliar as taxas de sobrevida, à curto e longo prazo, de pacientes com disfunção renal variável e comparar àqueles com função renal normal.

## MÉTODO

Neste estudo foi realizada análise longitudinal retrospectiva com amostra final composta de 148 prontuários de pacientes que realizaram transplante hepático nos anos de 2016 e 2017 em um serviço de transplantes da região metropolitana de Curitiba.

Foram incluídos pacientes que realizaram transplante de fígado e deram continuidade ao tratamento no segmento ambulatorial do Hospital Angelina Caron, de Campina Grande do Sul, no Paraná, durante o período analisado. Foram excluídos do estudo pacientes menores de 18 anos, pacientes submetidos a algum transplante anteriormente ou submetidos ao transplante simultâneo de fígado e rim.

A função renal dos pacientes foi analisada através do último clearance de creatinina pré-transplante no cadastro técnico do Sistema Nacional de Transplantes (SNT), sistema responsável pela alocação do órgão para pacientes inscritos no processo. A taxa de filtração glomerular foi calculada através da fórmula CKD-EPI.

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios padrões, valores mínimos e máximos. Para variáveis categóricas foram apresentados frequências e percentuais. Para a comparação de dois grupos, em relação ao tempo de em lista de espera, foi usado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Mais de dois grupos foram comparados usando-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

A condição de normalidade das variáveis quantitativas contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a análise univariada e multivariada de fatores associados ao tempo de sobrevida foram ajustados modelos de Regressão de Cox e estimados os valores de hazard ratio (HR) com respectivos intervalos de confiança de 95%.

A variável complicação tardia foi incluída nos modelos como tempo-dependente. Para descrição da sobrevida foram apresentadas curvas de Kaplan-Meier. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

Esta pesquisa faz parte do projeto de origem “Perfil epidemiológico e análise da sobrevida de pacientes submetidos ao transplante hepático” e foi submetida em junho de 2018 na Plataforma Brasil e aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital Angelina Caron (CEP-HAC) sob o CAAE 91928418.1.0000.5226 e Número do Parecer 2.749.478.



# RESULTADOS

Nas variáveis demográficas dos pacientes do estudo (n=148), foi encontrado n=105 (79,5%) pessoas pertencentes ao sexo masculino, com predomínio da cor autodeclarada branca, sendo 93% da amostra representada por 139 pacientes. A idade média foi de 52 anos  $\pm$  11,7 (20 – 73). O tempo em lista para o transplante hepático foi de 68 dias  $\pm$  113 (1 – 175).

Em relação às variáveis relativas às doenças hepáticas de base dos pacientes do estudo, constatou-se que frequentemente mais de uma etiologia coexistia, como é o caso da associação entre cirrose alcoólica e alguma hepatite viral, dessa forma, a análise foi realizada de forma isolada para cada etiologia. A cirrose alcoólica seguida da hepatite B, foram as etiologias mais prevalentes. Foram agrupadas as etiologias que representavam um menor número de pacientes na amostra. As etiologias consideradas no grupo “outras” foram: Edema hepático (n=1), Esquistossomose (n=1), colangite esclerosante (n=2), hepatite medicamentosa (n=2), Síndrome de budd-chiari (n=2), cirrose biliar primária e secundária (n=6).

A TFG média encontrada pré-transplante dos pacientes foi 74,8 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $\pm$  35,67 (9,2 - 132,6)). 21 pacientes (14,2%) tiveram TFG < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, enquanto 127 (85,8%) tinham TFG  $\geq$  30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> antes de realizar o transplante hepático. 12 pacientes (8,10%) já possuíam o diagnóstico prévio de Insuficiência renal, mas apenas dois deles haviam realizado diálise duas ou mais vezes na última semana do cadastro no SNT. Além da TFG, foi realizada a análise univariada de critérios de gravidade da doença hepática, demonstrado na tabela 2.

Tabela 2: Variáveis relativas à avaliação da gravidade da doença

Variável	Classif.	Resultado*
TFG		74,8 $\pm$ 35,67 (9,2 - 132,6)
TFG	< 30	21 (14,2)
	$\geq$ 30	127 (85,8)
MELD NA		13,8 $\pm$ 5,31 (6 - 39)
MELD NA	< 15	105 (70,9)
	$\geq$ 15 e $\leq$ 25	38 (25,7)
	> 25	5 (3,4)
Hiponatremia	Não	133 (89,9)
	Sim	15 (10,1)
Sódio		137,5 $\pm$ 6,5 (107 - 147)
	< 136	108 (73,0)
	$\geq$ 136	40 (27,0)
Billirrubinas totais		5,1 $\pm$ 6,0 (0,42 - 31,9)
	0,3 $\leq$ 1,9	12 (8,1)
	> 1,9	136 (91,9)
RNI		1,8 $\pm$ 1,6 (0,7 - 15)
	0,7 $\leq$ 2	122 (82,4)
	> 2	26 (17,6)

\*Descrito por média  $\pm$  desvio padrão (mínimo – máximo)

Fonte: Os autores (2019)

As complicações precoces, até 30 dias do procedimento, foram descritas em 79 pacientes (53,4%) e o tempo médio entre o transplante e a complicação foi de aproximadamente 7 dias (6,8  $\pm$  6,3 (1 - 27)). As intercorrências mais frequentes foram as complicações hemodinâmicas n=21 (14%), seguida das renais n=18 (12%), biliares n= 18(12%) e infecciosas n=17 (11,5%).

Já as complicações tardias mais frequentes estiveram relacionadas majoritariamente com intercorrências infecciosas n=22(15%), biliares n=11(7,5%), renais n=7 (5%) e relacionadas a rejeição do enxerto n=7 (5%). O tempo médio entre o procedimento e alguma complicação tardia foi de 197 dias (197  $\pm$  192 (32 - 881)).

Os desfechos de falha do transplante foram definidos em perda do enxerto com necessidade de retransplante e óbito. Ocorreu a necessidade de retransplante em 5 pacientes (3,5%) e o tempo médio entre os transplantes foi de aproximadamente 92 dias (91,8  $\pm$  145,8 (3 - 341)). 64 pacientes tiveram o desfecho de óbito, representando 43% da amostra. .

Para pacientes que morreram, foi considerado o tempo até o óbito (sobrevida) e para pacientes que não morreram, foi considerado o tempo até o último acompanhamento, ou seja, até a última data em que foi certificado que o paciente foi visto vivo. Na análise de sobrevivida, os dados censurados não equivalem aos dados faltantes. Os participantes cujos dados foram censurados não foram excluídos do estudo e contribuíram tempo sob risco para a análise até o último intervalo em que foram acompanhados vivos. Portanto, não foram necessários métodos de imputação.

Na análise univariada, para cada uma das variáveis, testou-se a hipótese nula de que não há associação entre a variável e a sobrevivida (óbito), versus a hipótese alternativa de que há associação. “Complicação tardia” foi analisada considerando-se esta variável como sendo tempo-dependente (este evento ocorreu ao longo do tempo de seguimento dos pacientes, então este tempo até a ocorrência de complicação tardia foi considerado no modelo de regressão de Cox).

Quando é analisado o desempenho pós-transplante dos pacientes com pior função renal antes do procedimento (TFG < 30 ml/min), tem-se os que 43% (9 pacientes) tiveram complicações precoces (primeiros 30 dias). Sendo a complicação hemodinâmica a mais enfrentada por esse grupo, seguida da infecciosa.

Na análise multivariada, os resultados indicam que independente de ter complicação precoce ou tardia, o risco de óbito de um paciente com TFG < 30 é 1,95 vezes o risco de óbito de um paciente com TFG  $\geq$  30 (p=0,028). Além disso, independente da TFG e de complicação tardia, o risco de óbito de um paciente que tem complicação precoce é 2,26 vezes o risco de óbito de um paciente que não tem complicação precoce (p=0,010). Já o risco de óbito de um paciente que tem complicação tardia é 3,57 vezes o risco de óbito de um paciente que não tem complicação tardia, independente das outras variáveis. A análise foi realizada através do modelo de Regressão de Cox incluindo “complicação tardia” como variável tempo-dependente, teste de Wald, p<0,05

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a vigilância da função renal pré e pós-transplante deve ser fortemente incentivada como forma de prevenção de mortalidade, à curto e longo prazo, de pacientes submetidos ao transplante hepático.



# REFERÊNCIAS

1. D'Albuquerque LA, de Oliveira e Silva A. Transplante de fígado. Arq Gastroenterol. 1993;30(4):79-81.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet. 1963;117:659-76.
3. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. Ann Surg. 1968;168(3):392-415.
4. Starzl TE, Putnam CW, Koep LJ. Current status of liver transplantation. South Medical J. 1977;70(4):389-90.
5. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. Lancet. 1979;
6. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation, June 20-23, 1983. Hepatology.
7. Fung JJ, Demetris AJ, Jain A, Venkataramanan R, Starzl TE. Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation. Transplant Proc. 1990;22(1):13-6
8. Fung JJ, Todo S, Jain A, McCauley J, Alessiani M, Scotti C, et al. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporinerelated complications. Transplant Proc. 1990;22(1):6-12.
9. Ferreira Meirelles Júnior R, Salvalaggio P, Bruno de Rezende M, Silva Evangelista A, Della Guardia B, Eduardo Lourenço Matielo C, et al. Transplante de fígado: história, resultados e perspectivas Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. 2015;13(1):149-52.
10. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Hepatology 2014; 59:1144



**OBRIGADO**